



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**KARDIOTOKSIČNI EFEKAT HEMIOTERAPIJE  
KOD OBOLELIH OD NEMIKROCELULARNOG  
KARCINOMA BRONHA SA UZNAPREDOVALIM  
STADIJUMOM BOLESTI**

---

**Doktorska disertacija**

Kandidat: Ass. mr sc. med dr Daliborka Bursać

Mentori: Prof. dr sc. med Nevena Sečen

Prof. dr sc. med Nada Čemerlić-Adić

Novi Sad

2015.g.

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ključna dokumentacijska informacija**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Daliborka Bursać
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc. med Nevena Sečen Prof. dr sc. med Nada Čemerlić-Ađić
Naslov rada: NR	Kardiotoksični efekat hemioterapije kod obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha sa uznapredovalim stadijumom bolesti
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(9 broj poglavlja / 157 stranica / 9 slika / 57 tabela / 30 grafikona / 192 referenci / 6 priloga )
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Interna medicina, pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Bronhijalne neoplazme; Nemikrocelularni karcinom pluća; Antineoplastični lekovi + neželjena dejstva + toksičnost; Kardiotoksini; Stadijum neoplazmi
UDK	616.233-006.6-08 615.38.06
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	nema
Izvod: IZ	<p>Hemioterapija koja se koristi za lečenje karcinoma utiče i na kardiovaskularni sistem. Ciljevi istraživanja su: utvrditi uticaj kardiotoksičnosti na preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim stadijumom NSCLC; utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su lečeni hemioterapijom prve linije (gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) sa i bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja i utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti u toku primene protokola docetaxel/cisplatin kao hemioterapije druge linije, u odnosu na primenu protokola gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin, kao terapije prve linije. Istraživanjem je obuhvaćeno 270 bolesnika sa citološki ili patohistološki dokazanim NSCLC kliničkog stadijuma III i IV. Dobijeni su rezultati koji ukazuju da je preživljavanje bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su imali pojavu kardiotoksičnosti tokom hemioterapije prve i druge linije kraće u odnosu na bolesnike bez pojave kardiotoksičnosti, sa statističkom značajnošću nakon prvog, drugog, četvrtog ciklusa hemioterapije i nakon šest meseci (<math>p=0.004</math>, <math>p=0.020</math>, <math>p=0.030</math> i <math>p&lt;0.0005</math>, respektivno). Kardiotoksičnost kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena. Kardiotoksičnost kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu paclitaxel/carboplatin se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, a statistička značajnost utvrđena prilikom prvog kontrolnog pregleda kod bolesnika u III stadijumu (<math>p=0.037</math>). Kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protkolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali je statistička značajnost ustanovljena samo pri prvom kontrolnom pregledu, (<math>p=0.022</math>). Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije kardiotoksičnost značajno češće javila u toku prvog ciklusa hemioterapije (<math>p=0.049</math>) u odnosu na bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije. Kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u toku druge linije hemioterapije kardiotoksičnost se statistički značajno češće javila u odnosu na prvu liniju hemioterapije u toku četvrtog ciklusa hemioterapije (<math>p=0.020</math>). Uspostavljanje ravnoteže između efektivnosti hemioterapije i rizika od oštećenja kardiovaskularnog sistema zahteva blisku saradnju onkologa i kardiologa, sa ciljem kreiranja individualne terapije za svakog bolesnika.</p>

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	15.11.2012.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: <b>Prof. dr Branislav Perin</b>, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu.</p> <p>član: <b>Prof. dr Gordana Panić</b>, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu.</p> <p>član: <b>Prof. dr Đorđe Považan</b>, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu.</p> <p>član: <b>Prof. dr Slobodan Dodić</b>, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu.</p> <p>član: <b>Potpukovnik Prof. dr Slobodan Obradović</b>, Vojnomedicinska akademija, Beograd.</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF MEDICINE

**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Daliborka Bursać
Mentor: MN	Prof. dr sc. med Nevena Sečen Prof. dr sc. med Nada Čemerlić-Adić
Title: TI	Cardiotoxic effects of chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	9 chapters / 157 pages / 9 pictures / 57 tables / 30 graphs / 192 references / 6 supplements
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine - pulmonology

Subject, Key words SKW	Bronchial Neoplasms; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Antineoplastic Agents + adverse effects + toxicity; Cardiotoxins; Neoplasm Staging
UC	616.233-006.6-08 615.38.06
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Lung cancer chemotherapy affects the cardiovascular system as well. The research objectives were to establish: the effects of cardiotoxicity on the survival of advanced NSCLC patients; the frequency of cardiotoxicity in the patients treated with the first-line chemotherapy (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/carboplatin), with or without the history of cardiovascular comorbidities, and the frequency of cardiotoxicity registered in the course of the second-line chemotherapy with docetaxel/cisplatin, as compared to the first-line chemotherapy with gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/carboplatin. The investigation included 270 patients with cytologically or histopathologically confirmed NSCLC at the clinical stages III and IV. The obtained research results suggest the patients with stage III and IV NSCLC who developed cardiotoxicity in the course of the first- and second-line chemotherapy had a shorter survival than those without cardiotoxicity, with the statistical significance registered after the first, second, and fourth chemotherapy course, as well as six months later (<math>p=0.004</math>, <math>p=0.020</math>, <math>p=0.030</math> and <math>p&lt;0.0005</math> respectively). Stage III and IV NSCLC patients receiving the first-line chemotherapy with gemcitabine/cisplatin developed cardiotoxicity more frequently if they had a former history of cardiovascular diseases, but with no statistical significance registered. Stage III and IV NSCLC patients on the first-line chemotherapy protocol with paclitaxel/carboplatin developed cardiotoxicity more frequently if they had a former history of cardiovascular diseases, and the statistical significance was registered at the first control examination in stage III NSCLC patients (<math>p=0.037</math>). Stage III and IV NSCLC patients receiving the first-line chemotherapy protocols with gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/carboplatin developed cardiotoxicity more frequently if they had former cardiovascular diseases, but the statistical significance was registered at the first control examination only, one month after chemotherapy application (<math>p=0.022</math>). The patients receiving the second-line chemotherapy developed cardiotoxicity much more often during the first chemotherapy course (<math>p=0.049</math>), as compared to the patients receiving the first-line chemotherapy. Among the patients with a former history of cardiovascular diseases, those receiving the second-line chemotherapy developed cardiotoxicity during the fourth chemotherapy course significantly more frequently than the patients on the same course of the first-line chemotherapy (<math>p=0.020</math>). To achieve the balance between chemotherapy efficacy and the risk of the cardiovascular system damage requires a close cooperation of an oncologist and a cardiologist, aimed at designing a unique, individual therapy for each patient.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	15.11.2012.
Defended: DE	

Thesis Defend Board: DB	president: <b>Branislav Perin M.D., Ph.D.,</b> member: <b>Gordana Panić M.D., Ph.D.,</b> member: <b>Đorđe Považan M.D., Ph.D.,</b> member: <b>Slobodan Dodić M.D., Ph.D.,</b> member: <b>Slobodan Obradović M.D., Ph.D.,</b>
----------------------------	--

### *Zahvalnost autora*

Zahvaljujem se mentorima Prof.dr Neveni Sečen i Prof.dr Nadi Čemerlić-Ađić na nesebičnoj stručnoj i prijateljskoj saradnji i podršci prilikom izrade ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem Goranu Remeru koji je uradio statističku analizu podataka korištenih u ovoj disertaciji. Kolegama i saradnicima Odeljenja za hemioterapiju i Dnevne bolnice zahvaljujem se na značajnoj pomoći tokom izvođenja studije. Zahvaljujem se na pomoći i saradnicima iz Ambulante za ehokardiografiju i Centra za kliničku biohemiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

Posebnu zahvalnost dugujem porodici na velikoj podršci, strpljenju i razumevanju.

*Autor*



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	12
1.1. Epidemiologija karcinoma bronha .....	12
1.1.1. Značaj malignih bolesti.....	12
1.1.2. Incidenca i mortalitet karcinoma bronha .....	13
1.2.1. Pušenje .....	16
1.2.3. Uticaj životne i radne sredine .....	17
1.3. Molekularna biologija karcinoma bronha .....	19
1.4. Patohistološka klasifikacija karcinoma bronha.....	23
1.5. Klinička slika karcinoma bronha .....	25
1.5.1. Kliničke manifestacije nastale kao posledica lokalnog rasta primarnog tumora .....	26
1.5.2. Kliničke manifestacije nastale kao posledica intratorakalnog širenja .....	26
1.5.3. Kliničke manifestacije nastale kao posledica ekstratorakalnog širenja–metastaza.....	27
1.5.4. Kliničke manifestacije nastale kao posledica paraneoplastičnog sindroma ....	27
1.5.5. Procena opšteg stanja bolesnika.....	28
1.6. Dijagnoza karcinoma bronha .....	29
1.6.1. Neinvazivni dijagnostički postupci.....	30
1.6.2. Minimalno invazivni dijagnostički postupci.....	31
1.6.3. Invazivni dijagnostički postupci .....	32
1.7. Proširenost karcinoma bronha - TNM klasifikacija.....	33
1.8. Lečenje karcinoma bronha .....	34
1.8.1. Hirurško lečenje .....	35
1.8.2. Radioterapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha .....	35

1.8.3. Hemioterapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha .....	36
1.8.4. Biološka terapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha.....	37
1.9. Nuspojave hemioterapije karcinoma bronha .....	39
1.10. Kardiotsičnost hemioterapije karcinoma bronha .....	40
1.10.1. Uvod.....	40
1.10.2. Istorijat kardiotsičnosti.....	41
1.10.3. Definicija kardiotsičnosti .....	41
1.10.4. Vrste kardiotsičnosti .....	42
1.10.4.1. Vrste kardiotsičnosti u odnosu na vreme ispoljavanja.....	42
1.10.4.2. Vrste kardiotsičnosti u odnosu na mehanizam nastanka.....	43
1.10.5. Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiotsičnosti .....	43
1.10.6. Dijagnoza kardiotsičnosti izazvane hemioterapijom .....	46
1.10.6.1. Ehokardiografija .....	47
1.10.6.2. Primena serumskih biomarkera u detekciji kardiotsičnosti .....	48
1.10.6.3. Ostale dijagnostičke metode u detekciji kardiotsičnosti.....	52
1.10.7. Najčešći kardiovaskularni toksični efekti .....	53
1.10.8. Terapija kardiotsičnosti uzrokovane hemioterapijom.....	54
1.10.9. Srčana insuficijencija .....	56
1.10.10. Ishemijska bolest srca .....	58
1.10.11. Arterijska hipertenzija uzrokovana kardiotsičnošću .....	60
1.10.12. Tromboembolizam uzrokovan kardiotsičnošću.....	61
1.10.13. Bradikardija uzrokovana kardiotsičnošću.....	63
1.10.14. Produženje QT intervala uzrokovano kardiotsičnošću .....	64
1.10.15. Atrijalna fibrilacija uzrokovana kardiotsičnošću .....	64
1.10.16. Budućnost kardionkologije .....	65
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	66

3. MATERIJAL I METODE	67
3.1. Ispitanici	67
3.2. Protokol istraživanja	70
3.3. Medicinska dokumentacija	70
3.4. Statistička obrada podataka	71
4. REZULTATI	72
5. DISKUSIJA	120
6. ZAKLJUČCI	136
7. PRILOZI	138
8. LISTA SKRAĆENICA	146
9. LITERATURA	147

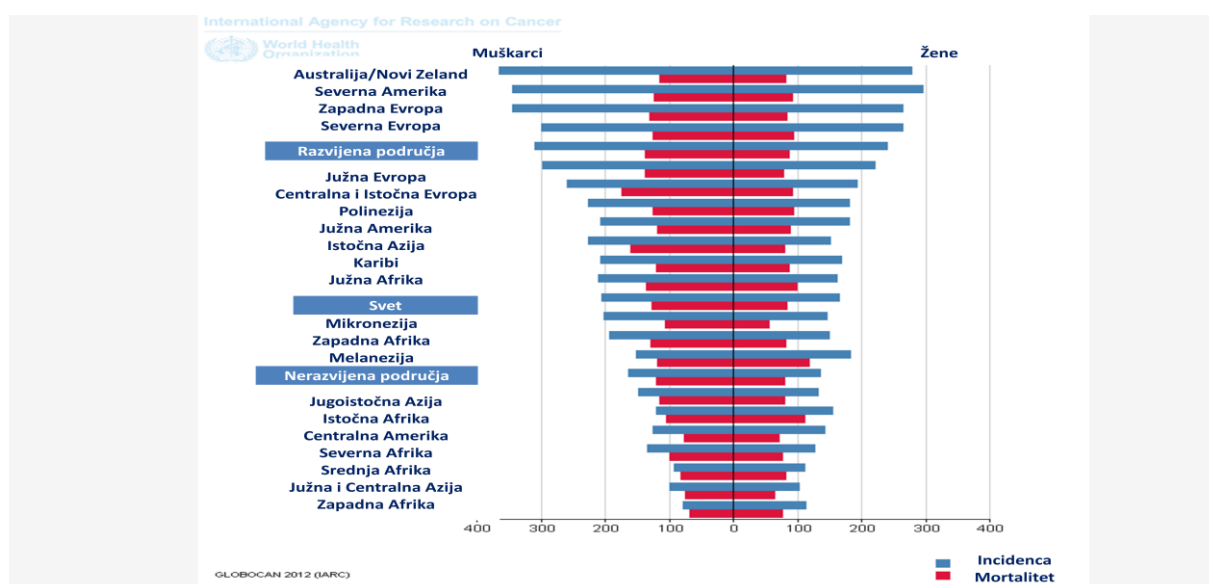
# 1. UVOD

## 1.1. Epidemiologija karcinoma bronha

Karcinom bronha je jedna od najčešćih malignih bolesti. Broj obolelih od karcinoma bronha i dalje je u porastu i po učestalosti i prema smrtnosti. Zbog stroge politike zabrane pušenja smanjena je incidenca karcinoma bronha kod muškaraca, a kod žena dostiže plato u većini evropskih zemalja i u Sjedinjenim Američkim Državama (1,2). U našoj zemlji karcinom bronha predstavlja vodeću malignu bolest kod muškaraca, kod žena je u porastu (3).

### 1.1.1. Značaj malignih bolesti

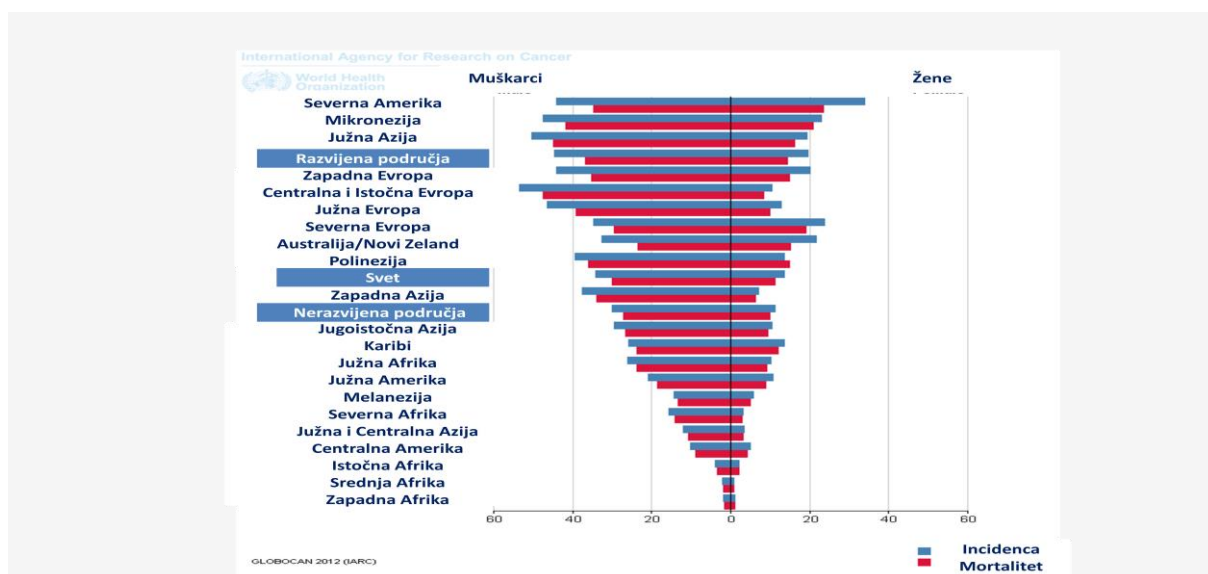
Incidenca karcinoma bronha značajno varira među različitim etničkim populacijama širom sveta. Registrovanje karcinoma ima dugu tradiciju u mnogim zemljama kao na primer u Velikoj Britaniji, ali 80% svetske populacije živi u područjima koja nisu obuhvaćena ovim sistemom. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (International Agency for Research on Cancer) raspolaže podacima za procenu incidence i mortaliteta od karcinoma u svim područjima. Prema tim podacima u toku 2012. godine je otkriveno 1.41 milion novih slučajeva i 8.2 miliona smrtnih slučajeva od malignih bolesti. Od tog broja 57% (8 miliona) novih slučajeva i 65% (5.3 miliona) smrtnih slučajeva se javilo u nerazvijenim zemljama, kao je prikazano na Slici 1 (4,5).



Slika 1. Incidenca i mortalitet karcinoma u svetu (5)

### 1.1.2. Incidenca i mortalitet karcinoma bronha

Karcinom bronha je najčešći oblik karcinoma prema podacima prikazanim od strane GLOBOCAN-a, sa 1.8 miliona novih slučajeva dijagnostikovanih u 2012. godini (oko 12.9% od ukupnog broja), od čega je 58% u manje razvijenim regionima. Najčešći je karcinom kod muškaraca širom sveta, sa najvećom uzrasno standardizovanom stopom incidence u centralnoj i istočnoj Evropi (53.5/100.000 ) i istočnoj Aziji (50.4/100.000). Niske stope incidence su primećene u Srednjoj i Zapadnoj Africi (2.0 i 1.7/100.000, respektivno), verovatno i zbog oskudne evidencije. Kod žena su stope incidence generalno niže, uglavnom usled različite izloženosti pušenju. Najviša stopa incidence je u Severnoj Americi (33.8/100.000) i severnoj Evropi (23.7/100.000) sa relativno visokom stopom u istočnoj Aziji (19.2/100.000) i najnižim stopama u Zapadnoj Africi i Bliskom Istoku (1.1/100.000 i 0.8/100.000, respektivno). Karcinom bronha uzrokuje 1.59 miliona smrtnih slučajeva, što je 19.4% od ukupnog mortaliteta zbog malignih bolesti, Slika 2 (5).



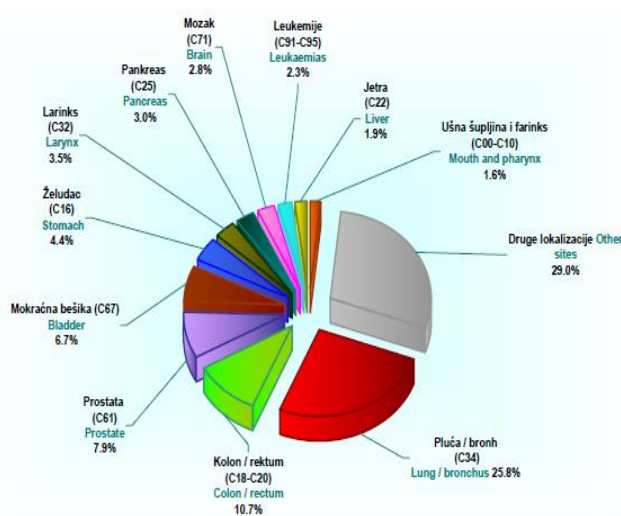
Slika 2. Incidenca i mortalitet karcinoma bronha u svetu (5)

U budućnosti, prema proceni GLOBOCAN-a, do 2030. godine će se otkriti 21.4 miliona novih slučajeva karcinoma, što je 69% više nego 2008. godine, a mortalitet od malignih bolesti će biti 13.2 miliona što ukazuje na povećanje od 72% (4).

### 1.1.3. Značaj malignih bolesti u Srbiji i Vojvodini

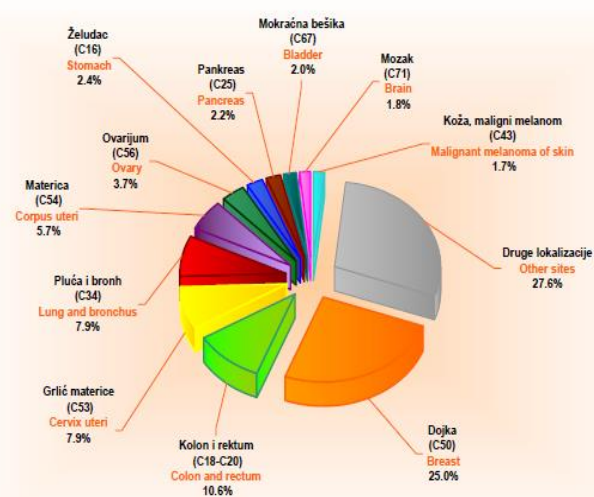
Prema podacima Instituta za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut" objavljenim u januaru 2014. godine u toku 2011. godine u centralnoj Srbiji je registrovano 26.709 novootkrivenih slučajeva karcinoma i 14.924 smrtnih slučajeva zbog maligne bolesti.

Vodeće lokalizacije u obolevanju od malignih tumora kod muškaraca za centralnu Srbiju u 2011. godini su karcinom bronha (25.8%), kolorektalni karcinom (10.7%), karcinom prostate (7.9%) i karcinom mokraćne bešike (6.7%), što je prikazano na Slici 3 (3).



Slika 3. Rasprostranjenost karcinoma prema organima kod muškaraca, centralna Srbija 2011.(3)

Kod žena je najčešći su karcinom dojke (25%), kolorektalni karcinom (10.6%), karcinom grlića materice (7.9%) i karcinom bronha (7.9%), što prikazuje Slika 4 (3).



Slika 4. Rasprostranjenost karcinoma prema organima kod žena, centralna Srbija 2011.(3)

Što se tiče stope mortaliteta kod muškaraca na prvom mestu je karcinom bronha (29%), potom kolorektalni karcinom (11.6%) i karcinom prostate (9.8%), a kod žena karcinom dojke (18.5%), karcinom bronha (14.1%) i kolorektalni karcinom (11.3%).

Standardizovana stopa incidence karcinoma bronha u 2011. godini za muškarce je iznosila 75.5/100.000, a za žene 18.9/100.000, dok je standardizovana stopa mortaliteta za muškarce u istom periodu iznosila 51.7/100.000 a za žene 16.0/100.000, što je u značajnom porastu u odnosu na period od pre 10 godina (3).

U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici 2010. godine je formiran Registar za karcinom bronha. Prema podacima iz navedenog Registra u periodu od 2010. do 2013. godine ukupno je dijagnostikovano 5.082 novih slučajeva karcinoma bronha. U toku 2013. godine je dokazano 1.262 slučaja karcinoma bronha, od čega je kod 229 bolesnika (18.1%) dokazan mikrocelularni karcinom bronha, a kod 1.033 bolesnika (81.8%) nemikrocelularni karcinom bronha. Od navedenog ukupnog broja novootkrivenih slučajeva karcinoma bronha bilo je 913 muškaraca (72.3%) i 349 žena (27.7%), sa odnosom 2.6:1 u korist muškaraca. U sklopu nemikrocelularnog karcinoma bronha je bilo 574 bolesnika sa adenokarcinomom (45.5%), kod 326 bolesnika je dokazan skvamozni karcinom (25.8%), neuroendokrini krupnoćelijski kod 17 bolesnika (1.3%), tipični karcinoid kod 15 bolesnika (1.2%), atipični karcinoid kod 2 bolesnika (0.2%), adenoskvamozni karcinom kod 8 bolesnika (0.6%), sarkomatoidni karcinom kod 2 bolesnika (0.2%), te ostale vrste karcinoma kod 73 bolesnika (3.8%). U vreme postavljanja dijagnoze najveći broj bolesnika je bio u lokalno uznapredovalom i metastatskom stadijumu karcinoma bronha, Tabela 1 (6).

*Tabela 1. Zastupljenost patohistoloških tipova karcinoma bronha u 2013. godini u Vojvodini (6)*

<b>Tip karcinoma</b>	<b>Broj bolesnika</b>	<b>Procenat (%)</b>
Adenokarcinom	574	45.5
Adenoskvamozni karcinom	8	0.6
Drugo	73	5.8
Karcinoid atipični	2	0.2
Karcinoid tipični	15	1.2
Krupnoćelijski karcinom	8	0.6
Mikrocelularni karcinom	229	18.1
Neklasifikovan	1	0.1
Nema podataka	7	0.6
Neuroendokrini krupnoćelijski karcinom	17	1.3
Sarkomatoidni karcinom	2	0.2
Skvamozni karcinom	326	25.8
<b>Ukupno</b>	<b>1262</b>	<b>100.0</b>

## **1.2. Etiologija karcinoma bronha**

### **1.2.1. Pušenje**

Generalno, učestalost karcinoma bronha u celom svetu odražava prevalenciju pušenja. Dok je pušenje u opadanju u mnogim razvijenim zemljama, u zemljama u razvoju je u značajnom porastu (7). Oko 80% slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha (NSCLC – non-small cell lung cancer) kod muškaraca i 50% ovih neoplazmi kod žena širom sveta su direktno uzrokovani pušenjem cigareta (8). Prema podacima Wakelee-a i saradnika stope incidencije karcinoma bronha za muškarce i žene aktivne pušače se kreću u rasponu od 174-362 i 149-293/100.000, za bivše pušače 45-141 i 65-179/100.000, a za nepušače u rasponu 4.8-13.7 i 14.4-20.8/100.000 osoba godišnje (9).

Duvanski dim deluje na epitelne ćelije disajnih puteva preko kompleksne mešavine organskih i neorganskih kancerogena kao što su 4-methylnitrozamino-1-3-piridil-1-butanon ili NNK (nicotine-derived nitrosamine ketone), nikotin, benzopiren, kadmijum, formaldehid i etilkarbammat, koji indukuju progresivne genetske i epigenetske promene koje dovode do malignih transformacija u kulturama humanih respiratornih epitelnih ćelija (10,11). Većina cigareta koje se konzumiraju imaju filtere koji smanjuju katran u udahnutom dimu. Pored toga, moderne mešavine duvana sadrže veće količine nitrata koje gorenjem prelaze u nitrozamine. Pušači koji koriste cigarete sa manje nikotina često puše više cigareta i udišu dublje. Ovi podaci delimično objašnjavaju nastanak adenokarcinoma kao dominantnog patohistološkog tipa karcinoma bronha u toku poslednjih nekoliko decenija (12). Harris i saradnici su objavili rezultate Studije II prevencije karcinoma koja je obuhvatila više od 940.000 osoba starijih od 30 godina. Otkriveno je da je rizik od karcinoma bronha najveći prilikom pušenja cigareta sa visokim dozama katrana (22 mg ili više), u odnosu na cigarete sa srednjim dozama katrana (>15 mg). Međutim, rizik pojave karcinoma bronha kod pušača cigareta sa veoma niskom dozom katrana je sličan riziku kod pušača cigareta sa srednjom dozom. Pušenje jednog pakovanja cigareta dnevno za 30 godina povećava specifični mortalitet 20 do 60 puta kod muškaraca i 14 do 20 puta kod žena u poređenju sa osobama koje nikada nisu pušile. Rizik se skoro udvostručuje ako pušenje traje 40 godina. Kod bivših pušača u poređenju sa nepušačima rizik od karcinoma bronha je približno 16 puta manji za prvih 5 godina apstinencije, 8 puta za narednih 5 godina i postepeno opada na 2 sledećih 30 godina (13-15).



Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici koji se odnose na 2013. godinu od 1.262 novootkrivena slučaja karcinoma bronha bilo je 60.7% aktuelnih pušača, 28.2% bivših pušača i 11.1% nepušača (6).

### **1.2.2. Genetska predispozicija**

Poslednjih godina je porastao interes za genetsku osnovu nastanka karcinoma bronha. Primećen je dva do tri puta povećan rizik kod rođaka prvog stepena obolelih od karcinoma bronha. Rizik je najizraženiji kod osoba koji su rođaci nepušača obolelih od karcinoma bronha i u porodicama sa više obolelih članova (16,17).

Sprovode se brojna istraživanja gena na hromozomu lokusa 6q, posebno kod nepušača. Osobe sa kumulativnom izloženošću duvanu 20 ili više paklica/godina su dodatno osetljive na gene 1q, 8q i 9p. Nekoliko skorašnjih studija ispitivanja genoma su identifikovale velike osetljivosti lokusa 15q25, 5p15 i 6p21. Lokus 15q25 sadrži gene za kodiranje nikotinskih acetilholinergičnih receptora 3 i 5, a ono što je interesantno je da postoji povezanost ovog lokusa sa rizikom za nastanak karcinoma bronha i nakon prestanka pušenja (1,18).

U brojnim kliničkim studijama je ispitivan odnos između genskog polimorfizma i rizika za nastanak karcinoma bronha. U nekima od njih efekti pojedinih genskih polimorfizama su evidentni kod žena nepušača ili osoba izloženih pasivnom pušenju (19). U novijim kliničkim studijama sprovode se istraživanja gena koji regulišu ekspresiju DNK metiltransferaze 3b koji su povezani sa razvojem adenokarcinoma bronha (20).

### **1.2.3. Uticaj životne i radne sredine**

Izloženost raznim uticajima životne i radne sredine može imati ulogu u patogenezi karcinoma bronha. Poznat je uticaj azbestnih i silicijumskih vlakana, organskih jedinjenja kao što su hloral-metil-eter i PAH (policiklična aromatska hidrokarbonska jedinjenja), isparenja dizela, zagađenja vazduha, metala poput hroma, nikla, radona, arsena, kao i jonizujućeg zračenja. Procena rizika u vezi sa uticajima životne i radne sredine je otežana zbog nepreciznih metodologija za kvantifikovanje nivoa izloženosti, vremena prolaska od izloženosti do pojave bolesti i izlaganja drugim faktorima kao što je pušenje (15,21).

Brojne studije su pokazale značajno povećanje rizika od karcinoma bronha kod osoba profesionalno izloženih azbestu ili silicijumu. Azbest je prvenstveno poznati uzročnik nastanka malignog mezotelioma, ali i 3%-4% slučajeva primarnog karcinoma bronha.

Incidenca karcinoma bronha dostiže svoj maksimum nakon 25 do 30 godina ekspozicije azbestu. Za razliku od azbesta, izlaganje silicijumu ne pokazuje multiplikativne efekte sa pušenjem (22-24).

Razni metali, uključujući radon, nikl, kobalt, kadmijum i hrom su potencijalni plućni kancerogeni. Izlaganje ovim metalima se obično javlja među radnicima u livnicama i variocima. Dokazano je da nikl i kobalt indukuju oksidativni stres u kulturama ćelija. Osim toga, nikl dovodi do oštećenja benzo-a-piren–diol-epoksidom, koji je aktivni metabolit benzo-a-pirena i posreduje prilikom smanjenja funkcije tumor supresor gena. Ovo delimično mogu biti objašnjenja kako nikl i duvanski dim imaju multiplikativni efekat u nastanku karcinoma bronha (25).

Udisanjem ili unošenjem arsena povećava se rizik od karcinoma bronha. Udisanje se često javlja kod radnika u livnicama, dok se arsen može u organizam uneti vodom za piće. Jedna klinička studija sprovedena u Čileu je dokazala je 3.5 puta češću pojavu karcinoma bronha u regijima u kojima ima arsena u vodi za piće. Arsen nakon dugog perioda latencije dovodi do raznovrsnih epigenetskih promena, uključujući aberantnu DNK kao i histon-lizin metilaciju i pokazuje sinergetske efekte sa pušenem cigareta povećavajući rizik od skvamoznog i mikrocelularnog karcinoma bronha (26,27).

Jonizujuće zračenje koje nastaje kao rezultat prenosa iz visoko-energetskih izvora kao što su neutroni, plutonijum ili radon, kao i nisko-energetskih izvora, kao što su prenos x-zraka i gama zraka povećava rizik od karcinoma bronha.

Radon je inertni gas koji nastaje kao rezultat radioaktivnog raspadanja urana i koji može izazivati DNK mutacije i epigenetska oštećenja. Iako je izloženost radonu u stanovima 50 do 100 puta manja u odnosu na najniži nivo u rudnicima urana, doprinosi 10% do 14% slučajeva karcinoma bronha godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama i 2% do 9% slučajeva karcinoma bronha u Evropi (15, 28).

Agencija za zaštitu životne sredine SAD (US Environmental Protection Agency-EPA) je definisala radon kao drugi po redu uzročnik karcinoma bronha kod nepušača, smatrajući ga odgovornim za preko 20.000 smrtnih slučajeva godišnje (29).

Katedra za nuklearnu fiziku Departmana za fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu 2003. godine je objavila prvu radonsku mapu u našoj zemlji za područje Vojvodine. U zatvorenim prostorijama (na 1.000 lokacija) u 45 opština u Vojvodini je izvršeno merenje koncentracije aktivnosti radona. Na osnovu ovih rezultata određena je

srednja vrednost koncentracije aktivnosti radona u zatvorenim prostorijama za pojedine opštine kao i za čitavu Vojvodinu (144 Bq/m<sup>3</sup>). Rezultati merenja su znatno viši od očekivanih, skoro 20% merenja je prešlo graničnu vrednost od 200 Bq/m<sup>3</sup>, dok je 4% merenja pokazalo izuzetno povećanu koncentraciju radona (30).

Brojna istraživanja su sprovedena da bi se definisao rizik od karcinoma bronha u vezi sa izlaganjem specifičnim polutantima iz vazduha, policikličnim aromatskim ugljovodonicima i kancerogenim česticama nastalim sagorevanjem fosilnih goriva. Beelen i saradnici su objavili rezultate studije koja je uključila više od 114.000 ispitanika i dokazali povezanost između ekspozicije azot-dioksidu i sumpor-dioksidu i rizika od karcinoma bronha (31).

### **1.3. Molekularna biologija karcinoma bronha**

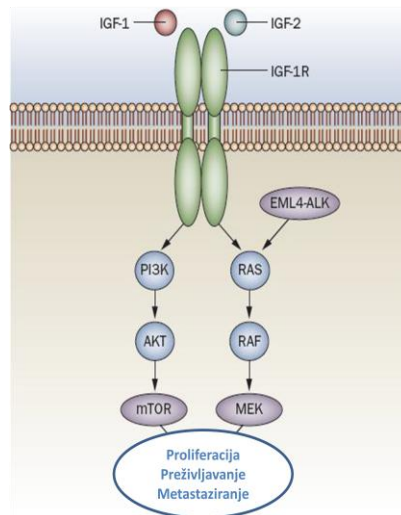
Savremene teorije maligne transformacije ćelije (*kancerogeneze*) zasnovane su na genskom poremećaju ćelije, odnosno promenama DNK koji je osnova kontrole svih životnih procesa. Smatra se da su najznačajniji faktori u nastanku i progresiji maligne bolesti poremećaji u strukturi i regulaciji gena. Specifične genske promene koje dovode do maligne transformacije, kao i mehanizmi njihovog nastanka su predmet naučnih istraživanja.

Promene koje nastaju tokom kancerogeneze dovode do gubitka normalnih mehanizama kontrole ćelijske proliferacije, diferencijacije, programirane smrti (apoptoze), međusobne povezanosti i organizacije ćelija.

U patogenezi karcinoma bronha značajnu ulogu imaju i promene u biološkim regulatornim putevima. Najznačajniji biološki mehanizmi uključeni u nastanak karcinoma bronha su genetske i epigenetske promene, autokrini stimulacija rasta i poremećaji u angiogenezi. Njihovo razumevanje je važno ne samo za objašnjenje patogeneze karcinoma bronha, već upućuje i na sprovođenje odgovarajuće terapije kao i na prognozu bolesti. Uticajem na molekule koje učestvuju u patogenezi karcinoma moguće je uticati i na sam razvoj tumora, te na taj način usporiti i onemogućiti tumorski rast. Najnoviji dokazi su pokazali da većina ćelija karcinoma nastaje iz samo jedne promene onkogeni i taj fenomen se zove onkogeni zavisnost. Ova činjenica objašnjava zašto molekularno ciljani lekovi mogu da deluju izuzetno efikasno čak i u podmaklom stadijumu bolesti. Dokazano je da postoji povezanost između patohistološkog nalaza, molekularnih promena, etiologije i prognoze karcinoma bronha (1,32,33,34,35).

U studiji koju je objavio Blanco i saradnici 2009. godine dokazano je da su kod karcinoma bronha najčešće alteracije u sledećim genima: TP53 (tumor protein 53), CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), RB1 (retinoblastoma 1), STK11 (serine/threonine kinase 11), MYC (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog), KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), PTEN (phosphatase and tensin homolog), PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate3-kinase catalytic subunit alpha), EGFR (epidermal growth factor receptor), NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), MET (met proto-oncogene), BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) i HER2 (glutamyl-tRNA amidotransferase subunit)(36). Mutacije EGFR, HER2, BRAF, KRAS i NRAS u najvećem broju slučajeva postoje kod adenokarcinoma bronha (32,34-36).

Ključni signalni putevi uključeni u patogenezu karcinoma bronha su RAS/RAF/MEK, fosfoinozimid3-kinaza (PI3K)/AKT//mTOR, MET kinaza i IGF-1R (Slika 5). U sadašnjem kliničkom radu utvrđuju se tri najučestalije mutacije; EGFR, KRAS i EML4-ALK (anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase), ali stalna molekularna ispitivanja utiču na neophodnost povećanja broja ispitivanih mutacija (32-34,37,38).



Slika 5. Signalni putevi kod karcinoma bronha (34)

**Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR)** takođe poznat i kao HER1 i ErbB1 je receptor tirozin kinaze (TK), jedan od ukupno četiri člana ErbB familije transmembranskih tirozin kinaza, uz HER2, HER3 i HER4. EGFR-om posredovana signalizacija aktivira dva osnovna puta u kancerogenezi solidnih tumora: PI3K/AKT/mTOR signalni put koji je značajan u kontroli apoptoze i RAS/RAF/MEK/MAPK signalni put ili put mitogen-

aktiviranih kinaza bitan za proliferaciju ćelija. Ova dva puta, kada su zajedno aktivirani kontrolišu proliferaciju malignih ćelija, ćelijski rast, invaziju, metastatski potencijal, apoptozu i tumorsku angiogenezu.

Prekomerna ekspresija EGFR je pronađena je u oko 40%-80% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha. Mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR, otkrivene 2004. godine su najčešće kod bolesnika sa adenokarcinomom bronha, nepušača, žena i osoba poreklom iz istočne Azije. Aktivirajuće mutacije EGFR gena identifikovane su na prva 4 egzona (18-21) tirozin kinaznog domena. Više od 80% mutacija čine delecije u okviru egzona 19 i L858R mutacije u egzonu 21 (dokazano je da 44% mutacija čine delecije u egzonu 19, a 41% mutacija u egzonu 21). Postojanje ove dve mutacije je povezano sa visokom osetljivošću tumora na terapiju inhibitorima tirozin kinaze (TKI). Mutacija u egzonu 18 čini 4% aktivirajućih mutacija EGFR i uslovljava nešto slabiji terapijski odgovor na TKI (33-35, 39, 40).

Aktivacija **RAS/RAF/MEK/MAPK puta** kontroliše rast ćelija, ćelijsku diferencijaciju i apoptozu. RAS (RAAt Sarcoma) familija proteina i onkogeno otkrivena je kod životinja preko retrovirusa uzročnika karcinoma koji je kodiran sa tri gena; H-(ili Ha) RAS, K-(ili Ki) RAS i N-RAS. RAS geni kodiraju G proteine nishodnog puta receptora tirozin kinaza, kao što je EGFR. Vezivanjem liganda na EGFR dolazi do niza konformacionih promena i aktivacije RAS. Aktivirani RAS povezuje RAF-Saccharomyces cerevisiae proteine na ćelijsku membranu i fosforiliše ih. Na taj način pokreće se serin-treonin kinazna aktivnost sa posledičnom fosforilacijom MEK1/MEK2 dual specifičnih protein kinaza koje aktiviraju ERK1 i ERK2—mitogen-aktivirajuće protein kinaze (MAPK), što dovodi do translokacije u nukleus. KRAS mutacija je prisutna u 15%-25% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha i to kod 20%-30% belaca i 5% azijata sa adenokarcinomom bronha. To su najčešće mutacije na 13 kodonu egzona 2, češće kod pušača u odnosu na nepušače. Ispitivana je uloga KRAS mutacije kao prediktora za odgovor na terapiju inhibitorima tirozin kinaze, a često se povezuje i sa rezistencijom na ove lekove (41, 42).

**PI3K/AKT/mTOR signalni put** je zastupljen kod mnogih karcinoma, uključujući nemikrocelularni karcinom bronha. Fosfoinozimid 3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) predstavlja nishodni signalni put EGFR inhibicije, koji se aktivira rano u kancerogenezi i ima ulogu u ćelijskom rastu, ćelijskoj proliferaciji, angiogenezi i sintezi proteina. Tumor supresor gen PTEN (fosfataza i homolog tenzina) antagonizuje signalni put PI3K/AKT tako što defosforiliše PIP3 (plazma membranski intrinzički enzim 3) i inhibiše

aktivnost AKT signalnog puta uz hiperaktivaciju PI3K (fosfatidil-inozitol-3 kinaza) signalizacije. Mutacije i amplifikacije PIK3CA su pronađene kod 2%-17% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha i povezane su sa povećanom PI3K aktivnošću i AKT ekspresijom (39,43).

**EML4/ALK** genska translokacija [t(2;5)(p23;q35)] je pronađena u podgrupi anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma 1994. godine. Kinaza anaplastičnog limfoma (ALK) je član superfamilije insulinskih receptora tirozin kinaze i normalno se nalazi u ćelijama centralnog nervnog sistema, tankog creva i testisa. Translokacija dva gena na kratkom kraku drugog hromozoma između C-terminalnog kinaznog domena ALK i N-terminalnog dela EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) je pronađena 2007. godine u Japanu kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (44,45). Nalazi se u 3%-6% slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha, češće kod adenokarcinoma, mlađih bolesnika, muškaraca i nepušača (46). Shaw i saradnici su dokazali da EML4-ALK translokacija isključuje EGFR i KRAS mutaciju i da je udružena sa rezistencijom i lošim odgovorom na terapiju TKI (47).

**MET receptor** (mesenchymal-epithelial transition factor) receptor ili HGF (hepatocyte growth factor receptor) pokreću ključne intracelularne signalne puteve kao što su RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT/mTOR, Rho (RAS homologue gene family), Rac1 (RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1) i CDC42 (cell division cycle 42). Za MET amplifikaciju je dokazano da pojačava invazivnost, angiogenezu i preživljavanje u modelima karcinomskih ćelija, prisutna je kod 1%-5% bolesnika sa neselektovanim ranim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha i povezana je sa lošijom prognozom (48,49). MET amplifikacija je dokazana kod 21% bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha nakon lečenja sa EGFR tirozin kinaza inhibitorima tako da bi mogla biti posrednik u otpornosti na te lekove (50).

**LKB1 genska mutacija** (serin treonin kinaza-serine/threonine kinase) je prvi put otkrivena 1997. godine kao mutacija na hromozomu 19p13.3 odgovorna za Peutz-Jeghers-ov sindrom. Bolesnici sa ovom bolešću su podložni različitim vrstama karcinoma, ali najčešće je ispitivan u karcinomima gastrointestinalnog trakta. LKB1 mutacija je ispitivana i kod nemikrocelularnog karcinoma bronha, sa najvećom stopom mutacija kod adenokarcinoma (bela rasa 30%, bolesnici iz Koreje 8%, bolesnici iz Japana 7%). Za LKB1 se smatra da deluje kao tumor supresor gen preko interakcije sa p53 i CDC42 tako što modulira aktivnost

AMP (adenozin monofosfat)-aktivirane protein kinaze i inhibiše mTOR, reguliše ćelijsku polarnost, inhibiše ćelijski ciklus i aktivira p53 (51, 52).

**Receptor insulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGF-1R)** je prisutan kod velikog broja humanih maligniteta uključujući i nemikrocelularni karcinom bronha. Iako je ovaj signalni sistem koji učestvuje u regulaciji energetskeg balansa ugljenih hidrata poznat odavno, njegova uloga u kancerogenezi je razjašnjena u skorije vreme. IGF-1R se aktivira vezivanjem liganada IGF-1 i IGF-2 na ekstracelularni domen IGF-1R, čime se pokreće se aktiviranje RAS/RAF/MAP kinaznog sistema koji aktivira proliferaciju i PI3K signalni put koji inhibiše apoptozu (53).

**Vaskularni endotelni faktor rasta-VEGF (vascular endothelial growth factor)** sintetišu i luče maligne ćelije i on deluje preko odgovarajućeg receptora VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), učestvujući u neoangiogenezi koja predstavlja integralan deo kancerogeneze. Rast malignih tumora zavisi od kompleksnih interakcija između tumora, imunološkog i hemostaznog sistema. Makrofagi, mast ćelije, fibroblasti, adipociti, trombociti, neutrofilni, limfociti saraduju direktno ili indirektno sa malignim ćelijama produkujući promotore i/ili inhibitore angiogeneze i fibrogeneze. Visoka koncentracija VEGF u serumu bolesnika i uzorcima tumora kod karcinoma bronha predstavlja loš prognostički faktor i ukazuje na loše preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha (54).

#### **1.4. Patohistološka klasifikacija karcinoma bronha**

Svetska zdravstvena organizacija (WHO-World Health Organization) 2004. godine je objavila klasifikaciju tumora pluća baziranu na histomorfologiji, genetici i kliničkim informacijama. U navedenoj klasifikaciji maligni epitelni tumori bronha su podeljeni na nemikrocelularni karcinom (skvamozni karcinom, adenokarcinom, makrocelularni karcinom) i mikrocelularni karcinom (Prilog 1). Kako je vremenom shvaćeno da je to tradicionalna klasifikacija koja objedinjuje podtipove različitog biološkog ponašanja i genskih mutacija u istu grupu (bronhoalveolarni karcinom, adenokarcinomi mešanog podtipa) nastala je potreba za novom klasifikacijom, posebno u oblasti adenokarcinoma (55).

Tako je nastala nova IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) /ATS (*American Thoracic Society*) /ERS (*European Respiratory Society*) klasifikacija adenokarcinoma bronha. U njenom multidisciplinarnom stvaranju su učestvovali svetski

eksperti iz oblasti patologije, pulmologije, onkologije, radiologije, molekularne biologije i grudne hirurgije. Novi zadatak patologa nije samo postaviti adekvatnu dijagnozu nego i očuvati tkivo za izvođenje molekularnih i imunohistohemijskih analiza radi dobijanja što većeg broja prognostičkih i prediktivnih informacija koje će doprineti unapređenju lečenja. Novija klasifikacija obuhvata podelu adenokarcinoma na resekcionim uzorcima i na sitnim biopsijama i citologiji.

Klasifikacija adenokarcinoma na resekcionim uzorcima je sledeća:

*Preinvazivne lezije*-Atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) je periferno lokalizovana proliferacija lako do srednje atipičnih ćelija koje oblažu alveole i ponekad respiratorne bronhiole, veličine do 5 mm u prečniku. Nije udružena sa intersticijalnom inflamacijom i fibrozom. Nema dokaza o progresiji AAH u AIS.

*Adenokarcinom in situ* (AIS; ranije solitarni bronhoalveolarni karcinom) je čvor veličine do 3 cm, lokalizovan, neinvazivan, sa rastom neoplastičnih ćelija duž preegzistirajućih alveolarnih struktura (lepidični rast) bez dokaza stromalne vaskularne i pleuralne invazije. Postoje tri tipa AIS-a: mucinozni, nemucinozni ili mešani tip.

*Minimalno invazivni adenokarcinom* (MIA) je solitarni čvor do 3 cm veličine sa dominantno lepidičnim rastom i <5 mm invazije. Postoje tri tipa mucinozni, nemucinozni ili mešani tip.

*Invazivni adenokarcinom*. Predominantno lepidični adenokarcinom (LPA) karakteriše proliferacija pneumocita tip II i/ili Clara ćelija duž alveolarnih septa (slično AIS i MIA). Njegove ćelije ne proizvode sluz (ranije nemucinozni bronhoalveolarni karcinom). Invazivnost se definiše prisustvom najmanje jednog fokusa invazije >5 mm, invazije limfnih i krvnih sudova i pleure, prisustvom nekroze i nekog drugog histološkog podtipa (acinarni, papilarni, mikropapilarni i/ili solidni). Invazivni mucinozni adenokarcinom sa predominantno lepidičnim rastom karakteriše pneumonična konsolidacija, multipli čvorovi >3 cm, invazija >5 mm, peharaste ili cilindrične ćelije (ranije mucinozni bronhoalveolarni karcinom).

*Varijante invazivnog adenokarcinoma :*

- invazivni mucinozni adenokarcinom,
- koloidni adenokarcinom,
- fetalni adenokarcinom,
- enterični adenokarcinom.



U sitnim biopsijama i citologiji adenokarcinom karakteriše kohezivna grupa, acinarne, papilarne i mikropapilarne formacije, citoplazmatske vakuole, ekscentrična jedra, prominentni nukleolusi, fini hromatin i mucinozna pozadina. Postoji više tipova adenokarcinoma: adenokarcinom glandularne formacije, mikropapilarni adenokarcinom, adenokarcinom sa lepidičnim rastom, mucinozni adenokarcinom, koloidni adenokarcinom, adenokarcinom sa *signet ring* (prsten pečatnjak) karakteristikama i adenokarcinom sa *clear cell* (svetloćelijskim) karakteristikama (56).

Najvažniji deo ove klasifikacije je mogućnost primene koncepta personalizovane medicine, za koji je potrebna precizna klasifikacija patohistološkog tipa karcinoma bronha, određivanje parametara za utvrđivanje stadijuma bolesti uključujući veličinu tumora, stepen invazivnosti (pleuralna i bronhijalna), podudarnost hirurških ivica i prisutnost i odsutnost metastaza u limfnim čvorovima, kao i određivanje specifičnih molekularnih abnormalnosti tumora (57).

### **1.5. Klinička slika karcinoma bronha**

Kliničke manifestacije udružene sa karcinomom bronha veoma su različite, često neodređene i nespecifične. Od 7% do 10% bolesnika su asimptomatični u momentu otkrivanja bolesti.

Simptomi i znaci bolesti mogu biti:

1. opšti (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi),
2. simptomi i znaci nastali zbog primarnog tumora (kašalj, dispneja, bol u grudima, hemoptizije),
3. simptomi i znaci nastali kao posledica intratorakalnog širenja (promuklost, disfagija, stridor, sindrom kompresije gornje šuplje vene, Pancoast tumor, Horner-ov sindrom),
4. simptomi i znaci nastali zbog udaljenog širenja (uvećanje perifernih limfnih žlezda, neurološki poremećaji, bol u kostima, abdominalni bol),
5. paraneoplastični sindrom (sistemske manifestacije koje nisu uslovljene primarnim tumorom ili metastazama) (1,58).

### **1.5.1. Kliničke manifestacije nastale kao posledica lokalnog rasta primarnog tumora**

*Kašalj* je jedan od najčešćih simptoma bolesti, javlja se kod 8%-61% bolesnika (28). Nastaje kao posledica inflamatorne (edem i hiperemija respiratorne sluznice) ili mehaničke stimulacije (kompresija ili opstrukcija disajnih puteva). Može biti suv i nadražajan (kod zahvatanja bifurkacije traheje) ili produktivan. Bolesnici imaju perzistentni kašalj ili promene u karakteristikama (posebno kod pušača koji imaju dugogodišnji kašalj). Kašalj je često praćen *hemoptizijama*, koje su obično minimalne, ali mogu biti i masivnije ukoliko dođe do zahvatanja većeg krvnog suda. Karcinom bronha je uzrok pojave hemoptizija u 6%-35% slučajeva zbog čega svakog bolesnika sa ovim simptomom treba podvrgnuti detaljnim dijagnostičkim postupcima (58). *Dispneja* je subjektivni osećaj nedostatka vazduha i može biti uslovljena endobronhijalnom opstrukcijom centralnim tumorom ili ekstramuralnom kompresijom na disajne puteve od strane tumora ili uvećanih limfnih čvorova. Maligni pleuralni izliv se javlja u 12%–33% bolesnika i može dodatno da pogorša postojeću dispneju (28). *Bol u grudima* uslovljen je zahvatanjem parijetalne pleure, medijastinuma i velikih krvnih sudova, odnosno perivaskularnih i peribronhijalnih nerava. Javlja se kod oko 50% bolesnika u početku bolesti, a kod još 25% kasnije u toku bolesti. Najčešće je tupog karaktera, intermitentan i pojačava se prilikom kašlja i dubljeg disanja (1,58).

### **1.5.2. Kliničke manifestacije nastale kao posledica intratorakalnog širenja**

*Promuklost* je čest simptom i nastaje zbog zahvatanja povratnog laringealnog nerva (n. recurrens laryngis) i češće postoji kod tumora lokalizovanih u levom hemitoraksu, zbog toga što navedeni nerv levo ima duži intratorakalni put. *Disfagija* nastaje usled kompresije na jednjak od strane uvećanih medijastinalnih limfnih žlezda ili zbog direktne tumorske invazije. *Stridorozno disanje* je posledica pritiska na traheju od strane tumora i/ili metastatski uvećanih medijastinalnih limfnih žlezda. Nekada endoluminalni rast tumora može dovesti do centralne opstrukcije i pojave stridora. *Sindrom gornje šuplje vene* je u 2/3 slučajeva prouzrokovan karcinomom bronha. Nastaje zbog kompresije tumorom ili metastatski uvećanim limfnim čvorovima i/ili infiltracije malignim procesom. Klinička prezentacija je karakteristična, javlja se otok i pletora lica i vrata, edem konjunktiva i proširenje vena na vratu i zidu grudnog koša, kao znak razvoja kolateralne cirkulacije. *Pancoast tumor ili superior sulcus tumor* je tumor plućnog vrha, čiji rast može dovesti do kompresije brahiocefalične vene, potključne arterije, freničnog nerva, povratnog laringealnog nerva, nervus vagus-a i ganglija simpatičkog lanca.

*Horner-ov sindrom* se javlja kod zahvatanja ganglion stelatum-a sa karakterističnim trijasom: ptoza, mioza i enoftalmus (1, 58).

### **1.5.3. Kliničke manifestacije nastale kao posledica ekstratorakalnog širenja–metastaza**

U momentu otkrivanja karcinoma bronha oko 50% bolesnika ima metastatsku bolest, koja je multiple lokalizacije u 43% slučajeva (1,58,59). Simptomatologija je uslovljena lokalizacijom, veličinom i brojem metastaza kao i oštećenjem zahvaćenog organa. Najčešće se javljaju metastaze u centralnom nervnom sistemu, koštanom sistemu, jetri i nadbubrežnim žlezdama. Intrakranijalne metastaze postoje kod 9%–15% bolesnika i mogu prouzrokovati uporne glavobolje, mučninu, povraćanje, žarišnu neurološku simptomatologiju i psihičke poremećaje. Metastaze u jetri se javljaju kod 10%–27% bolesnika, ali funkcionalni status jetre je retko poremećen, sve dok metastaze nisu brojne i velike. Metastaze u nadbubrežnim žlezdama se javljaju kod 6%–31% bolesnika, često bez simptoma. Koštanim metastazama može biti zahvaćen bilo koji deo skeleta, a javljaju se kod 24%–41% bolesnika (1,28,58).

### **1.5.4. Kliničke manifestacije nastale kao posledica paraneoplastičnog sindroma**

*Paraneoplastični sindrom* je skup simptoma i znakova bolesti koji nastaju kod bolesnika sa malignitetom, a nisu uslovljeni direktnom tumorskom invazijom ili metastatskim širenjem. Nastaju zbog produkcije biološki aktivnih supstanci od strane tumora ili kao odgovor organizma na nastanak tumora stvaranjem materija kao što su polipeptidni hormoni, hormonima slični peptidi, antitela, imuni kompleksi i citokini. Javljaju se u 10%-20% bolesnika sa karcinomom bronha. Intenzitet paraneoplastičnih simptoma ne zavisi od veličine primarnog tumora i nekada prethodi pojavi maligne bolesti. Kliničke manifestacije mogu biti veoma različite, kao što je prikazano na Tabeli 2 (1,58).

Tabela 2. Klasifikacija paraneoplastičnog sindroma (1)

<p><b>Sistemiški</b>                      -anoreksija                      -kaheksija                      -gubitak u telesnoj masi                      -povišena ili snižena telesna temperatura                      -ortostatska hipotenzija</p> <p><b>Kožni</b>                      -hiperkeratoza                      -akrokeratoza                      -eksfolijativni dermatitis                      -akantoza nigrikans                      -stečena ihtioza                      -stečena palmoplantarna keratodermija                      -pemfigus vulgaris                      -pruritus</p> <p><b>Neurološki</b>                      -periferna neuropatija                      -encefalopatija                      -Eaton–Lambertov miastenični sindrom                      -nekrotizirajuća mijelopatija                      -retinopatija                      -gubitak vida                      -visceralna neuropatija</p>	<p><b>Endokrini i metabolički</b>                      -nemetastatska hiperkalcemija                      -lučenje hormona sličnog paratireoidnom                      -Cushing-ov sindrom                      -hiperkortizam                      -sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretičkog hormona                      -ginekomastija i galaktoreja                      -preterano lučenje gonadotropnog hormona                      -karcinoid sindrom                      -hipertireoidizam                      -laktatna acidoza                      -hiperglikemija                      -hipoglikemija                      -hipofosfatemija                      -hipourikemija</p> <p><b>Renalni</b>                      -glomerulonefritis                      -tubulointercijumska bolest</p>	<p><b>Hematološki</b>                      -anemija                      -leukocitoza                      -eozinofilija                      -leukemoidna reakcija                      -trombocitoza                      -trombocitopenijska purpura</p> <p><b>Koagulopatije</b>                      - hiperkoagulabilnost                      -Trousseau-ov sindrom                      -tromboflebitis                      -diseminovana intravaskularna koagulopatija (DIK)</p> <p><b>Kolageno-vaskularni</b>                      -dermatomiozitis                      -polimiozitis                      -vaskulitis                      -sistemiški eritemski lupus</p> <p><b>Skeletni</b>                      -batičasti prsti                      -plućna hipertrofična osteoartropatija</p>
--	---	---

### 1.5.5. Procena opšteg stanja bolesnika

Performans status je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora za karcinom bronha (59). On predstavlja ocenu opšteg stanja i sposobnosti bolesnika, a može se koristiti i kod ocene efikasnosti pojedinih terapijskih modaliteta. Najčešće korišćene skale za performans status su Karnofsky index i ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skala (31,60). Osnovne karakteristike ovih procena su prikazane na Tabeli 3.

Tabela 3. Procena opšteg stanja bolesnika (60)

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

### 1.6. Dijagnoza karcinoma bronha

Kada se na osnovu simptoma, znakova ili radiografije grudnog koša postavi sumnja na karcinom bronha, potrebno je postaviti tačnu dijagnozu maligniteta, tip i molekularni profil karcinoma, odrediti stadijum proširenosti bolesti te procenu opšteg stanja bolesnika. Cilj svih ovih postupaka je donošenje multidisciplinarne odluke o daljem lečenju. Dijagnostički

postupak obuhvata sprovođenje neinvazivnih i invazivnih metoda, nakon anamneze, fizikalnog pregleda i osnovnih laboratorijskih pretraga.

### **1.6.1. Neinvazivni dijagnostički postupci**

*Citologija sputuma.* Kod centralno lokalizovanih tumora može biti ustanovljen pozitivan nalaz maligniteta citološkim pregledom sputuma u više od 90% slučajeva. Ova metoda je dovoljna i ne insistira se na daljoj dijagnostici jedino u slučaju lošeg opšteg stanja bolesnika i nemogućnosti sprovođenja invazivnijih dijagnostičkih postupaka (31, 61).

*Radiografija pluća.* Najveći broj primarnih karcinoma bronha inicijalno se utvrđuje standardnom radiografijom. Rutinski posteroanteriorni (PA) i lateralni (profilni) rendgenski snimci grudnog koša su najčešće prva dijagnostička procedura. Većina asimptomatskih bolesnika se otkriva PA snimkom grudnog koša. Ukoliko postoji klinička sumnja neophodno je da se uradi kompjuterizovana tomografija grudnog koša (31, 61).

*Kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT)* predstavlja preciznu neinvazivnu metodu u određivanju stadijuma bolesti karcinoma bronha. CT grudnog koša je najbolje načiniti pre bronhoskopije, jer omogućava usmerenu dijagnostiku. Neophodan je pregled kod svih bolesnika, jer je precizna metoda u proceni zahvaćenosti medijastinuma, vaskularnih struktura i struktura zida grudnog koša. U proceni maligno izmenjenih limfnih žlezda medijastinuma CT je od ograničene koristi, senzitivnost je 51%–57%, specifičnost 82%–85% (62). Prema CT kriterijumima limfne žlezde veće od 1 cm u najmanjem dijametri su suspektne na zahvaćenost malignim procesom, ali odsustvo uvećanih limfnih žlezda ne isključuje postojanje proširenosti bolesti. *CT pregled gornjeg abdomena* sa prikazom jetre i nadbubrega se koristi u rutinskom dijagnostičkom postupku, dok se *CT pregled centralnog nervnog sistema* sprovodi ukoliko postoje kliničke indikacije (31,62).

*Magnetna rezonanca grudnog koša (Magnetic resonance imaging-MRI)* s obzirom da ima ograničenu ulogu u evaluaciji karcinoma bronha nije prihvaćena kao standardna metoda.

*Pozitron emisiona tomografija PET-CT (Positron emission tomography-computerised tomography)* je neinvazivna metoda koja se zasniva na biološkoj aktivnosti neoplastičnih ćelija. Ćelije karcinoma bronha pokazuju povećano prihvatanje glukoze i višu stopu glikolize u odnosu na normalne ćelije zbog čega se koristi 18F fluoro-2-dezoksi-D glukoza (FDG) kao obeleživač. U poređenju sa standardnim CT nalazom, PET/CT je superioran u proceni

tumorskih promena u medijastinumu i eventualno prisutnih metastaza. Tačnost PET/CT skena za medijastinalne metastaze je 74%, senzitivnost 74%–84%, specifičnost 73%–89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu prediktivnu vrednost 79% (63). Ukoliko je nalaz PET/CT skena pozitivan ili su limfne žlezde medijastinuma uvećane, potrebna je histološka potvrda bolesti. PET/CT sken ima veliku tačnost (89%–96%) za utvrđivanje ekstratorakalnih metastaza (64). Lažno negativni rezultati se javljaju ukoliko su tumorske promene manje 5–7 mm, a lažno pozitivni u infekciji i zapaljenskim bolestima. Zbog velike metaboličke aktivnosti glukoze u normalnom moždanom tkivu PET/CT nije značajan za detekciju metastaza u centralom nervnom sistemu (31, 62).

*Ultrazvuk abdomena* se sprovodi radi procene proširenosti bolesti, a može biti od koristi za ultrazvukom vođenu punkciju ili biopsiju promena ove regije (31).

*Ultrazvuk grudnog koša* se sve više koristi kada se planira iglena punkcija ili biopsija perifernog tumora koji je u kontaktu sa zidom grudnog koša i/ili medijastinalnim organima, ili biopsija pleure za određivanje smera i dubine zahvata (31).

*Scintigrafija skeleta* je indikovana kod svih bolesnika koji imaju simptome i znake metastatske bolesti u koštani sistem. Metoda se odlikuje velikom senzitivnošću, ali malom specifičnošću, jer pozitivan nalaz može biti i kod degenerativnih i zapaljenskih promena ili nakon povreda (31).

### **1.6.2. Minimalno invazivni dijagnostički postupci**

Minimalno invazivni postupci za dobijanje materijala za histološku i citološku analizu su: *aspiraciona punkcija ili biopsija supraklavikularnih limfnih žlezda, aspiraciona punkcija ili biopsija udaljenih metastaza*. Ovi dijagnostički postupci se izvode kada postoji opravdana sumnja da su promene metastatske prirode i omogućavaju da se istovremeno uspostavi citološka dijagnoza i dopuni stejdžing bolesti. *Pleuralna punkcija* može biti dijagnostička i terapijska metoda. Ako se citološkim pregledom dijagnostikuje malignitet i istovremeno postoje drugi znaci karcinoma bronha, bolest je u četvrtom (M1a) stadijumu. U terapijskom pogledu značajna je evakuaciona pleuralna punkcija, koja kao palijativna metoda oslobađa bolesnika od disnpoičnih tegoba usled velike količine tečnosti u pleuralnom prostoru. Senzitivnost pojedinačne pleuralne punkcije se kreće oko 60% a kod ponavljanih pleuralnih punkcija oko 75% (61).

### 1.6.3. Invazivni dijagnostički postupci

*Bronhoskopija* je osnovna invazivna metoda u dijagnostici karcinoma bronha. Kod sumnje na karcinom bronha izvodi se sa ciljem da direktnom vizuelizacijom tumora potvrdi sumnju uspostavljenu na osnovu radiograma grudnog koša, da se dobiju uzorci za patohistološki i/ili citološki pregled, da se ustanovi resektabilnost i da se ustanovi da li su i u kojoj meri bolesnikove tegobe nastale usled endobronhijalne lokalizacije bolesti. *Autofluorescentna bronhoskopija (AFB)* se koristi pri utvrđivanju malignih i premalignih lezija sluzokože disajnih puteva koje se ne mogu utvrditi standardnom bronhoskopijom, kada postoji radiološka i klinička sumnja na bronhogeni karcinom, pozitivan ili suspektan citološki nalaz sputuma sa normalnom radiografijom pluća. Radi se i kada postoji potreba za određivanjem resekcionih margina kada je poznat karcinom, praćenjem nakon hirurške resekcije i ocenom terapijskog rezultata (61,62,65).

*Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS), endobronhijalni ultrazvuk uz korišćenje bioptičkih igala (EBUS-TBNA, Real time endoscopy) i endoezofagealni ultrazvuk (EUS)* se primenjuju u ispitivanju regionalne proširenosti karcinoma bronha, te u preciznijem određivanju stadijuma bolesti. EBUS-om se može odrediti dubina prodora tumora u strukture bronhijalnog zida, zahvatanje peribronhijalnih struktura, procena hilarne i medijastinalne limfadenopatije, dok je u ispitivanju paraezofagealnih žlezda značajniji EUS. Senzitivnost ovih metoda u utvrđivanju maligno izmenjenih medijastinalnih limfnih žlezda je 85%–94%, zavisno od lokalizacije i veličine žlezda. U slučaju negativnog nalaza potrebna su dodatna ispitivanja (61,66).

*Transtorakalna iglena punkcija/biopsija pluća* je indikovana kod perifernih plućnih promena i sprovodi se pod kontrolom rendgen aparata sa C lukom, kompjuterizovane tomografije ili ultrazvuka. Senzitivnost ove metode je preko 80% (31).

*Torakoskopija (pleuroskopija)* se koristi u dijagnostičke svrhe kod bolesnika sa etiološki nejasnim pleuralnim izlivom. Cilj je potvrda ili isključenje dijagnoze maligniteta uz inspekciju parijetalne, visceralne, dijafragmalne i medijastinalne pleure, susednih tkiva i organa uz uzimanje biopsija sa vidljivih promena. Senzitivnost torakoskopije kod malignih procesa pleure je preko 90% (61).

Hirurška dijagnostika je indikovana kada standardnim dijagnostičkim postupcima nije potvrđena sumnja na karcinom bronha ili postoji potreba za preciznijom procenom operabilnosti potencijalno resektabilnih tumora. *Videoasistirana torakoskopija (VATS)* omogućava procenu zahvaćenosti različitih struktura (grudnog zida, dijafragme,



medijastinuma i velikih krvnih sudova), a primenjuje se i u ispitivanju uvećanih limfnih čvorova plućnog ligamenta, paraezofagealne i aortopulmonalne lokalizacije (61,67).

*Medijastinoskopija* predstavlja zlatni standard za procenu zahvaćenosti medijastinuma kod potencijalno operabilnog karcinoma bronha. Senzitivnost metode je 72%–89%, specifičnost 100%, negativna prediktivna vrednost 91%, a pozitivna prediktivna vrednost 100% (68). Sprovodi se biopsija limfnih čvorova desne i leve gornje paratrahealne lokalizacije (pozicija 2 D i L), desne i leve donje paratrahealne lokalizacije (pozicija 4 D i L) i subkarinalnih limfnih čvorova (pozicija 7). Pojedine pozicije limfnih čvorova nisu pristupačne cervikalnoj medijastinoskopiji (pozicije 5-aortopulmonalni limfni čvorovi, 6-paraaortalni limfni čvorovi, te 8-paraefagealni i 9-limfni čvorovi plućnog ligamenta). U novije vreme sprovode se videoasistirana limfadenektomija kroz cervikalni pristup (*VAMLA*) i proširena limfadenektomija kroz cervikalni pristup (*TEMLA*) (67, 68).

### **1.7. Proširenost karcinoma bronha - TNM klasifikacija**

Od 1985. godine Američki komitet za karcinom (*American Joint Committee for Cancer-AJCC*) i Internacionalno udruženje protiv karcinoma (*Union Internationale Contre le Cancer-UICC*) su ustanovili TNM (tumor-node-metastasis) sistem za proširenost bolesti, koji je brzo prihvaćen širom sveta. Nakon toga sistem je više puta revidiran i adaptiran, zbog napretka u saznanjima u ovoj oblasti. Poslednja, sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha prihvaćena je u leto 2009. godine, a njena primena je započela 1. januara 2010. godine, Tabela 4 (69).

Stejdžing (utvrđivanje stadijuma proširenosti) karcinoma bronha je procedura za klasifikaciju bolesnika u grupe sa sličnim terapijskim opcijama i stopama preživljavanja. On obuhvata evaluaciju primarnog tumora, širenje u regionalne limfne čvorove kao i zahvatanje udaljenih organa (Prilog 1. Tabela 1-3). Dobar stejdžing može dati informacije na osnovu kojih će se odabrati terapija i omogućiti uvid u prognozu bolesnika.

Tabela 4. Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha (69)

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

### 1.8. Lečenje karcinoma bronha

Lečenje karcinoma bronha zavisi od stadijuma bolesti. Procenjeno je da je multimodalno lečenje najbolji način za produženje preživljavanja kako bolesnika sa resektabilnom, tako i bolesnika sa neresektabilnom malignom bolešću. Multimodalni pristup je postao standard u lečenju bolesnika sa karcinomom bronha i predstavlja kombinovanu primenu hirurškog lečenja, radioterapije, hemioterapije i ciljane terapije. Iako je hirurški pristup još uvek najvažniji način lečenja većine bolesnika sa solidnim tumorima, primena drugih oblika lečenja bi trebala poboljšati konačne stope izlečenja. To znači da se kod bolesnika sa povećanim rizikom od lokalnog recidiva ili metastatske bolesti treba razmotriti primena dodatnih načina lečenja. Ukoliko hirurško lečenje nije moguće sprovesti zbog nemogućnosti bolesnika da toleriše operaciju zbog komorbiditeta ili zbog lokalne uznapredovalosti bolesti, radioterapija se koristi za lokalnu kontrolu primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova. Hemioterapija se može primenjivati kao samostalan oblik lečenja ili kao deo multimodalnog pristupa. Ciljana ili target terapija je savremeni oblik lečenja koji se odnosi na primenu lekova koji blokiraju molekularne sisteme maligne ćelije sa ciljem inhibicije maligne proliferacije (1).

### **1.8.1. Hirurško lečenje**

Hirurško lečenje je metod izbora u lečenju karcinoma bronha. U vreme postavljanja dijagnoze samo oko 30% bolesnika je pogodno za hirurško lečenje (59). Preoperativna evaluacija bolesnika koji se razmatraju za hirurško lečenje obuhvata klinički stejdžing bolesti da bi se odredila resektabilnost i ispitivanje kardiopulmonalne rezerve da bi se odredila operabilnost. Na žalost, mnogi bolesnici sa potencijalno operabilnim karcinomom ne mogu biti operisani zbog postojanja komorbiditeta. Komorbiditeti predstavljaju bolesti koje postoje u vreme postavljanja dijagnoze karcinoma bronha. Postoji nekoliko indeksa komorbiditeta (Charlson index of comorbidity CCI, Simplified comorbidity score SCS, Adult comorbidity evaluation ACE) koji definišu veličinu rizika od hirurškog lečenja (70,71).

Lobektomija, resekcija kompletnog režnja pluća je standardni terapijski pristup. Ukoliko tumor prelazi preko interlobarne incizure sprovode se lobektomija sa *en bloc* segmentektomijom, bilobektomija ili pneumonektomija ako bolesnik može da toleriše viši nivo resekcije. Zbog poboljšanja hirurškog i anesteziološkog pristupa postoperativne stope mortaliteta nakon hirurške resekcije kod bolesnika sa karcinomom bronha su izuzetno smanjene tokom proteklih 50 godina. Prema aktuelnim podacima, postoperativni mortalitet nakon pneumonektomije je od manji od 6%, nakon lobektomije manji od 3% i kod manjih resekcija ispod 1% (1,72).

### **1.8.2. Radioterapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Radioterapija kao komponenta multimodalnog pristupa se može bezbedno koristiti modifikujući dozu, volumen i frakcionaciju doze. Kod neresektabilnih bolesnika ona predstavlja primarni tretman kombinovano sa hemioterapijom, a u postoperativnoj primeni njena uloga je da poveća lokalnu kontrolu bolesti (1,72). Bolesnici sa velikom tumorskom masom, pleuralnim izlivom, kardijalnom dekompenzacijom i velikim funkcionalnim ispadima plućne funkcije nisu pogodni za radioterapiju. Prema savremenim preporukama moderne trodimenzionalne konformalne tehnike sa CT ili PET/CT planiranjem se savetuju kod svih bolesnika. Potrebno je da CT pregled bude urađen sa intravenskim kontrastom, da bi se jasnije odredila granica prema normalnom tkivu. Novije tehnike četvorodimenzionalne radioterapije-4D i intenzitetom modulirane radioterapije (IMRT-intensity-modulated radiotherapy) omogućavaju bolju primenu, jasnije definisanje ciljeva zračenja i veću poštedu okolnog zdravog tkiva (72-74).

### 1.8.3. Hemioterapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha

Hemioterapija koja se u terapiji malignih bolesti koristi od 40-tih godina 20. veka predstavlja sistemski oblik lečenja. Na izbor citostatika utiču *karakteristike tumora* (ćelijski ciklus i vreme udvostručavanja tumora, frakcija rasta, veličina tumora, ćelijska heterogenost) i *farmakološke osobine leka* (koncentracija leka, vreme izlaganja leku, ciklična ili fazna specifičnost citostatika, kombinacija citostatika, intenzitet doze). Iskustvo je pokazalo da se kombinacijom citostatika postižu bolji efekti nego pojedinačnom primenom jer se istovremeno deluje na različite faze ćelijske deobe. Cilj je postići maksimalan efekat uz minimalno oštećenje zdravog tkiva. Hemioterapija je modalitet lečenja koji se kod solidnih tumora koristio samo kod diseminovanog oblika bolesti, ali se u novije vreme koristi i u ranim stadijumima (1). *Adjuvantna hemioterapija* je primena citostatika nakon sprovedenog primarnog lokalnog lečenja, tj hirurškog uklanjanja makroskopski vidljivog primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova i/ili radikalnog zračenja primarnog tumora sa ciljem uništenja mikrometastatskih žarišta bolesti, iz kojih bi se kasnije mogao pojaviti lokalni recidiv ili metastatska bolest. *Neoadjuvantna (indukciona) terapija* je primena hemioterapije kao početnog oblika lečenja u cilju postizanja sniženja stadijuma tumorske bolesti (*down staging*) i olakšanja sprovođenja hirurškog zahvata (1). Cilj primene hemioterapije u lokalno uznapredovalom i metastatskom NSCLC je produženje preživljavanja, poboljšanje kvaliteta života i ublažavanje tegoba (75).

Hemioterapija predstavlja integralni deo mulimodalnog lečenja NSCLC. Platinski dubleti su postali standard lečenja bolesnika sa karcinomom bronha. Rapp i saradnici su 1988. godine objavili rezultate istraživanja bolesnika sa uznapredovalim NSCLC i dokazali značajno produženje preživljavanja primenom hemioterapije na bazi cisplatine (76). Nekoliko kliničkih istraživanja nakon toga su potvrdili ove rezultate i dokazali prednost primene hemioterapije u odnosu na najbolju moguću negu (*BSC-best supportive care*). Jedno od tih istraživanja je bila velika britansko-francuska meta-analiza 52 randomizovane studije, iz 1995. godine, kojom su analizirani podaci za 9.387 bolesnika. Primena hemioterapije u odnosu na BSC je dovela do produženja medijane preživljavanja za 6–8 meseci i jednogodišnjeg preživljavanja za 20%–30% (77). Isti autori su 2008. godine ponovili istraživanje u sklopu novih 16 studija sa 2.714 bolesnika i dobili praktično iste rezultate: prednost hemioterapije nad BSC bila je signifikantna, smanjujući rizik od smrti za 23% (HR 0,77), a u jednogodišnjem praćenju povećavajući preživljavanje sa 20% na 29% (78).

Preporuke većine svetskih i domaćih vodiča su da prva linija hemioterapije za bolesnike sa uznapredovalim i metastatskim NSCLC treba da bude kombinacija leka na bazi platine sa nekim od lekova treće generacije (28,59,73-75,79). Pored značajnog napretka u primeni hemioterapije prve linije, kod 50%-60% bolesnika sa navedenim stadijumima NSCLC dolazi do progresije bolesti. Bolesnici sa dobrim performans statusom su kandidati za nastavak lečenja i primenu hemioterapije druge linije (59).

Konsolidacija ili terapija održavanja se može sprovesti aktivnim agensom iz indukcionog režima (*continuation maintenance*) ili novim agensom (*switch maintenance*) za sve veći broj bolesnika kod kojih je u toku primene standardne prve linije terapije došlo do radiološke regresije ili stabilnog radiološkog odgovora (28,59).

#### **1.8.4. Biološka terapija u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha**

Otkriće molekularnih promena u patogenezi karcinoma bronha i primena ciljanih lekova su dali novu dimenziju u terapijskom pristupu NSCLC. Razvoj molekularno ciljanih agenasa je posebno značajan za uznapredovali i metastatski stadijum NSCLC. U poslednjih deset godina kliničkog istraživanja dve grupe lekova postigle su značajne rezultate u ovoj oblasti: prvi su inhibitori tirozin-kinaze (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (*Epidermal growth factor receptor-EGFR*), a drugi su monoklonska antitela protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (*Vascular endothelial growth factor-VEGF*) (28).

Ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta je prisutna kod 40%–80% bolesnika sa NSCLC. Erlotinib i gefitinib su inhibitori aktivnosti tirozin-kinaze EGFR i vrlo su široko ispitivani u lečenju NSCLC. Delotvornost erlotiniba u prvoj liniji lečenja bolesnika sa EGFR aktivirajućim mutacijama je potvrđena u randomizovanom otvorenom ispitivanju faze 3 (ML20650, EURTAC). Ovo ispitivanje je sprovedeno kod 174 bolesnika sa IIIB I IV stadijumom NSCLC koji prethodno nisu lečeni hemioterapijom ili bilo kakvim sistemskim antitumorskim lečenjem, a koji su imali mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR-a (delecija eksona 19 ili mutacija na eksonu 21). Erlotinib u dozi od 150 mg dnevno je kompariran sa hemioterapijskim dubletima (cisplatin ili carboplatin plus gemcitabin ili docetaxel). Preživljavanje bez progresije bolesti (*Progression-free survival-PFS*) u grupi sa erlotinibom je bilo 9.7 naspram 5.2 meseca (HR 0.37, 95% CI 0.25-0.54). Ukupna stopa odgovora (*Overall response rate-ORR*) je bila 58% naspram 15% (80). U velikoj randomizovanoj studiji BR. 21 sprovedenoj od strane Nacionalnog instituta za karcinom Kanade ispitivan je uticaj erlotiniba u terapiji druge linije. Obuhvaćen je 731 bolesnik, a ustanovljena je stopa

odgovora od 8.9% prilikom primene erlotiniba u odnosu na 1% kod BSC. Preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje (*Overall survival-OS*) su bili signifikantno bolji u grupi bolesnika koji su dobijali erlotinib (2.2 naspram 1.8 meseci,  $p < 0.001$ ; i 6.7 naspram 4.7 meseci,  $p < 0.001$ ) (81). Nakon ove studije erlotinib je registrovan za primenu u Evropi i SAD.

IPASS studija 2009. godine na azijskoj, klinički selektovanoj (žene, adenokarcinomi, nepušači) populaciji od 1.217 bolesnika pokazala je prednost u jednogodišnjem preživljavanju gefitiniba u odnosu na hemioterapiju paclitaxel/carboplatin (24.9% naspram 6.7%). Mutacija gena za EGFR bila je u studiji snažan prediktor boljeg ishoda (HR 0.48). Nakon ove studije gefitinib je postao prvi agens u lečenju NSCLC koji je registrovan na osnovu molekularnog markera, mutacije gena za EGFR (82).

Bevacizumab je monoklonsko antitelo protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta koje se uspešno kombinuje sa platinskim dubletom paclitaxel/carboplatin u prvoj liniji hemioterapije. Ove rezultate je potvrdila ECOG 4599 studija u kojoj je medijana preživljavanja bila veća od 12 meseci kod selektovanih bolesnika. Na osnovu podataka o pojavi krvarenja kod skvamoznih karcinoma, bolesnika sa značajnim hemoptizijama, metastazama u mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom i na terapiji antikoagulansima ovi bolesnici nisu uključivani. Postignuta je značajna razlika u terapijskom odgovoru (35% naspram 15%), kao i preživljavanju (12.3 naspram 10.3 meseci) (83).

Cetuximab je drugo monoklonsko antitelo koje blokira ligante na EGFR, takođe se sa uspehom kombinuje sa hemioterapijom. U FLEX studiji dodavanjem ovog antitela hemioterapiji vinorelbin/cisplatin dokazana je značajna prednost u preživljavanju. Srednje preživljavanje je bilo 11.3 meseca naspram 10.1 meseci kod bolesnika koji su primali samo hemioterapiju (84). Krizotinib je oralni, dvostruki ALK/MET inhibitor koji je registrovan u terapiji EML4-ALK pozitivnih adenokarcinoma bronha u prvoj liniji lečenja. Njegova efikasnost je dokazana u fazi 2 istraživanja gde je pokazao stopu odgovora preko 80% kod bolesnika koji su imali progresiju na prvu liniju hemioterapije (85).

Afatinib je inhibitor EGFR i HER2 TK domena čija efikasnost je ispitivana u fazi 2 kliničkog ispitivanja LUX-Lung 2 kao druga linija lečenja kod bolesnika sa uznapredovalim EGFR pozitivnim NSCLC. Objektivni odgovor na terapiju afatinibom bio je 62%, a srednje preživljavanje 12 meseci (86).

Najčešći toksični efekti TKI, kao i antitela protiv EGFR su kožni raš i dijareja, dok je primena bevacizumaba povezana s povećanim rizikom od krvarenja, hipertenzije i

proteinurije. Bolesnici koji imaju mutiran gen za TK EGFR imaju posebno povoljan terapijski odgovor i duže preživljavanje u toku lečenja TKI. Prema svim najnovijim vodičima TKI inhibitori se mogu koristiti u prvoj, ali i u drugoj i trećoj liniji lečenja, dok se bevacizumab i cetuximab mogu dodati hemioterapiji u prvoj liniji lečenja jer popravljaju rezultate preživljavanja (28,59).

### **1.9. Nuspojave hemioterapije karcinoma bronha**

Sistemska hemioterapija je jedan od osnovnih oblika lečenja kojim raspolažemo u terapiji malignih tumora. Predstavlja integralni deo multimodalnog lečenja karcinoma bronha (87-89). Citostatski lekovi ne deluju selektivno samo na maligne ćelije, nego i na zdrave ćelije što može dovesti do pojave brojnih neželjenih reakcija. Tkiva koja se najviše razmnožavaju proliferacijom su zdrava tkiva koštane srži i gastrointestinalnog trakta i zbog toga su ona najosetljivija na toksični efekat hemioterapije. U toku primene hemioterapije potrebno je dobro poznavati neželjena dejstva i strogo poštovati propisane protokole hemoterapije kako bi posledice bile minimalne (1). Neželjena dejstva ili nuspojave hemoterapije predstavljaju skup simptoma i/ili znakova koji nastaju u organizmu obolele osobe nakon primene hemioterapeutika ili antitumorskih lekova. Prema definiciji Nacionalnog instituta za karcinom (National Cancer Institute-NCI) neželjeni događaj ili nuspojava je bilo koji neočekivan ili nepovoljan znak (uključujući i patološki laboratorijski nalaz), simptom ili oboljenje koje je povezano sa medicinskim tretmanom ili procedurom (1).

Većina neželjenih dejstava hemioterapije postepeno nestaje sa završetkom njene primene jer se zdrave ćelije tokom vremena oporavljaju. Neka neželjena dejstva mogu da potraju nekoliko meseci ili godina pre nego što potpuno nestanu (1,90).

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* je sistem kriterijuma koji je u onkologiji širom sveta prihvaćen kao standard za određivanje stepena neželjenih efekata hemioterapije. Predložen je od strane Nacionalnog Instituta za karcinom i prema njemu svaka nuspojava se klasifikuje u jedan od 5 gradusa:

**stepen 1:** nuspojave blagog intenziteta zahtevaju samo kliničku ili dijagnostičku opservaciju;

**stepen 2:** nuspojave srednjeg intenziteta, sa minimalnim simptomima, zahtevaju terapijsku intervenciju;

**stepen 3:** nuspojave teškog stepena, sa izraženim simptomima, zahtevaju hospitalizaciju;

**stepen 4:** životno-ugrožavajuće nuspojave, koje zahtevaju urgentnu intervenciju;

**stepen 5:** smrt zbog neželjenog događaja (91).

Svaki hemioterapijski protokol primenjen u adekvatnim dozama ima neku štetnu pojavu u normalnom tkivu domaćina. Nuspojave mogu biti *opšte* (zajedničke za većinu citostatika) i *selektivne* (specifične za pojedine citostatike). Opšte nuspojave predstavljaju oštećenja tkiva sa visokoproliferativnom aktivnosti, kao što su hematopoetsko i limfopoetsko tkivo, epitelijalno tkivo (gastrointestinalni trakt) i germinalne ćelije. Selektivne nuspojave su: kardiotoksičnost (antraciklini, taksani), hepatotoksičnost (antimetaboliti), bubrežna toksičnost (cisplatin), pulmonarna toksičnost (busulfan, bleomicin) i neurotoksičnost (vincristin).

Nuspojave možemo podeliti i s obzirom na vreme nastanka na *akutne*, koje nastaju za vreme hemioterapije i nekoliko sledećih dana i *hronične*, koje mogu biti dugotrajne. Osnovni cilj hemioterapije je postići dobar antitumorski efekat uz prihvatljivu toksičnost jer potencijalna korist koju bolesnici imaju od hemioterapije mora biti veća od neželjenih efekata (1,90-93).

## **1.10. Kardiotoksičnost hemioterapije karcinoma bronha**

### **1.10.1. Uvod**

Savremena onkološka terapija (hemioterapija, biološka terapija) omogućava duže preživljavanje bolesnika sa malignim bolestima, ali istovremeno javljaju se neželjeni efekti. Hemioterapija je sama po sebi postala faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja kod bolesnika sa malignitetom. Kardiotoksičnost je jedno od relativno čestih neželjenih dejstava, kojem se u poslednje vreme daje sve veći značaj. U prošlosti, ovaj rizik je bio manji, jer je životni vek bolesnika često bio suviše kratak da bi kardiovaskularne komplikacije bile uočene. Međutim, postignut je značajan napredak u pogledu rane dijagnoze, kao i primene sve savremenijih lekova, čime kardiotoksičnost postaje jedna od ključnih tema. Do sada je detaljno ispitivana u područjima primene antraciklina i HER-2 antagonista, ali se interes proširio na sve lekove koji se koriste u lečenju malignih bolesti. Sprovodi se veliki broj istraživanja u patofiziologiji i genetskoj osnovi nastanka kardiotoksičnosti (94, 95).



### **1.10.2. Istorijat kardiotoksičnosti**

Prva zapažanja o oštećenjima srca i njegove funkcije datiraju od otkrića antraciklina i početka njihove upotrebe u lečenju bolesnika od različitih malignih bolesti. Kardiotoksičnost je prvi put uočena 1967. godine kod dece sa leukemijom koja su lečena doxorubicinom. Od tada do danas područje ispitivanja kardiotoksičnosti je značajno prošireno, te se pojavila potreba za stvaranjem nove oblasti medicine, koja je nazvana kardioonkologija. Unapređenjem dijagnostičkih postupaka i u onkologiji i u kardiologiji sve je više bolesnika koji istovremeno imaju onkološku i kardiološku bolest.

Početak ove oblasti je obeležen formiranjem Internacionalnog udruženja za kardioonkologiju (International Cardioncology Society–ICOS) 2009. godine u Milanu, od strane dve cenjene ustanove (Evropskog instituta za onkologiju u Milanu, European Institute of Oncology, Milan i Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York), sa ciljem uspostavljanja bliže saradnje onkologa i kardiologa. Godinu dana nakon toga, u novembru 2010. godine u Hjustonu, je održana Prva internacionalna konferencija iz oblasti kardioonkologije (First International Conference on Cancer and the Heart, MD Anderson Cancer Center) čime je ova oblast medicine dodatno dobila na značaju. U razvoju kardioonkologije su, pored onkologa i kardiologa, uključeni i genetičari, radioterapeuti i onkološki hirurzi, sa ciljem da se onkološkim bolesnicima obezbedi zadovoljavajući kvalitet života u toku i nakon završetka onkološke terapije (96).

### **1.10.3. Definicija kardiotoksičnosti**

Nacionalni institut za karcinom (NCI-National Cancer Institute) definiše kardiotoksičnost u vrlo opštim crtama kao "toksičnost koja utiče na srce". Jedna od najpreciznijih definicija kardiotoksičnosti je formulisana u sklopu kliničkih ispitivanja trastuzumaba prema kojoj kardiotoksičnost postoji ako je postoji jedno ili više od sledećih stanja:

1) kardiomiopatija u smislu smanjenja istisne (ejekcione) frakcije leve komore (left ventricular ejection fraction-LVEF), u odnosu na početnu manje ili jednako od 5% uz prateće znake ili simptome srčane slabosti, ili smanjenje LVEF više od 10% od početne, bez pratećih znakova ili simptoma srčane slabosti,

2) simptomi povezani sa insuficijencijom ili slabošću levog srca,

3) klinički znaci povezani sa srčanom insuficijencijom, kao što su S3 galop, tahikardija, ili oba.

Ova definicija ne uključuje subklinička oštećenja koja se mogu javiti rano u odgovoru na hemioterapeutike. Oštećenje srčane funkcije primenom hemioterapije je definisano i u sklopu kriterijuma za terminologiju neželjenih efekata (CTCAE-Common Terminology Criteria for Adverse Events), koji su oformljeni od strane Nacionalnog instituta za karcinom za potrebe uniformnog izveštavanja o nuspojavama terapije. U poslednjoj 4. verziji uvedena su i testiranja ehokardiografijom i biomarkerima, radi bolje detekcije kardiotoksičnosti (90,94,95,97).

#### **1.10.4. Vrste kardiotoksičnosti**

Postoji više podela kardiotoksičnosti, ali u kliničkoj praksi se uglavnom koriste dve osnovne podele, na osnovu vremena ispoljavanja i na osnovu mehanizma nastanka.

##### **1.10.4.1. Vrste kardiotoksičnosti u odnosu na vreme ispoljavanja**

U odnosu na vreme ispoljavanja kardiotoksičnost se može razviti kao akutna, subakutna ili hronična. *Akutnu kardiotoksičnost* karakteriše pojava oštećenja srčane funkcije u bilo kom trenutku od aplikovanja terapije do 2 nedelje posle prestanka lečenja. Najčešće su to pojava abnormalnosti u komorskoj repolarizaciji, promene QT intervala, supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija, akutnog koronarnog sindroma, perikarditisa i miokarditisa.

*Subakutna kardiotoksičnost* je noviji klinički entitet koji nije precizno definisan, izuzetno je redak i ispoljava se do 4 nedelje nakon aplikacije hemioterapije. Manifestuje se najčešće kardijalnim edemom i reverzibilnom disfunkcijom miokarda leve komore.

*Hronična ili kasna kardiotoksičnost* je najbolje proučena kod antraciklina koji su i najduže u kliničkoj praksi. Može se pojaviti u dva podtipa na osnovu vremena pojave kliničkih simptoma. Prvi podtip se javlja u roku od godinu dana nakon prestanka hemioterapije, a drugi nastaje kasnije, nakon duže od jedne godine od aplikacije hemioterapije. Najčešći znak hronične kardiotoksičnosti je asimptomatska sistolna disfunkcija leve komore što vremenom može dovesti do teške kongestivne kardiomiopatije (98,99).

#### **1.10.4.2. Vrste kardiotoksičnosti u odnosu na mehanizam nastanka**

U odnosu na mehanizam nastanka izdvajaju se dva tipa kardiotoksičnosti: tip I i tip II. Tip I srčane insuficijencije je najbolje ispitan na antraciklinima, a mogu ga uzrokovati svi hemioterapeutici sa kumulativnom kardiotoksičnošću. Elektromikroskopski se vidi oštećenje sarkomera i nekroza, promene su ireverzibilnog karaktera i povezane sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom. Tip II srčane insuficijencije je najbolje ispitan na primeru monoklonskih antitela-trastuzumaba. Promene koje se vide na patohistološkim pregledu endomiokardne biopsije su ultrastrukturalne i reverzibilne. Ovaj tip kardiotoksičnosti nije povezan sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom (100).

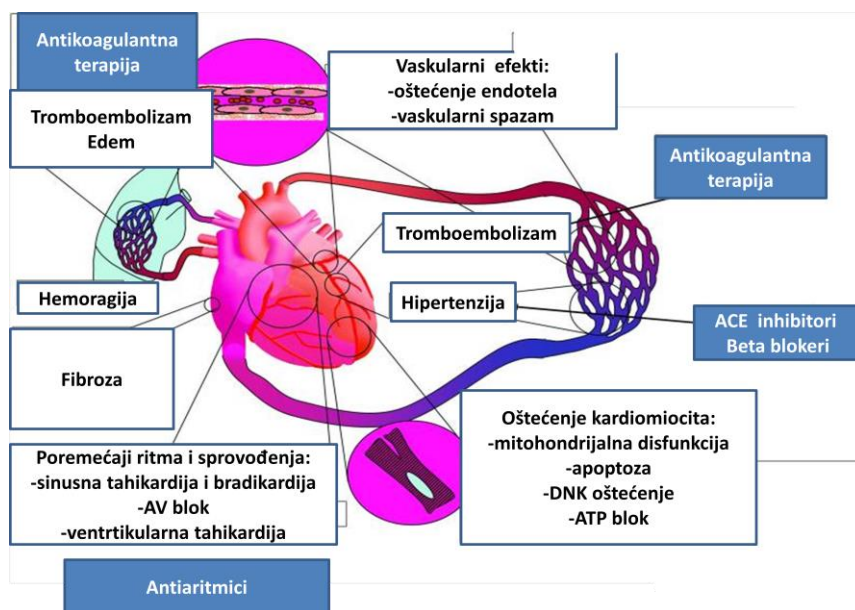
Tokom vremena postali su jasniji i faktori rizika za povećanu kardiološku toksičnost prilikom primene hemioterapeutika. Učestalost kardiotoksičnosti zavisi od različitih faktora u vezi hemioterapije (vrsta leka, doza tokom svakog ciklusa, kumulativna doza, raspored i način aplikacije, kombinacija sa drugim kardiotoksičnim lekovima ili udruženost sa radioterapijom) i karakteristika bolesnika (godine starosti, prisustvo kardiovaskularnih faktora rizika, prethodne kardiovaskularne bolesti) (94,95,100).

#### **1.10.5. Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiotoksičnosti**

Samo podgrupa bolesnika koji su tretirani određenom hemioterapijom će razviti kardiovaskularne komplikacije, rizik zavisi od pojedinca. Osetljivost na razvoj kardiotoksičnosti bilo koje vrste je multifaktorijalna, određena interakcijom između genetskih faktora i faktora sredine. Kardiotoksičnost indukovana primenom hemioterapije je problem za bolesnike svih uzrasta, ali se povećava sa godinama. Mehanizmi kardiotoksičnosti zavise od vrste hemioterapeutika, ali su ustanovljeni neki zajednički elementi nastanka. Kardiovaskularni sistem može biti oštećen na više načina:

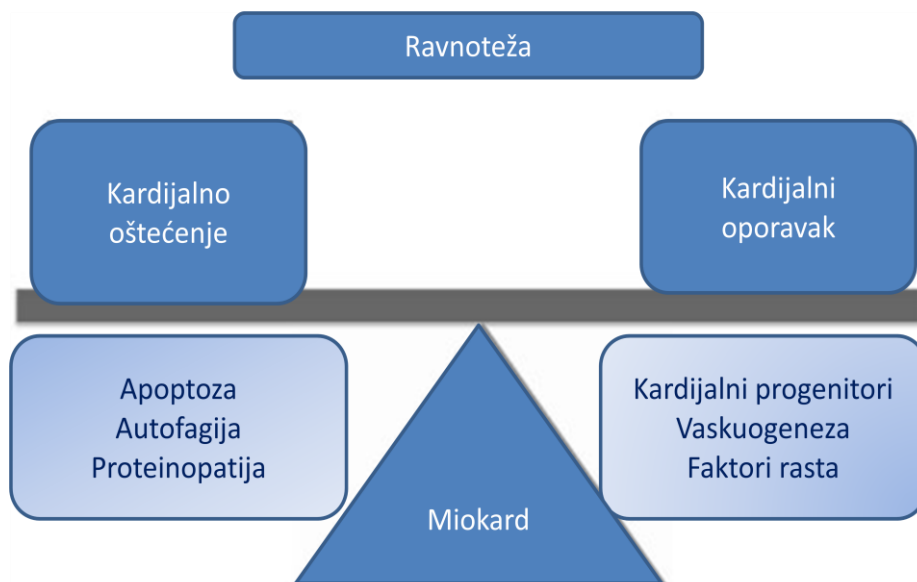
- direktnim oštećenjem kardiomiocita,
- zapaljenskim oštećenjem perikarda,
- uticajem na sistem koagulacije i promocijom koagulacije krvi što predisponira nastanku tromboembolijskih poremećaja, te kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih ishemija,
- dovodeći do arterijske hipertenzije, u toku lečenja sa antiangiogenim agensima, što ima akutni i dugoročni efekat na srčanu hipertrofiju i insuficijenciju i
- dovodeći do atrijske fibrilacije, često kod starijih osoba.

Na Slici 6 su prikazani navedeni mehanizmi nastanka kardiotoksičnosti uz terapijski pristup (95,101).



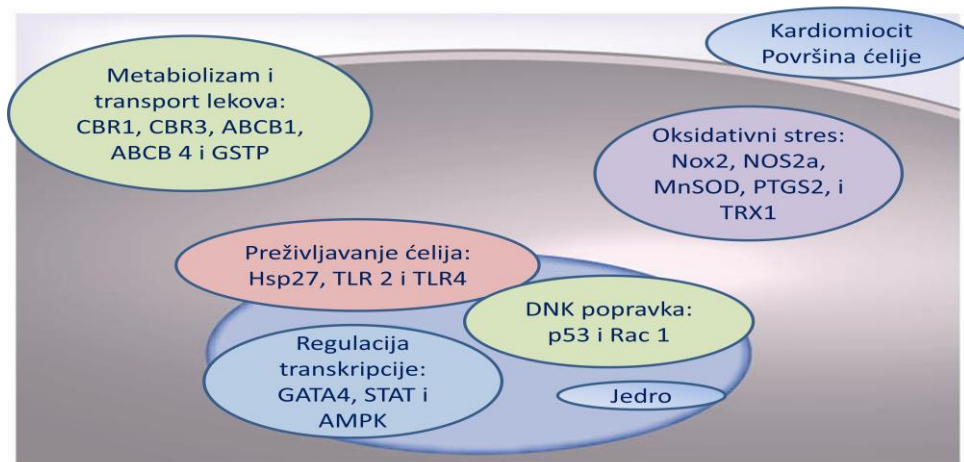
Slika 6. Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiotoksičnosti i terapijski pristup (95)

Jedno od objašnjenja nastanka kardiotoksičnosti je tzv. *multihit hipoteza* o kardiovaskularnoj toksičnosti, kako je prikazano za Slici 7. Poznato je da srce ima intrinzički regenerativni potencijal, koji može biti oštećen novim lekovima kao što su tirozin kinaza inhibitori, koji deluju na C-kit signalni put. Faktor matičnih ćelija-stem cell factor (SCF) je dimerni molekul koji ispoljava svoje biološke funkcije vezanjem na receptor tirozin kinaze c-kit. Aktivacija c-kit signalnog puta dovodi do njegove autofosforilacije i pokretanja prenosa signala važnih za proliferaciju i migraciju, zavisno od tipa ćelija. C-kit signalni put je presudan za funkcionisanje hematopoeze, pigmentacije, fertiliteta, pokreta creva i nekih delova nervnog sistema. Čak i malo oštećenje tog puta koji je uključen u mobilizaciju regenerativnih ćelija može dovesti do oštećenja remodelovanja srčanog mišića. Osim toga, na primeru antraciklina je dokazano da hemioterapeutici mogu da dovedu do smanjenja endogenih kardijalnih progenitora, što predisponira povećanom stres-indukovanom oštećenju srca (102).



*Slika 7. Nastanak kardiotoksičnosti kao rezultat gubitka ravnoteže između oštećenja i oporavka miokarda (102)*

Za razliku od mnogih drugih vrsta tkiva, srčani mišić ima vrlo ograničenu sposobnost proliferacije ćelija. Njegova funkcionalna sastavna ćelija-kardiomiocit je terminalno diferencirana i nesposobna za dalje podele. Uprkos značajnim naporima usmerenim ka razumevanju nastanka kardiotoksičnosti i dalje se ne može precizno prospektivno utvrditi koji će bolesnici razviti ove po život opasne nuspojave. Na primeru trastuzumabom uslovljene kardiotoksičnosti je ispitana neuregulin-1-Erb B2 osovina u srcu. Nakon ovoga je shvaćeno da je srce funkcionalno pluricelularni organ, a ne samo kolekcija miokardiocita i fibroblasta. U tom smislu kardiomiocitni receptori Erb B2 učestvuju u mehanizmu regulacije endotelnih ćelija i fibroblasta putem parakrinih podražaja (npr. neuregulina). Postoje istraživanja da je Erb B2 polimorfizam uključen u povećanu sklonost ka nastanku kardiotoksičnosti trastuzumaba, ali je malo verovatno da je jedan zajednički mehanizam dovoljan za objašnjenje nastanka kardiotoksičnosti za sve hemioterapeutike. Iz tog razloga se govori i o grupi gena koji su kandidati za objašnjenje mehanizma nastanka doxorubicinom uslovljene kardiotoksičnosti, što prikazuje Slika 8 (103, 104).



*Slika 8. Kandidati gena odgovornih za kardiotoksičnost (103)*

Geni uključeni u oksidativni stres su subjedinica nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat oksidaza (Nox2-nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate NADPH oxidases), azot oksid sintetaza 2 (NOS2a -nitric oxide synthase 2), mangan superoksid dizmutaza (MnSOD-manganese superoxide dismutase), prostaglandin-endoperoksid sintetaza 2 (PTGS2-prostaglandin-endoperoxide synthase 2 ) i tireodoksin 1 (TRX1-thioredoxin 1). Geni uključeni u metabolizam i transport lekova su: karbon reduktaza 1 i 3 (CBR 1, CBR 3 carbonyl reductase 1 i 3), ATP vezujući gen 1 i 4 (ABCB 1 , ABCB 4 -ATP-binding cassette 1 and 4 ) i glutation S-transferaza pi (GSTP- glutathione S-transferase pi). Geni vezani za preživljavanje ćelija su: hit šok protein 27 (Hsp27-heat shock protein 27), toll-like receptor 2 i 4 (TLR2 toll-like receptor 2 i TLR4 toll-like receptor 4). Geni uključeni u regulaciju transkripcije su: globin transkriptorni factor 4 (GATA 4- GATA binding protein 4-globin transcription factor 4), aktivator i provodnik transkripcije signala (STAT-signal transducer and activator of transcription) i AMP aktivirajuća protein kinaza ( AMPK-Adenosine monophosphate-activated protein kinase), a u DNK reparaciji: p53 i Ras vezujući supstrat botulin toksina (Rac 1- ras-related C3 botulinum toxin substrate 1). Uvođenje genske mape predstavlja početak primene farmakogenetike u oblasti kardioonkologije, što je značajno za budućnost ove nauke (102-106).

#### **1.10.6. Dijagnoza kardiotoksičnosti izazvane hemioterapijom**

Različite neinvazivne i invazivne metode se koriste u cilju detekcije bolesnika koji imaju povećan rizik za nastajanje kardiotoksičnosti i u cilju ranog otkrivanja već nastale

kardiotoksičnosti. U uspostavljanju dijagnoze kardiotoksičnosti izazvane hemioterapijom koriste se sledeće metode: ehokardiografija, merenje vrednosti biomarkera, elektrokardiografija, radiografija grudnog koša, radionuklidna ventrikulografija-MUGA skeniranje, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, kateterizacija, endomiokardna biopsija, test opterećenja i Holter monitoring srčanog ritma.

#### **1.10.6.1. Ehokardiografija**

Ehokardiografija je neinvazivna metoda koja se često koristi za praćenje kardijalnih funkcija kod bolesnika obolelih od karcinoma zbog svoje praktičnosti i sveobuhvatne evaluacije. Ehokardiografija pruža pouzdane informacije o morfologiji miokarda (volumeni, geometrija i masa), perikarda, zalistaka i aorte, kao i funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost desne i leve komore, dijastolna funkcija leve komore, funkcija srčanih zalistaka), te eventualno prisutnim patološkim promenama unutar srčanih šupljina (trombi, benigni ili maligni tumori itd). Danas se primenjuju različite ehokardiografske tehnike: dvo-dimenzionalna i tro-dimenzionalna ehokardiografija, pulsni i kontinuirani Doppler, kolor i tkivni Doppler.

Uloga ehokardiografije u praćenju bolesnika koji primaju hemioterapiju je dvostruka. Prva njena uloga je u skriningu pre početka hemioterapije kada se mogu otkriti visokorizični bolesnici koji imaju neko prethodno oboljenje srca i nisu pogodni za hemioterapiju. Kod ovih bolesnika bi davanje hemioterapije moglo dovesti do pogoršanja srčane bolesti i lošeg ishoda lečenja, nezavisno od osnovnog onkološkog oboljenja. Druga uloga ove metode je u praćenju bolesnika kod kojih je hemioterapija u toku. Na ovaj način se može registrovati kardiotoksičnost onih lekova koji dovode do pada klasičnih indikatora sistolne funkcije, kao što su istisna frakcija (procenat end-dijastolnog volumena koji leva komora srca ispumpa za vreme jedne sistole) kao i metoda frakcionog miokardnog skraćanja (*fractional shortening*). Prema podacima Američkog udruženja za srce (American Heart Association-AHA) normalne vrednosti istisne frakcije iznose 55%-70% (107). Iako su ovo najznačajniji parametri u proceni srčane funkcije, njihov poremećaj se javlja relativno kasno u evoluciji toksične kardiomiopatije, zbog čega se smanjuju moguće opcije za sprečavanje daljeg pogoršanja funkcije miokarda.

Kardiotoksični lekovi mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja miocita, čime se stvaraju ožiljci u miokardu koji dovode do povećanja krutosti leve komore. Nešto suptilnije metode u proceni funkcije miokarda bi mogle ranije, pre nego što dođe do sistolne disfunkcije, otkriti

rizične bolesnike. Prva od tih metoda je procena dijastolne funkcije leve komore, čija disfunkcija gotovo uvek prethodi razvoju sistolne disfunkcije. Konsenzus dokument Evropskog udruženja za srčanu insuficijenciju i ehokardiografiju navodi da je najpouzdaniji parametar za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije leve komore odnos E/E', gde je E rana brzina protoka kroz mitralnu valvulu, a E' brzina kretanja mitralnog anulusa u ranoj fazi punjenja komore. Ostala pomoćna merenja su merenje indeksa volumena leve pretkomore, indeksa mase zida leve komore i odnosa rane i kasne brzine dijastolnog protoka kroz mitralni zalistak (E/A). Sa istraživačke tačke gledišta i novije ehokardiografske metode kao što su *tkivni doppler, strain, strain rate i speckle tracking* bi u tim situacijama možda mogle indentifikovati rizične bolesnike u ranoj fazi razvoja kardiomiopatije. Tkivnim doplerom se prati brzina i smer kretanja pojedinih segmenata leve komore u različitim fazama srčanog ciklusa, što kod bolesnika kod koji postoji edem ili ožiljno tkivo miokarda može biti značajno redukovano. Strain i strain rate su posebne metode kojima se meri deformabilnost pojedinih segmenata miokarda koja je izmenjena u slučaju čak i manjih promena u tkivu miokarda. Speckle tracking je metoda kojom se takođe prati stepen deformacije miokarda u svim pravcima (107-111).

#### **1.10.6.2. Primena serumskih biomarkera u detekciji kardiotsičnosti**

U postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije određivanje koncentracije pojedinih serumskih biomarkera ima veliki značaj. Biomarkeri koji se najviše koriste u detekciji kardiotsičnosti su natriuretski peptidi i troponin.

##### **Natriuretski peptidi**

Markeri neurohumoralne aktivacije, u koje ubrajamo natriuretske peptide, pružaju značajne dijagnostičke i prognostičke informacije o raznim bolestima, posebno o akutnom koronarnom sindromu i kongestivnoj srčanoj slabosti.

Porodicu natriuretskih peptida čine: pretkomorski (*ANP-atrial natriuretic peptide*) i moždani natriuretski peptid (*BNP-brain natriuretic peptide*) koji se sintetišu u miokardnim ćelijama, natriuretski peptid tip-C (*CNP-C-type natriuretic peptide*) koji se sintetiše u endotelu i urodilatin, bubrežni natriuretski peptid. Moždani natriuretski peptid (BNP) nastaje iz prohormona (proBNP) koji se pre lučenja iz kardiomiocita razdvaja na neaktivni aminoterminalni fragment proBNP (NT-proBNP) i na biološki aktivan hormon BNP (tj. COOH-terminalni proBNP) (112-114). Napetost i istezanje zida leve komore indukuju sintezu informacione ribonukleinske kiseline (iRNK) koja je uključena u stvaranje BNP. Na



taj način promene u ekspresiji BNP mogu predstavljati reakciju na oštećenje i lokalni mehanički stres komorskih miocita, čak i kada opšti hemodinamski parametri ostanu nepromenjeni.

Natriuretski peptidi ostvaruju svoje dejstvo vezivanjem za receptore uglavnom na endotelnim ćelijama, vaskularnim glatkomišićnim ćelijama i na drugim ciljnim ćelijama. Moždani natriuretski peptid ima brojne fiziološke efekte. On učestvuje u homeostazi elektrolita i tečnosti, delovanjem na centralni nervni sistem i periferna tkiva podstiče vaskularnu relaksaciju i snižava krvni pritisak. Inhibiše simpatički tonus, osovinu renin-angiotenzin i sintezu vazokonstriktornih molekula kao što su kateholamini, angiotenzin II, aldosteron i endotelin-1. Poboljšava srčani indeks kod bolesnika sa kongestivnom srčanom slabošću supresijom proliferacije miocita i kompenzatorne hipertrofije srca. Njegovi efekti na bubrežnu funkciju predstavljaju povećanje glomerulske filtracije i ekskrecije natrijuma.

Nivoi natriuretskih peptida precizno odražavaju stanje cirkulacije, jer je njihovo lučenje u direktnom odnosu sa povećanjem volumena komora i pritiska punjenja. BNP i NT-proBNP su nezavisni prediktori povišenog end-dijastolnog pritiska leve komore. Poluživot NT-proBNP je 120 minuta, što govori da se značajne hemodinamske promene mogu odraziti ovim testom otprilike svakih 12 sati, a poluživot BNP-a je 22 minuta, tako da on može odražavati promene na svaka 2 sata (115).

Nivo BNP zavisi od godina, jer vremenom leva komora postaje kruta i stimuliše stvaranje BNP, tako da su referentne vrednosti prilagođene uzrastu. Ukoliko se dobiju normalne vrednosti (BNP<100pg/ml, NT-proBNP<125pg/ml), sa velikom verovatnoćom se može reći da ne postoji disfunkcija leve komore. Osim dijagnostičkog i prognostičkog značaja natriuretski peptidi sve češće se koriste i u terapiji, naročito u praćenju efekata lečenja bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom. U velikom istraživanju Maisel-a i saradnika koje je sprovedeno na više od 1.500 bolesnika dokazano je da serumske vrednosti BNP mogu pomoći da se diferencira kardijalna od dispneje plućnog porekla, što je i bio jedan od razloga početka upotrebe ovog biomarkera kao biomarkera kardiotoksičnosti (116). Nakon toga, brojne manje i veće različite kliničke studije su evaluirale ulogu natriuretskih peptida kao prediktora hemioterapijom uzrokovane kardiotoksičnosti. U skoro svim istraživanjima je ustanovljena povezanost nivoa natriuretskih peptida i kardijalne disfunkcije. U istraživanju Sandri i saradnika koje je obuhvatilo bolesnike sa raznim malignitetima koji su primali agresivnu hemioterapiju, kod 33% bolesnika su bile povišene vrednosti proBNP, koje su praćene kasnijim smanjenjem istisne funkcije leve komore sa 63% na 45% (117).

Postoji nekoliko važnih ograničenja u dijagnostičkoj primeni BNP. Veoma visoke koncentracije BNP, iako specifične za dekompenzovanu srčanu slabost, ne isključuju postojanje drugih važnih oboljenja (pneumonije, bubrežna insuficijencija, komplikacije šećerne bolesti, sepsa). Određivanje vrednosti natriuretskih peptida predstavlja jedan od najvećih napredaka u dijagnostici srčane slabosti još od uvođenja ehokardiografije pre više od 20 godina. Preporuka je da se oni koriste uz ostale dijagnostičke postupke, a ne kao samostalni testovi, a njihov značaj bi trebalo da potvrde buduće prospektivne studije (108,112-117).

### **Troponin**

Troponin predstavlja regulatorni kontraktilni protein miofibrila koji je primarno smešten u miofibrilama (94%-97%) i znatno manje u citoplazmi (3%-6%). To je proteinski kompleks kojeg čine tri subjedinice, troponin C, I i T. Subjedinica C je kalcijum-vezujuća komponenta, I je inhibitorna, a T je tropomiozin-vezujuća komponenta. Samo dve velike izoforme troponina C su pronađene u humanom srcu i skeletnim mišićima. One su karakteristične za sporu i brzu skeletnu kontrakciju. Kardijalna izoforma je identična sa izoformom spore skeletno-mišićne kontrakcije. Troponin I i T imaju različitu aminokiselinsku sekvencu i kodirani su od strane različitih gena. Ovo im daje jedinstvenu kardijalnu specifičnost.

Unazad više od 20 godina troponin se koristi u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma, ali je povišen i kod bolesnika sa akutnom i hroničnom insuficijencijom srca, miokarditisom, plućnom tromboembolijom, cerebrovaskularnim insultom, u septičnom šoku i u bubrežnoj insuficijenciji.

Prema važećim smernicama Evropskog kardiološkog društva, Američkog koledža za kardiologiju i Američkog kardiološkog udruženja (European Society of Cardiology, American College of Cardiology and American Heart Association) kardijalni troponini, cTnT i cTnI, su standardni biomarkeri za detekciju oštećenja miokarda i dijagnozu infarkta miokarda. Pored toga, povećani nivoi kardijalnih troponina imaju snažnu prognostičku vrednost za mortalitet bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije (110).

Prilikom srčane insuficijencije smanjuje se minutni volumen srca i doprema kiseonika uz vazokonstrikciju i preraspodelu cirkulišuće krvi. Jedno od mogućih objašnjenja povišenih vrednosti troponina u hroničnoj srčanoj insuficijenciji može biti neravnoteža između reverzibilnog ili ireverzibilnog povećanja potrebe miokarda za kiseonikom i nedovoljnog dopremanja kiseonika. U ovom slučaju oslobađanje troponina može biti uzrokovano akutnim

i hroničnim miokardnim stresom kao hronična subklinička subendokardijalna ishemija povezana sa oštećenjem miokarda. Kardijalni troponin značajno je povišen i kod progresije disfunkcije miokarda. Na taj način takođe možemo objasniti zašto je povišen kardijalni troponin u drugim stanjima kada su metaboličke potrebe povećane, a dopremanje kiseonika smanjeno, kao što je u stanju hipotenzije i šoka. Moguće objašnjenje za visoke vrednosti kardijalnih troponina može biti i povezanost sa smanjenjem bubrežne funkcije (98,108,112,118).

Povišena vrednost troponina T može biti znak subkliničkog oštećenja srca, a povećanje nivoa visoko osjetljivog troponina znak je povećanog rizika za strukturalnu bolest srca i za ukupnu smrtnost. Vrlo su zanimljivi rezultati novijih analiza visoko osjetljivog troponina T koji pokazuju povezanost sa srčanom insuficijencijom više nego sa ishemijskim oboljenjima. Rezultati studije CHS (Cardiovascular Health Study) tokom 2 godine praćenja skoro 6.000 bolesnika sa srčanom insuficijencijom pokazuju povećanje nivoa visoko osjetljivog troponina T za više od 50% u odnosu na početne vrednosti. Rezultati ove studije se još uvek obrađuju, tako da se očekuju novi podaci (119).

Zbog rezultata ove i drugih brojnih studija se postavilo pitanje da li bi se troponin T mogao koristiti za stratifikaciju rizika bolesnika sa srčanom insuficijencijom? Oba troponina T, standardni koji se više koristi i visoko osjetljivi troponin koji se kod nas manje koristi daju nam važne prognostičke informacije. Najveći izazov bio bi otkriti bolesnike sa visokim rizikom na bazi povišenog nivoa kardijalnog troponina T radi pravovremenog lečenja i praćenja u svrhu smanjenja ukupne smrtnosti, smanjenja kardiovaskularnih komplikacija i poboljšanja ishoda lečenja.

Odmah po uvođenju troponina u primenu u dijagnostici kardijalnih poremećaja, počelo je interesovanje i za njegovu ulogu u proceni kardiotoksičnosti. U ispitivanju Cardinale i saradnika ustanovljeno je da je povišenje vrednosti troponina povezano sa povećanom incidencom kardijalnih komplikacija kod bolesnika koju su primali visokodoznu hemioterapiju i kod kojih se naknadno javilo smanjenje istisne frakcije leve komore (120). Dolci i saradnici su objavili objedinjene rezultate 7 istraživanja i preko 1.500 bolesnika različitih maligniteta. Utvrđeno je da je kod 30%-34% bolesnika došlo do povišenja vrednosti troponina u toku aplikacije hemioterapije (98).

### 1.10.6.3. Ostale dijagnostičke metode u detekciji kardiotoksičnosti

*Elektrokardiografija (EKG)* je jednostavna i jeftina metoda za praćenje kardiovaskularnih poremećaja. EKG daje jasan uvid u srčani ritam i frekvenciju, poremećaje sprovođenja, hipertrofiju zidova leve komore i stanje miokarda. Normalan EKG isključuje postojanje sistolne srčane insuficijencije, tako da je verovatnoća da bolesnik sa normalnim EKG-om i akutnom dispnejom ima srčanu insuficijenciju manja od 2%. Promene mogu biti nespecifične repolarizacije, ali i promene koje ukazuju akutni koronarni sindrom, perikarditis, elektrolitski disbalans, aritmije ili prisustvo značajnog perikardnog izliva. Značajan nalaz na *radiografiji grudnog koša* može biti uvećanje srčane siluete, pleuralni izliv, proširenje plućne arterije, plućna kongestija, kalcifikacije na koronarnim krvnim sudovima ili aorti. *Radionuklidna ventrikulografija (RNV) ili MUGA scan-Multiple Gated Acquisition Scan* prikazivanjem intravaskularnog prostora srčanih šupljina omogućava kvalitativnu i kvantitativnu analizu globalne i regionalne funkcije leve komore srca. Kao radioobeleživač se koriste eritrociti tretirani pirofosfatom i nakon toga obeleženi sa radioizotopom <sup>99m</sup>tehnecijum pertehnetatom (<sup>99m</sup>Tc). *Magnetna rezonanca srca-MR* omogućava precizno prikazivanje strukture i funkcije srca, prvenstveno u određivanju mase miokarda, volumena i regionalnog kontraktiliteta zidova leve komore. Značajna je kod bolesnika kod kojih je ehokardiografija, iz tehničkih razloga, nepouzdana (“loš ehokardiografski prozor”) i kod onih sa inflamatornim i infiltrativnim bolestima srca. Primenjuje se takođe i kod bolesnika sa bolestima perikarda, tumorima srca, kardiomiopatijama i kod kompleksnih kongenitalnih srčanih mana. *SPECT-Singl foton emisija kompjuterizovana tomografija* je pouzdana metoda za procenu ishemije i vijabilnosti miokarda kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. *PET-Pozitron emisija tomografija* sama ili u kombinaciji sa drugim tehnikama se može koristiti za ispitivanje koronarnog protoka i vijabilnosti miokarda. *CT-Kompjuterizovana tomografija* pruža neinvazivnu informaciju o stenozama na koronarnim arterijama, promenama na valvularnom sistemu, ali nije sasvim pouzdana i povezana je zračenjem bolesnika. *Kateterizacija srca i endomiokardna biopsija* su indikovani ukoliko prethodno neinvazivno ispitivanje nije bilo dovoljno za postavljanje dijagnoze. Biopsija se obično sprovodi prilikom sumnje na inflamatorno oboljenje miokarda i infiltrativne bolesti srčanog mišića, ali i u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije i konstriktivnog perikarditisa. *Testom opterećenja* se procenjuje tolerancija napora i funkcionalna rezerva za fizičko opterećenje, kao i razjašnjenje uzroka tegoba, kao što su otežano disanje i umor. Najčešće se spovode šestominutni test

hodanja, test opterećenja fizičkim naporom na ergo-biciklu i pokretnoj traci. Kontinuirano elektrokardiografsko praćenje-*Holter monitoring* (u toku 24 ili 48 časova) je značajno u proceni bolesnika sa aritmijama ili bradikardijama (palpitacije ili sinkope) kao i u praćenju komorske frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Ovom metodom se mogu identifikovati tip, učestalost i trajanje pretkomorskih i komorskih aritmija, epizode neme ishemije, kao i poremećaji sprovođenja koji mogu uzrokovati ili pogoršati srčanu insuficijenciju (108,110).

### 1.10.7. Najčešći kardiovaskularni toksični efekti

Najčešći kardiovaskularni toksični efekti su (Tabela 5) (121):

1. Srčana insuficijencija
2. Ishemijska bolest srca
3. Arterijska hipertenzija
4. Venski tromboembolizam
5. Bradikardija
6. Produženje QT intervala
7. Atrijalna fibrilacija

*Tabela 5. Najčešći kardiovaskularni toksični efekti i lekovi koji ih uzrokuju (121)*

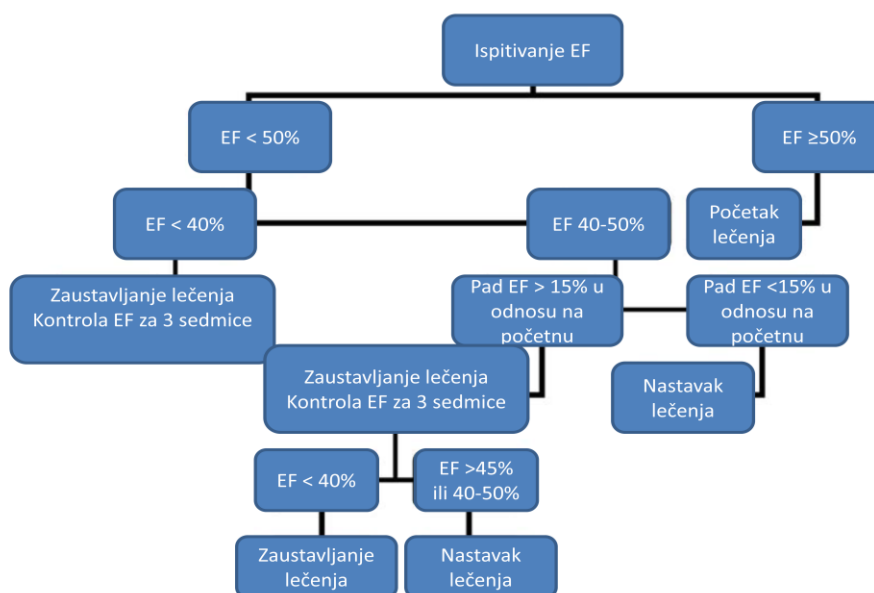
Srčana insuficijencija	doxorubicin, epirubicin, ciklofosamid, docetaxel, bevacuzimab, bortezomib
Ishemijska bolest srca	kapecitabin, fluorouracil, paclitaxel, docetaxel, bevacizumab, erlotinib, sorafenib
Arterijska hipertenzija	bevacuzimab, cisplatin, sorafenib, sunitinib
Tromboembolizam	cisplatin, vinorelbin, talidomid, vorinostat, erlotinib
Bradikardija	talidomid, paclitaxel
Produženje QT intervala	vorinostat, arsenic trioxid, dasatinib, lapatinib
Atrijalna fibrilacija	ifosfamid, gemcitabin, melfalan, cisplatin, docetaxel, fluorouracil, etoposid

### **1.10.8. Terapija kardiotoksičnosti uzrokovane hemioterapijom**

Lečenje kardiotoksičnih poremećaja se sprovodi prema postulatima Američkog udruženja za srce (American Heart Association-AHA), Američkog koledža za kardiologiju (American College of Cardiology) i Evropskog udruženja za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology-ESMO). Lekovi koji su najviše ispitivani na polju kardiotoksičnosti su ACE inhibitori i beta blokatori, kako u području terapije, tako i u području prevencije.

Lokalna inhibicija kardijalnog angiotenzin-konvertirg enzima učestvuje u nastanku kardiotoksičnosti, što je dalo osnovu za ispitivanje uloge ACE inhibitora u prevenciji i lečenju kardiotoksičkih efekata hemioterapije, posebno srčane insuficijencije. U studiji Cardinale i saradnika 2006. godine, primenom enalapрила kod bolesnika raznih maligniteta koju su primali visokodoznu hemioterapiju je dokazano statistički značajno manje oštećenje sistolne funkcije leve komore kontinuiranom primenom enalapрила (122). Antioksidantna dejstva karvedilola su takođe ispitivana u prevenciji i lečenju kardiotoksičnih efekata hemioterapije. U ispitivanju Kalay-a i saradnika je dokazana redukcija mortaliteta smanjenjem disfunkcije leve komore u toku primene karvedilola kod bolesnika lečenim antraciklinskom terapijom (123). Cardinale i saradnici su 2010. godine ispitivali veliku grupu simptomatskih i asimptomatskih bolesnika sa antraciklinima indukovanom kardiomiopatijom. Ova prospektivna studija je obuhvatila bolesnike sa dokazanom smanjenom istisnom frakcijom leve komore (LVEF<45%), a primarni cilj je bio odgovor LVEF na kardiološku terapiju (enalaprilom i karvedilolom). Od 201 bolesnika, 72 su primali samo enalapril, a 129 su dobili i enalapril i karvedilol. Do oporavka sistolne funkcije je došlo kod bolesnika koji su imali srčanu insuficijenciju NYHA 1 ili 2 i vreme oporavka srčane funkcije kraće od 6 meseci (pozitivna prediktivna vrednost je 84% i negativna prediktivna vrednost je 87%). Kao što je primećeno u ovoj studiji, NYHA funkcionalna klasa 3 ili 4 je snažan prediktor izostanka odgovora na terapiju srčane insuficijencije (112). Nedostatak dugoročnih studija otežava terapijski pristup ovom problemu. Dalje prospektivne studije bi trebale da daju predlog za najbolji terapijski pristup u cilju očuvanja srčane funkcije (108, 110,122,123).

Evropsko udruženje za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology-ESMO) je 2012. godine na osnovu trenutno dostupnih rezultata u klinčkoj praksi dalo smernice za dijagnostiku, prevenciju i lečenje kardiotoksičnih efekata hemioterapije. Na Slici 9 je prikazan algoritam osnovnih postupaka na primeru antraciklina, koji može biti primenjen na ostale hemioterapeutike (124).



Slika 9. Algoritam za lečenje kardiotoksičnosti (124)

#### Evaluacija bolesnika pre lečenja potencijalno kardiotoksičnim antitumorskim lekovima

Svim bolesnicima koji će biti lečeni hemioterapijom je potrebno prethodno pažljivo evaluirati kardijalni status. Evaluacija obuhvata fizikalni pregled, merenje vitalnih parametara, elektrokardiografiju kao i procenu faktora rizika (postojanje ishemijske bolesti srca, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i gojaznosti kao i pušački status). Standardni elektrokardiografski pregled i bazični ehokardiogram je bitan u proceni srčane funkcije. Istisna frakcija leve komore se najviše koristi kao pokazatelj stanja sistolne srčane funkcije pre početka hemioterapije. Savetuje se aplikacija hemioterapije kod bolesnika sa  $EF > 50\%$ . Preporučuje se merenje serumskih biomarkera kardiotoksičnosti (BNP i troponin) posebno kod bolesnika koji imaju faktore rizika i pridružene bolesti kardiovaskularnog sistema (124).

#### Evaluacija bolesnika u toku i nakon lečenja potencijalno kardiotoksičnim antitumorskim lekovima

Preporučuje se merenje serumskih biomarkera kardiotoksičnosti, posebno kod mogućeg razvoja kardiotoksičnosti tipa I, čime bi se identifikovali bolesnici sa rizikom za razvoj komplikacija. Ehokardiografija sa merenjem istisne frakcije leve komore se savetuje u slučaju pojave simptoma i znakova kardiovaskularnih komplikacija. Ukoliko je pad istisne frakcije veći od 15% u odnosu na početne vrednosti, savetuje se prekid terapije i kontrolni pregled za

3 nedelje, a kod pada EF ispod 40% savetuje se razmotriti i prekid lečenja ukoliko se primenjuju izrazito kardiotsični lekovi. *Kontrolni ehokardiografski pregledi* se preporučuju čak i kod asimptomatskih bolesnika, u određenim periodima: nakon 3, 6 i 12 meseci od završetka terapije, a kod primene antraciklinskih preparata i 10 godina nakon završetka terapije. U lečenju kardiotsičnih efekata hemioterapije treba se pridržavati uobičajenih smernica za lečenje preporučenih od strane kardioloških udruženja, a najbolje efekte su dali ACE inhibitori i beta blokatori. Bolesnici sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom zahtevaju dodatne mere kao što su primena diuretika, digoksina ili antagonista aldosterona (124).

### **1.10.9. Srčana insuficijencija**

Na oštećenje funkcije leve komore utiču kumulativna doza, raspored aplikacije i istovremena primena drugih kardiotsičnih lekova.

**Incidenca.** Učestalost srčane insuficijencije povezane sa *docetaxelom* se kreće od 2.3% do 8%, posebno u sklopu hemioterapijskih protokola u lečenju karcinoma dojke. *Antraciklinima* indukovana kardiotsičnost se može javiti kao akutna, rano-nastala hronična progresivna i kasno-nastala hronična progresivna. Akutna kardiotsičnost se javlja u manje od 1% bolesnika odmah nakon aplikacije *antraciklina* i manifestuje kao akutno, prolazno sniženje kontraktilnosti miokarda, što je obično reverzibilno. Rano-nastali hronični progresivni oblik se javlja u 1.6% do 2.1% bolesnika, u toku terapije ili u prvoj godini posle tretmana. Kasno-nastali hronični progresivni oblik antraciklinske kardiotsičnosti javlja se najmanje jednu godinu nakon završetka terapije u 1.6% do 5% bolesnika. *Ciklofosamid* iz grupe alkilirajućih agensa dovodi do oštećenja funkcije leve komore u 7% do 28% bolesnika. Rizik od kardiotsičnosti je dozno zavisn (doza veća od 150 mg/kg i 1.5 g/m<sup>2</sup>/dnevno) i javlja se u roku od 1-10 dana nakon primene prve doze ciklofosamida. Osim ukupne doze, faktori rizika za kardiotsičnost su prethodna antraciklinska terapija ili zračna terapija medijastinuma. Učestalost srčane insuficijencije kod *bevacizumaba* se kreće od 1.7% do 3%, a kod *trastuzumaba* od 2% do 28% (121,125).

**Patofiziologija nastanka.** Stabilizacija mikrotubula i poremećaj kontraktilnosti miokarda su jedan od potencijalnih mehanizama *docetaxelom* uslovljene kardiomiopatije. Postoji nekoliko hipoteza koje objašnjavaju mehanizam *antraciklinima* indukovane kardiotsičnosti, ali formiranje slobodnih radikala je generalno prihvaćeno kao glavni mehanizam. Drugi mehanizmi uključuju i poremećaj apoptoze, transkripcione promene u



intracelularnom adenozin trifosfatu (ATP), regulaciju glasnika ribonukleinske kiseline, oštećenje beta2-topoizomeraze. Precizan mehanizam kardiotoksičnosti *ciklofosfamida* je nepoznat. Pretpostavlja se da ciklofosfamid dovodi do direktnih povreda endotela, a zatim ekstravazacije toksičnih metabolita i oštećenja kardiomiocita, intersticijalnog krvarenja i edema. Nastaju intrakapilarni mikroembolusi, što rezultira ishemijskim oštećenjima miokarda. Mehanizmi srčane insuficijencije povezane sa *bevacizumabom* mogu da se odnose na nekontrolisanu arterijsku hipertenziju i inhibiciju receptora VEGF. Studije koje su se bavile ovim problemom pokazale su da je preopterećenje zbog arterijske hipertenzije rezultiralo u smanjenju kapilarne gustine miokarda, globalnoj kontraktilnoj disfunkciji, srčanoj fibrozi i na kraju dekompenzovanoj srčanoj insuficijenciji (126,127).

**Dijagnoza i praćenje.** Za postavljanje dijagnoze potrebna je detaljna klinička istorija bolesnika, fizikalni pregled u kombinaciji sa dijagnostičkim testovima, kao što su elektrokardiogram, radiografija grudnog koša i laboratorijski testovi, a prema savremenim smernicama savetuje se i neinvazivna tzv *imaging* dijagnostika (npr.,kontrastna ehokardiografija, ispitivanje srčane funkcije primenom radioaktivnih izotopa, multiplo akviziciono skeniranje-Muga scan u pojedinim ustanovama). Za otkrivanje srčane disfunkcije kod bolesnika koji su tretirani hemioterapijom, redovno praćenje srčane funkcije tokom lečenja je veoma važno. Potrebna je osnovna procena LVEF, i preporučuje se da se ista metodologija koristi za serijsko praćenje i poređenje. Serijska procena LVEF je prvi put prikazana kao korisna u kliničkoj praksi kod Aleksandra i saradnika (128). Na osnovu njihovih iskustava, razvijeni su algoritmi za serijsko praćenje LVEF tokom hemioterapije. Međutim, metoda nije osetljiva za rano otkrivanje pretkliničke srčane bolesti (supklinička stanja). Dakle, druga merenja sistolne funkcije (na primer, frakcija skraćanja) i dijastolne funkcije (npr. E/A odnos ranog E i kasnog A dijastolnog protoka kroz mitralni zalistak) se koriste za otkrivanje rane kardiotoksičnosti pored LVEF. Endomiokardna biopsija ostaje zlatni standard za dijagnozu, jer je specifična i osetljiva metoda, ali invazivnost postupka ograničava njenu upotrebu. Ehokardiografija može da identifikuje i sistolnu i dijastolnu disfunkciju, kao i oštećenja zalistaka. Biohemijski markeri mogu da ukažu na oštećenja miokarda pre nego što su promene u istisnoj frakciji leve komore očigledne. Troponin, kao biomarker za kardiotoksičnost u vezi sa hemoterapijom je uključen u brojna istraživanja. Za B-natriuretski peptid se takođe pokazalo da u pozitivnoj korelaciji sa pojavom supkliničke kardiotoksičnosti, a posebno je interesantna tvrdnja koja sugeriše da je korelaciji sa dijastolnom disfunkcijom (128-130).

**Prevenција i lečenje.** Smernice koje je objavio Američki koledž za kardiologiju/ Američko udruženje za srce i srčanu insuficijenciju (American College of Cardiology/ American Heart Association and Heart Failure Society of America) kao i Evropsko udruženje za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology) se preporučuju. Jedna od najznačajnijih preventivnih mera je da se smanji kumulativna doza leka. Potrebno je smanjenje faktora rizika-kontrola arterijske hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije. Lečenje ima za cilj poboljšanje preživljavanja i ublažavanje simptoma. Svi bolesnici bi trebalo da budu lečeni kombinacijom inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili inhibitorima angiotenzin II i beta blokatora, a eventualno i primenom diuretika, digoksina ili antagonista aldosterona. Postoje brojni dokazi o upotrebi ACE inhibitora kod bolesnika sa antraciklinima indukovanom kardiomiopatijom. Kod onkoloških bolesnika koji primaju velike doze citostatika, enalapril sprečava pad LVEF kao i kardiovaskularne komplikacije u poređenju sa kontrolnom grupom (122). Iako ACE inhibitori mogu biti od koristi u poređenju sa placebom, oni ne sprečavaju progresivnu srčanu disfunkciju kod svih bolesnika. Od beta-blokatora, karvedilol može imati terapijsku prednost nad ostalima, jer je dokazano da poseduje antioksidativna svojstva, te sprečava sistolnu i dijastolnu disfunkciju kod bolesnika lečenih antraciklinima (122,124,131).

#### **1.10.10. Ishemijska bolest srca**

Nekoliko oblika onkološkog lečenja (hemioterapija, radioterapija) su povezani sa povećanim rizikom od koronarne bolesti i/ili akutnim koronarnim sindromom (AKS). Postoji mogućnost nastanka i arterijskih i venskih tromboza koje mogu imati za posledicu akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom kao i plućnu tromboemboliju.

**Incidenca.** Najčešći simptom povezan sa kardiotoksičnošću *5-fluorouracila* (*5-FU*) je angina, a u retkim slučajevima infarkt miokarda, aritmije, kardiogeni šok i iznenadna smrt. Učestalost kardiotoksičnosti povezane sa 5-FU varira u literaturi rasponu od 1% do 68%, nastaje u roku od 2 do 5 dana od početka terapije (132). Opisani su slučajevi ishemije miokarda u vezi sa administracijom *paclitaxela*. Rovinski i saradnici su pokazali da su manifestacije srčane ishemije bile prisutne kod oko 5% bolesnika u retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 4 klinička istraživanja (133). Većina bolesnika je imala faktore rizika, uključujući arterijsku hipertenziju i koronarnu bolest arterija. U ispitivanju Arbuck-a i saradnika koje je obuhvatilo oko 3.400 bolesnika ukupna incidenca kardiotoksičnih manifestacija gradusa 3 i 4 je bila 0.29% (134). Incidenca ishemije miokarda povezana sa

*docetaxelom* je 1.7%, prema kliničkom ispitivanju koje je sproveo Vermorken sa saradnicima, kod 355 bolesnika sa lokalno uznapredovalim planocelularnim karcinomom glave i vrata (135). Arterijska tromboza ima tendenciju češćeg pojavljivanja kod bolesnika koji primaju *bevacizumab* uz hemioterapiju u odnosu na bolesnike lečene samo hemioterapijom. U udruženoj analizi 1.745 bolesnika iz 5 kontrolisanih ispitivanja metastatskog kolorektalnog karcinoma, nemikrocelularnog karcinoma bronha i karcinoma dojke, ukupna učestalost tromboze i ishemije miokarda je bila 3.8% (136). Ishemija miokarda se javila kod 2.3% bolesnika koji su primali *erlotinib* od 100 mg/dnevno sa gemcitabinom, u poređenju 1.2% bolesnika koji su primali samo gemcitabin, za lečenje karcinoma pankreasa u istraživanju Morre-a i saradnika (137).

**Patofiziologija nastanka.** Ishemija miokarda povezana sa *paclitaxelom* je multifaktorijalne etiologije, uz delovanje drugih lekova i osnovne bolesti srca, kao moguće faktore, a kao mogući mehanizam se spominje i oslobađanje histamina (133). Patogeneza kardiotsičnosti povezane sa *fluorouracilom* je nepoznata, najverovatnije je kombinacija koronarne arterijske tromboze, arteritisa i vazospazma (138). Smatra se da terapija *bevacizumabom* može da se smanji regenerativnu sposobnost endotelnih ćelija kao odgovor na traumu, što dovodi do disfunkcije endotela i ćelijskih defekata u unutrašnjosti krvnih sudova, te izlaganja subendotelijalnog kolagena. Rezultat tih dešavanja je povećan rizik za arterijsku trombozu. Pored toga, *bevacizumab* izaziva smanjenje azot-oksida i prostaciklina, kao i povećanje hematokrita i viskoznosti krvi kroz hiperprodukciju eritropoetina, što može predisponirati nastanku tromboembolijskih poremećaja (139).

**Dijagnoza.** Dijagnoza se zasniva na kliničkoj slici, merenju vitalnih parametara, EKG promenama i povišenju vrednosti kardiospecifičnih enzima. Ukoliko postoje indikacije, prema ESMO preporukama, potrebno je uraditi stres test i koronarnu angiografiju (124).

**Lečenje.** Bolesnika sa sumnjom na akutni koronarni sindrom treba lečiti u skladu sa smernicama Američkog koledža za kardiologiju i Američkog udruženja za bolesti srca (American College of Cardiology and American Heart Association) kao i ESMO preporukama. Osnova terapije uključuje perkutanu koronarnu intervenciju, antitrombocitnu i antikoagulantnu terapiju, što može predstavljati problem kod određenog broju bolesnika obolelih od karcinoma zbog trombocitopenije ili nedavnog operativnog lečenja. U retrospektivnoj studiji Sarkiss-a i saradnika dokazano je da aspirin poboljšava preživljavanje bolesnika obolelih od karcinoma sa trombocitopenijom i akutnim koronarnim sindromom bez povećanja rizika krvarenja. Pored toga, tretman beta blokatorima takođe je doveo do

poboljšanja preživljavanja bolesnika obolelih od karcinoma sa akutnim koronarnim sindromom (140).

#### **1.10.11. Arterijska hipertenzija uzrokovana kardiotoksičnošću**

Arterijska hipertenzija je jedan od najčešćih komorbiditeta, koji se javljaju kod onkoloških bolesnika. Pred toga, novi pristup u lečenju karcinoma uticajem na angiogenezu može dovesti do povećanja pojave ove bolesti.

**Incidenca.** Ukupna učestalost hipertenzije kod bolesnika lečenih *bevacizumabom* je od 4% do 35%. Većina bolesnika koji su razvili arterijsku hipertenziju u kliničkom ispitivanju Kamba i saradnika bili su adekvatno tretirani antihipertenzivima i nastavljena je terapija bevacizumabom. Međutim, pogoršanje hipertenzije koje je zahtevalo hospitalizaciju ili prekid terapije bevacizumabom nastupilo je kod 1.7% bolesnika. Komplikacije izazvane arterijskom hipertenzijom su bile hipertenzivna encefalopatija i krvarenje u centralni nervni sistem (139). Arterijska hipertenzija kod primene *sorafeniba* se javlja kod 17% do 43% bolesnika, a prilikom primene *sunitiniba* kod 5% do 25% bolesnika (141,142). Prema najnovijim podacima Agencije za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) cisplatin može uzrokovati arterijsku hipertenziju kod 1.56% bolesnika, pretežno ženskog pola i preko 60 godina starosti, paclitaxel kod 3.01%, a docetaxel kod 1.6% bolesnika (143).

**Patofiziologija nastanka.** Smatra se da inhibicija VEGF smanjuje proizvodnju azotnog oksida u zidu arteriola i drugih krvnih sudova. Azot-oksidi su prirodni vazodilatatori, te tako dolazi do povećanja periferne vaskularne rezistencije i krvnog pritiska. *Bevacizumab* smanjuje azot-monoksidnu aktivnost endotela što može da stimuliše ekspresiju plazminogen inhibitor aktivatora-1 i dovodi do povećanog rizika od arterijske hipertenzije. Postoje razmatranja o uticaju bevacizumaba na renin-angiotenzin sistem, kao i nastanak holesterolskih embolusa (139).

**Dijagnoza.** Prema Osmom izveštaju Nacionalnog udruženja (Eighth Joint National Committee-JNC 8) objavljenom u vodiču Američkog medicinskog udruženja iz 2014. godine (Journal of The American Medical Association- JAMA) arterijska hipertenzija se definiše kao krvni pritisak  $\geq 140/90$  mm Hg, bazirano na proseku 2 ili više pravilnih merenja u 2 ili više navrata. Prilikom procene bolesnika sa arterijskom hipertenzijom bitna su tri elementa: 1) identifikacija uzroka; 2) praćenje načina života i evaluacija kardiovaskularnih faktora rizika,

ili komorbiditeta koji mogu da utiču na prognozu ili izbor lečenja i 3) procena prisustva ili odsustva oštećenja ciljnog organa u vezi sa arterijskom hipertenzijom (124,144).

**Lečenje.** Primarni cilj u lečenju je smanjenje morbiditeta i mortaliteta i smanjenje rizika od oštećenja ciljnih organa (kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija, bubrežne insuficijencije). U lečenju hipertenzije izazvane antiangiogenom terapijom standardni antihipertenzivni lekovi bi trebalo da bude primenjeni u skladu sa smernicama Osmog izveštaja Nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje arterijske hipertenzije (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure-JNC 8), kao i ESMO preporukama. Prilikom izbora lekova, postoje dokazi da su neki antihipertenzivi efikasniji od drugih, jer se biološki uticaj ovih lekova na angiogenezu razlikuje. ACE inhibitori su korisni kao prva linija terapije zbog svoje sposobnosti da spreče proteinuriju i ekspresiju inhibitora aktivatora plazminogena-1, smanje mikrocirkulatorne promene i katabolizam bradikinina i povećaju oslobađanje endotelnog azotnog oksida (124,144).

Pošto je arterijska hipertenzija faktor rizika za razvoj srčane insuficijencije, lekovi koji su korisni u sprečavanju morbiditeta i mortaliteta tih bolesnika (na primer, karvedilol, metoprolol-sukcinat, ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina) mogu se smatrati lekovima prvog reda za lečenje arterijske hipertenzije u vezi sa antiangiogenom terapijom, ali i ostalom antitumorskom terapijom (124,144,145).

#### **1.10.12. Tromboembolizam uzrokovan kardiotoksičnošću**

Poznato je da karcinomi proizvode protrombotičke faktore još od 1865. godine kada je Arman Trousseau ispitivao karcinom pankreasa. Hemioterapijom indukovani koagulacioni poremećaji predstavljaju osnovu za nastanak kardiovaskularnih i/ili cerebralnih ishemija.

Rizik od tromboze je najveći kod bolesnika sa metastatskom bolešću, kod prisustva komorbiditeta, kao što su srčana insuficijencija, atrijalna fibrilacija, kod nepokretnosti i dehidracije (146).

**Incidenca.** Prema podacima objavljenim u ESMO vodiču, bolesnici koji primaju hemioterapiju imaju 7 puta veći rizik za nastanak VTE u odnosu na bolesnike koji nemaju karcinom (147). Dokazano je da se tromboembolijski događaji javljaju kod 8.5% bolesnika koji primaju preparate na *bazi platine*. Czaykowski i saradnici su objavili rezultate retrospektivnog pregleda 271 bolesnika sa karcinomom prelaznog uroepitela, većina

bolesnika je imala trombozni poremećaj u toku prva dva ciklusa hemioterapije, kao i faktore rizika (koronarnu bolest, nepokretnost, prethodne tromboembolijske događaje) (148). Duboka venska tromboza se javila kod 3.9% bolesnika koji su primali *erlotinib* u kombinaciji sa gemcitabinom, u poređenju sa 1.2% bolesnika koji su primili samo gemcitabin, za lečenje karcinoma pankreasa u ispitivanju Moore-a i saradnika (137).

**Patofiziologija nastanka.** Postojanje maligne bolesti je povezano sa hiperkoagulabilnošću zbog mnogih faktora, uključujući oslobađanje visokog nivoa inflamatornih citokina sa aktivacijom sistema koagulacije i inhibicijom prirodnih antikoagulantnih mehanizama, naročito aktiviranog proteina C, oštećenje polimerizacije fibrina i smanjene fibrinolize, kao i promene endotelne površine krvnih sudova. Faktori kojim hemioterapija sama po sebi povećava trombogenezu su: direktno oštećenje krvnih sudova, oslobađanje prokoagulantnih faktora i citokina, smanjenje proizvodnje prirodnih antikoagulanasa (protein C, S, antitrombin III) i aktivacija trombocita (147). Faktori koji predisponiraju za nastanak tromboznih komplikacija kod bolesnika koji primaju hemioterapiju zavise od lokalizacije i vrste karcinoma (visokorizični su adenokarcinom želuca, pankreasa, bronha, limfomi, ginekološki, te karcinomi mokraćne bešike i testisa), hematoloških parametara (vrednosti trombocita pre aplikacije hemioterapije preko  $350 \times 10^9/l$ , vrednosti leukocita pre aplikacije hemioterapije preko  $11 \times 10^9/l$ , hemoglobin ispod 100 g/l) i gojaznost sa indeksom telesne mase (Body Mass Index-BMI) preko  $35 \text{kg/m}^2$  (147). Postoje dokazi koji ukazuju na to da *cisplatin* izaziva agregaciju trombocita, aktiviranje arahidonske kiseline u trombocitima, oštećenje endotelnih ćelija i povećanje nivoa von-Villebrandovog faktora (148, 149).

**Dijagnoza.** Dijagnostički test izbora za duboku vensku trombozu je ultrazvuk, zbog visoke osetljivosti i specifičnosti. Od ostalih metoda korisne su spiralna kompjuterizovana tomografija, angiografija, ventilaciono-perfuziona scintigrafija i magnetna rezonanca. Evropsko udruženje za medicinsku onkologiju-ESMO je dalo preporuke u vezi prevencije i lečenja tromboznih poremećaja kod bolesnika sa malignitetom. Savetuju se procena faktora rizika kao što su starost, gojaznost, prethodni tromboembolijski događaji, prisustvo centralnog venskog katetera, nepokretnost, komorbiditeti, operativni zahvati i nasledne trombofilije (147).

**Lečenje.** Kada se dijagnostikuje venski tromboembolizam cilj lečenja je ublažiti simptome i sprečiti embolizaciju i ponovnu pojavu tromboze. Bolesnici koji razviju tromboemboliju trebaju biti lečeni u skladu sa preporukama Američkog udruženja pulmologa

(ACCP-American College of Chest Physicians) i ESMO preporukama. U principu, za bolesnike sa venskim tromboembolizmom i karcinomom, smernice preporučuju nisko-molekularni heparin (low-molecular-weight heparin-LMVH) ili nefrakcionisani heparin (unfractionated heparin-UFH) za lečenje akutnog događaja, a nakon toga terapiju antagonistima K vitamina, najmanje 3-6 meseci ili duže, zavisno od terapijskog plana i faktora rizika za svakog bolesnika individualno (147,150).

### **1.10.13. Bradikardija uzrokovana kardiotoksičnošću**

Bradikardija i srčani blok mogu biti uzrokovani pojavom više faktora kod bolesnika obolelih od karcinoma; fibrozom usled starosti ili terapije zračenjem, amiloidozom i primarnim tumorima srca, citostatskom terapijom, posebno paclitaxelom i talidomidom.

**Incidenca.** *Paclitaxel* može uzorokovati bradikardije i srčane blokove prema literaturnim podacima od 0.1% do 31% (133,134). Što se tiče *talidomida*, incidenca je takođe široka i kreće se od 5% do 55% (151).

**Patofiziologija.** Način na koji *paclitaxel* dovodi do srčanih aritmija je uticaj na Purkinjeova vlakna, autonomni sistem kontrole srčanog rada reakcijom preosetljivosti. Stimulacija receptora histamina u srčanom tkivu može da poveća potrebu miokarda za kiseonikom, kao i koronarnu vazokonstrikciju i hronotropne efekte (117). Za *talidomid* je dokazano da smanjuje nivo tumor-alfa faktora nekroze što izaziva brzu i kompletnu inhibiciju dorzalnih motornih neurona (deo jezgra nervus vagus-a). Pored toga, dokazano je da talidomid može izazvati hipotireoidizam kod nekih bolesnika, što takođe može dovesti do bradikardije (131).

**Dijagnoza.** Bradikardija se obično definiše kao prisustvo pulsa ispod 60 otkucaja u minuti. Mnogi bolesnici su asimptomatski sa srčanom akcijom nižom od 50 otkucaja u minuti, međutim, neki bolesnici mogu imati simptome, kao što su umor, ograničenje fizičkih aktivnosti, sinkope ili vrtoglavice i pri većim frekvencijama. Osnovni dijagnostički testovi kojima se utvrđuje tip bradikardije su elektrokardiogram, Holter monitoring, a savetuje se uraditi skrining za bolesti štitne žlezde i utvrđivanje abnormalnosti elektrolita.

**Lečenje.** Najčešće je bradikardija povezana sa paclitaxelom reverzibilna i bez kliničkog značaja, ali je nekim bolesnicima potrebna implantacija pacemaker-a. Preporučuje se praćenje vitalnih parametara, posebno u toku prvog sata aplikacije paclitaxela. Kontinuirano praćenje srčane akcije nije potrebno, osim za bolesnike sa ozbiljnim anomalijama

spvodljivosti. Pored toga, svi bolesnici treba da prime premedikaciju da se spreče teške reakcije preosetljivosti. U svakom slučaju, bradikardija sama po sebi nije razlog da se prekine tretman, jer su mnogi od ovih slučajeva asimptomatski. Međutim, ako bolesnik razvija bradikardije sa progresivnim AV smetnjama sprovođenja i/ili klinički značajne hemodinamske efekte, prekid terapije je opravdan. I kod primene talidomida lečenje bradikardije zavisi od toga da li bolesnik ima simptome. Preporučuje se praćenje funkcije štitaste žlezde. Kod pojave bradikardije kao kardiotoksičnog efekta hemioterapije, treba biti oprezan prilikom primene beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i preparata digitalisa (124).

#### **1.10.14. Produženje QT intervala uzrokovano kardiotoksičnošću**

Produženje QT intervala je abnormalnost električne aktivnosti srca koja može da dovede do opasnosti za pojavu ventrikularnih aritmija. Kod 16% do 36% obolelih od karcinoma postoje abnormalnosti EKG-a zbog komorbiditeta, uključujući strukturne bolesti srca, bubrega i jetrenu disfunkciju, kao i upotrebu lekova za koje se zna da produžuju QT interval (npr, antiemetici, antifungalna terapija, hinolonski antibiotici). Osim toga, ovi bolesnici često imaju mučninu, povraćanje i dijareju, što uz smanjen unos tečnosti može dovesti do poremećaja elektrolita i nastaje opasnost za produženje QT intervala. Incidenca pojave ove komplikacije se kreće od 3.5 %-6 % kod *vorinostata* do 16% kod *lapatiniba*. Produženje QT intervala je elektrokardiografska dijagnoza. QTc-korigovani QT interval se smatra normalnim ukoliko je  $\leq 440$  ms i produžen je ukoliko je  $>450$ ms kod muškaraca i  $>470$ ms kod žena. Neki od najčešćih faktora rizika su ženski pol, stariji uzrast, ishemija miokarda, srčana insuficijencija, poremećaj ravnoteže elektrolita (hipokalemija i hipomagnezijemija). Komplikacije produženja QT intervala, uključujući i aritmiju *torsade de pointes*, su retke, ali mogu imati posledice opasne po život. Lečenje se sprovodi prema ESMO preporukama, od primene magnezijum-sulfata, preko nesinhronizovane defibrilacije do trajne elektrostimulacije srca (124, 146,152,153).

#### **1.10.15. Atrijalna fibrilacija uzrokovana kardiotoksičnošću**

Atrijalna fibrilacija je čest nalaz kod starijih bolesnika, može biti intenzivirana hemioterapijom i pogoršati ishod lečenja bolesnika sa malignitetima. Različiti citostatski agensi, kao što su gemcitabin, ifosfamid, melfalan, cisplatin, docetaxel, 5-fluorouracil ili etoposid kao i visoke doze kortikosteroida dovode do atrijalne fibrilacije. Inflamacija igra važnu ulogu u karcinogenezi i moguće je da karcinom dovodi do pojave atrijalne fibrilacije



preko sistemskog zapaljenja. U ispitivanju Guzzetti-a i saradnika 18.3% bolesnika sa istorijom karcinoma ima atrijalnu fibrilaciju u poređenju 5.6% bolesnika bez karcinoma (154-156). Lečenje atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa malignitetom je izazov, posebno u pogledu antikoagulanene terapije, jer karcinom može da dovede do povećanog rizika od tromboze ili krvarenja i nepredvidljivog odgovora na terapiju. Preporučuje se da se atrijalna fibrilacija leči na osnovu trenutnih smernica kardioloških udruženja Američkog koledža za kardiologiju i Američkog udruženja za bolesti srca (American College of Cardiology and American Heart Association) (157).

#### **1.10.16. Budućnost kardioonkologije**

Imajući u vidu veliki broj bolesnika koji primaju hemioterapiju i povećanje učestalosti kardiotoksičnosti, u narednoj deceniji će u ovoj oblasti biti načinjen veliki pomak. Napredak je potreban od samog početka, odnosno razumevanja mehanizma nastanka uz integraciju genskog skrininga, pa to novijih terapijskih postupaka. Rana identifikacija bolesnika koji su pod rizikom za hemioterapijom indukovanu kardiotoksičnost treba da bude primarni cilj u razvoju individualizovanih terapijskih strategija i intervencija kod bolesnika sa karcinomom. Pored svih dostignuća na polju kardiotoksičnosti ostaju otvorena mnoga nova pitanja. Koliko dugo je potrebno aplikovati kardiološku terapiju nakon detekcije kardiotoksičnosti? Da li supkliničko oštećenje miokarda može uzrokovati klinički pojavu slabosti i kako tu slabost razlikovati od karcinomske?

Današnji onkolozi moraju biti potpuno svesni rizika kardiovaskularnih komplikacija u toku aplikacije antitumorske terapije, a kardiolozi moraju biti spremni da pomognu onkolozima u prevenciji i terapiji neželjenih komplikacija.

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ovim istraživanjem želimo naglasiti značaj adekvatne procene kardijalnog statusa u cilju selekcije bolesnika za aplikaciju hemioterapije. Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi uticaj kardiotoksičnosti na preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
2. Utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su lečeni hemioterapijom prve linije (gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) sa i bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja.
3. Utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti u toku primene protokola docetaxel/cisplatin kao hemioterapije druge linije, u odnosu na primenu protokola gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin, kao terapije prve linije.

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

1. Pojava kardiotoksičnosti ima uticaj na značajno kraće preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha.
2. Kod bolesnika lečenih hemioterapijom prve linije (po protokolu gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) kardiotoksičnost se značajno češće javlja ukoliko su imali prethodno kardiovaskularno oboljenje.
3. Pojava kardiotoksičnosti je značajno češća kod primene protokola docetaxel/cisplatin kao hemioterapije druge linije, u odnosu na primenu protokola gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin, kao terapije prve linije.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je obavljeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Klinika za pulmološku onkologiju, Odeljenje za hemioterapiju karcinoma bronha sa Dnevnom bolnicom u periodu od 2011. do 2013. godine. Analiza je prospektivnog karaktera i obuhvaćeno je 270 bolesnika sa citološki ili patohistološki dokazanim NSCLC kliničkog stadijuma III i IV, koji su bili podvrgnuti hemioterapiji prve ili druge linije prema aktuelnim protokolima.

Bolesnici koji su primali hemioterapiju prve linije su podeljeni u dve grupe, na osnovu stadijuma bolesti. U prvoj grupi su bili bolesnici u III, a u drugoj grupi su bili bolesnici u IV stadijumu NSCLC. Svaka grupa je potom podeljena na 4 podgrupe zavisno od vrste hemioterapijskog protokola i prisustva kardiovaskularnih komorbiditeta:

- prvu podgrupu je činilo 30 bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom gemcitabin/cisplatin bez prethodnog kardiovaskularnog oboljenja,
- drugu podgrupu je činilo 30 bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom gemcitabin/cisplatin sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem,
- treću podgrupu je činilo 30 bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom paclitaxel/carboplatin bez prethodnog kardiovaskularnog oboljenja,
- četvrtu podgrupu je činilo 30 bolesnika lečenih hemioterapijskim protokolom paclitaxel/carboplatin sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem.

U grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin je bilo 30 bolesnika (15 sa bez prethodnog kardiovaskularnog oboljenja i 15 sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem).

Svi bolesnici koji su odlučili da učestvuju u studiji su informisani o procedurama, potencijalnim benefitima i rizicima i svi su potpisali informisani pristanak. Svi bolesnici uključeni u studiju su ispunjavali sve kriterijume za uključenje i nisu imali ni jedan kriterijum za isključenje. Ukupno je za potrebe studije pregledano 284 bolesnika, od kojih je 270 ispunjavalo kriterijume za uključenje, bez prisustva kriterijuma za isključenje.

Kriterijumi za uključenje u studiju bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije (gemcitabin/cisplatin ili paclitaxel/carboplatin) bili su:

- žene i muškarci stariji od 18 godina,
- patohistološki ili citološki dijagnostikovani NSCLC,
- klinički stadijumi III i IV, Tabela 4 (69),
- performans status procenjen ECOG skalom 0 i 1, Tabela 3 (60),
- konzervativni način lečenja hemioterapijom po protokolima: gemcitabin/cisplatin ili paclitaxel/carboplatin, kao hemioterapijom prve linije,
- istisna frakcija leve komore (EF) preko 50%,
- pismena saglasnost bolesnika.

Kriterijumi za isključenje iz studije bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije (gemcitabin/cisplatin ili paclitaxel/carboplatin) bili su:

- inkompletno lečenje (manje od 4 ciklusa hemioterapije),
- odustajanje bolesnika od učešća u studiji,
- sprovođenje hemioterapije druge linije ili operativno lečenje u toku 12 meseci.

Kriterijumi za uključenje u studiju bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije (docetaxel/cisplatin) bili su:

- žene i muškarci stariji od 18 godina,
- patohistološki ili citološki dijagnostikovani NSCLC,
- klinički stadijumi III i IV, Tabela 4 (69),
- performans status procenjen ECOG skalom 0 i 1, Tabela 3 (60),
- primena hemioterapije po protokolu docetaxel/cisplatin kao hemioterapije druge linije,
- istisna frakcija leve komore (EF) preko 50%,
- pismena saglasnost bolesnika.

Kriterijumi za isključenje iz studije bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije (docetaxel/cisplatin) su:

- inkompletno lečenje (manje od 4 ciklusa hemioterapije),

- odustajanje bolesnika od učešća u studiji.

Analizirani su sledeći parametri:

- demografski podaci (pol, starost),
- pušački status (godine pušenja/broj cigareta),
- stadijum bolesti, Tabela 4 (69),
- performans status, Tabela 3 (60),
- patohistološki ili citološki tip karcinoma bronha,
- inicijalna ehokardiografija-početne vrednosti istisne frakcije leve komore (EF),
- kontrolne vrednosti istisne frakcije leve komore (EF) 12 nedelja nakon završetka terapije, Prilog 3 (91),
- početne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP),
- vrednosti NT-proBNP pre i posle svakog hemioterapijskog ciklusa,
- početne vrednosti troponina T,
- vrednosti troponina T pre i posle svakog hemioterapijskog ciklusa,
- prisustvo subjektivnih simptoma od strane kardiovaskularnog sistema (bol u grudima, otežano disanje, noćno gušenje, osećaj preskakanja srca, otoci donjih ekstremiteta, grčevi u listovima, Prilog 4 (158),
- prisustvo prethodnih kardiovaskularnih bolesti (ishemijska bolest srca, kardiomiopatija, venski tromboembolizam),
- prisustvo faktora rizika (gojaznost, pušenje, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, genetska predispozicija),
- promene na elektrokardiogramu (poremećaji ritma, produženje QT intervala, ishemijske promene),
- procena terapijskog odgovora, Prilog 5 (159).

Lečenje hemioterapijom je sprovedeno prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za karcinom bronha usaglašenim sa NCCN preporukama (NCCN-National Comprehensive Cancer Network v. 2.2012) i prihvaćenim od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije, prilog 6 (24,28).

### **3.2. Protokol istraživanja**

Procena kardiološkog statusa je ustanovljena na osnovu fizikalnog pregleda, elektrokardiograma, vrednosti B-tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP) i troponina i ehokardiografskog pregleda pre započinjanja hemioterapije. Pre i posle aplikacije svake serije hemioterapije je obavljen fizikalni pregled, načinjen elektrokardiogram i izmerene vrednosti NT-proBNP i troponina T u serumu. Pojava kardiološke toksičnosti je utvrđivana na osnovu prisustva kardiovaskularnih simptoma, promena u elektrokardiogramu, povišenja vrednosti NT-proBNP i troponina T i sniženja istisne frakcije leve komore. Step en težine kardiotoksičnosti je procenjen na osnovu kriterijuma za procenu toksičnosti hemioterapije preporučenih od strane Nacionalnog instituta za karcinom, National Cancer Institute, CTCAE-Common Terminology Criteria for Adverse Events (91).

Lečenje kardiotoksičnih poremećaja je sprovedeno prema preporukama Američkog udruženja za srce (American Heart Association-AHA), Američkog koledža za kardiologiju (American College of Cardiology) i Evropskog udruženja za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology- ESMO)(107,124).

Nakon završetka aplikacije hemioterapije bolesnici su kontrolisani svaka tri meseca, kada je rađen fizikalni pregled bolesnika, elektrokardiografski pregled, radiološki nalaz, te merenje NT-proBNP i troponina T. Prilikom aplikacije svakog hemioterapijskog ciklusa, kao i na kontrolnim pregledima bolesnici su dali odgovore u upitniku o kvalitetu života sa naglaskom na kardiovaskularne tegobe (Evropska organizacija za istraživanje i lečenje karcinoma- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC, QLQ-C30) Prilog 4 (158).

### **3.3. Medicinska dokumentacija**

Kompletno istraživanje je obavljeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Klinika za torakalnu onkologiju, Odeljenje za hemioterapiju karcinoma bronha sa Dnevnom bolnicom. Kao izvor podataka su korištene istorije bolesti i Registar bolesnika sa karcinomom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Ehokardiografski pregledi su rađeni u Ambulanti za ehokardiografiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine na aparatu Vivid 3 General Electrics. Utvrđivanje vrednosti serumskih biomarkera je rađeno u Centru za kliničku biohemiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

### 3.4. Statistička obrada podataka

Podaci prikupljeni tokom istraživanja su uneti u kompjutersku bazu podataka u obliku tabela, a za statističku obradu podataka se koristio statistički paket SPSS 18. Za prikazivanje podataka koristile su se deskriptivne statističke metode, frekvencije, procenti, srednje vrednosti, standardne devijacije itd. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

Od statističkih testova koristili su se parametarski (t-test, ANOVA) i neparametarski testovi (Mann-Whitney-ev,  $\chi^2$ -test). Za utvrđivanje povezanosti hemioterapije i pojave kardiotoksičnosti su korišćeni Pearson-ov i Spearman-ov test korelacije. P-vrednost manja od 0,05 se smatrala statistički značajnom.

Statistička analiza je urađena u svim grupama u ispitivanom uzorku sa određivanjem statističke značajnosti pojave kardiotoksičnosti u odnosu na: pol, godine starosti, tip karcinoma, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans status, TNM (Tumor-Nodus-Metastasis) stadijum bolesti, vrednosti istisne frakcije pre i nakon završetka hemioterapije, te vrednosti NT-proBNP i troponina T na početku studije, kao i pre i posle svakog hemioterapijskog ciklusa.

Kumulativna preživljavanja su prikazana Kaplan-Meier-ovim krivama. Ukupno preživljavanje se računalo od dana postavljanja dijagnoze pa do nastupanja letalnog ishoda ili poslednje vizite/pregleda. Za analizu preživljavanja je korištena Cox-ova regresiona analiza, a log-rank test je rađen za utvrđivanje značajnosti razlike.

## 4. REZULTATI

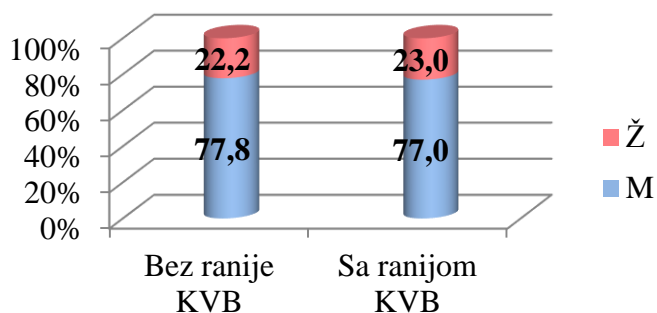
### Pol

Od 270 ispitanika bilo je 209 (77.4 %) muškaraca i 61 (22.6%) žena; odnos 3.4:1 u korist muškaraca (Tabela 6). Ustanovljena je statistički signifikantna razlika među grupama u odnosu na pol ( $p=0.003$ ), odnosno statistički značajno više muškaraca je u I-3 grupi (93.3%), dok je statistički značajno više žena u II-4 grupi (46.7%).

Tabela 6. Polna struktura ispitanika po grupama

Pol	Muški		Ženski		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
I-1	23	76.7	7	23.3	30	100.0
I-2	26	86.7	4	13.3	30	100.0
I-3	28	<b>93.3</b>	2	6.7	30	100.0
I-4	25	83.3	5	16.7	30	100.0
II-1	17	56.7	13	43.3	30	100.0
II-2	25	83.3	5	16.7	30	100.0
II-3	24	80.0	6	20.0	30	100.0
II-4	16	53.3	14	<b>46.7</b>	30	100.0
D-1	13	86.7	2	13.3	15	100.0
D-2	12	80.0	3	20.0	15	100.0
Ukupno	209	77.4	61	22.6	270	100.0

Bolesnike možemo podeliti na dve grupe u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta, grupu bez i grupu sa komorbiditetima sa po 135 bolesnika. U grupi bez kardiovaskularnih komorbiditeta je bilo 105 muškaraca (77.8%) i 30 žena (22.2%). U grupi sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bilo 104 muškarca (77%) i 31 žena (23%). Prema ovim podacima grupe su potpuno homogene i nema statistički značajne razike ( $p=1.000$ ), Grafikon 1.



Grafikon 1. Podela bolesnika prema polu i prisutnim kardiovaskularnim komorbiditetima KVB-kardiovaskularna bolest



## Starost

Prosečna starost svih ispitanika je bila  $63.30 \pm 8.637$  godine (opseg 34-84 godine). Najniža prosečna starost ispitanika je bila u grupi bolesnika II-1 koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u IV stadijumu NSCLC, bez kardiovaskularnih komorbidieta ( $57.90 \pm 6.77$ ), a najviša u I-4 grupi, tj kod bolesnika u III stadijumu NSCLC i, koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin, sa kardiovaskularnim komorbiditetima ( $68.37 \pm 7.57$ ), što je prikazano na Tabeli 7.

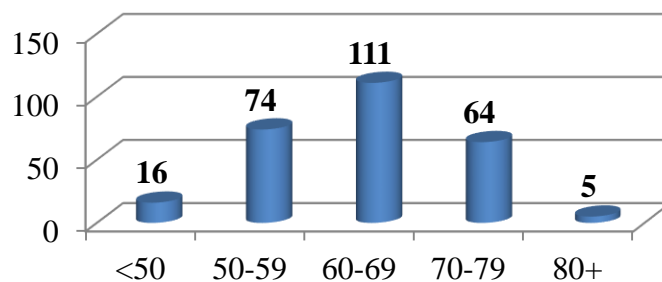
Ustanovljena je statistički signifikantna razlika prosečne starosti ispitanika oba pola među grupama ( $p < 0.0005$ ). Bolesnici koji su imali kardiovaskularne bolesti su bili stari prosečno  $66.05 \pm 7.85$  godine, a bolesnici bez kardiovaskularnih komorbidieta su imali prosečno  $60.55 \pm 8.53$  godine, što je statistički značajno,  $p < 0.0005$ .

Tabela 7. Prosečna starost ispitanika po grupama

	N	AS	SD	95% Interval poverenja		Min	Max
				donja granica	gornja granica		
I-1	30	60.37	7.600	57.53	63.20	41	75
I-2	30	64.53	7.491	61.74	67.33	52	84
I-3	30	62.93	8.254	59.85	66.02	45	78
I-4	30	68.37	7.573	65.54	71.19	55	80
II-1	30	57.90	6.774	55.37	60.43	47	79
II-2	30	65.63	8.648	62.40	68.86	40	78
II-3	30	61.40	10.779	57.38	65.42	34	80
II-4	30	66.87	8.068	63.85	69.88	54	82
D-1	15	59.73	8.447	55.06	64.41	43	75
D-2	15	63.67	6.377	60.14	67.20	55	76
Ukupno	270	63.30	8.637	62.27	64.33	34	84

Prosečna starost kod muškog pola je bila  $63.98 \pm 8.03$  sa opsegom od 40-84 godine, a ženskog pola  $60.97 \pm 10.19$  sa opsegom od 34-82 godine.

Ukoliko posmatramo distribuciju po starosnim grupama, vidimo da se najveći broj bolesnika nalazi u grupi od 60-69 godina (111 bolesnika ili 41%). Grafikon 2.



Grafikon 2. Prikaz starosnih grupa svih ispitanika

### Vrsta karcinoma

U odnosu na patohistološki tip karcinoma najveći broj bolesnika ima adenokarcinom (136 bolesnika ili 50.4%), potom skvamozni karcinomom (120 bolesnika ili 44.4%). Makrocelularni karcinom je verifikovan kod jednog bolesnika (0.4%) i kod 13 bolesnika (4.8%) ostale vrste karcinoma. U odnosu na vrstu karcinoma nije ustanovljena statistički signifikantna razlika po grupama, Tabela 8 ( $p = 0.578$ ).

Tabela 8. Patohistološki tip karcinoma po grupama

GRUPA	Patohistološki tip karcinoma				Ukupno
	Adeno	Skvamoz.	Makro	Ostali	
I-1	16-53.3%	13-43.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
I-2	15-50.0%	13-43.3%	0-0.0%	2-6.7%	30-100.0%
I-3	15-50.0%	14-46.7%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
I-4	8-26.7%	22-73.3%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
II-1	19-63.3%	10-33.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
II-2	16-53.3%	13-43.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
II-3	16-53.3%	10-33.3%	1-3.3%	3-10.0%	30-100.0%
II-4	15-50.0%	13-43.3%	0-0.0%	2-6.7%	30-100.0%
D-1	9-60.0%	5-33.3%	0-0.0%	1-3.3%	15-100.0%
D-2	7-46.7%	7-46.7%	0-0.0%	1-6.7%	15-100.0%
Ukupno	136-50.4%	120-44.4%	1-0.4%	13-4.8%	270-100.0%

### Stadijum bolesti

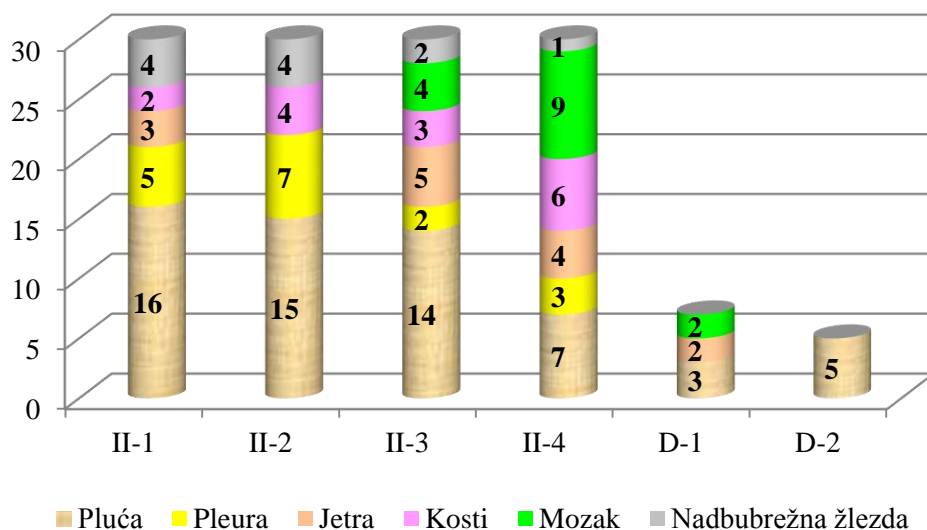
Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici u III i IV stadijumu NSCLC. Bilo je 138 bolesnika u III stadijumu (51.11%) i 132 bolesnika (48.89%) u IV stadijumu NSCLC. U III A i III B stadijumu NSCLC zastupljenost bolesnika je bila jednaka (69 bolesnika-25.56%), Tabela 9.

Tabela 9. Prikaz bolesnika po stadijumima NSCLC

GRUPA	IIIa	IIIb	IV	Ukupno
I-1	13-43.33%	17-56.67%	0-0.00%	30-100.00%
I-2	16-53.33%	14-46.67%	0-0.00%	30-100.00%
I-3	19-63.33%	11-36.67%	0-0.00%	30-100.00%
I-4	21-70.00%	9-30.00%	0-0.00%	30-100.00%
II-1	0-0.00%	0-0.00%	30-100.00%	30-100.00%
II-2	0-0.00%	0-0.00%	30-100.00%	30-100.00%
II-3	0-0.00%	0-0.00%	30-100.00%	30-100.00%
II-4	0-0.00%	0-0.00%	30-100.00%	30-100.00%
D-1	0-0.00%	8-53.33%	7-46.67%	15-100.00%
D-2	0-0.00%	10-66.67%	5-33.33%	15-100.00%
Ukupno	69- <b>25.56%</b>	69- <b>25.56%</b>	132- <b>48.89%</b>	270- <b>100.00%</b>

### Lokalizacija metastaza

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 132 bolesnika koji su imali metastaze odnosno IV stadijum NSCLC. Najviše je bilo bolesnika sa metastazama u kontralateralno plućno krilo (60 ili 40%), a najmanje sa metastazama u nadbubrežne žlezde (11 ili 7.3%). Ustanovljena je statistički signifikantna razlika među grupama u odnosu na lokalizaciju metastaza ( $p < 0.0005$ ), tj najzastupljenije su bile metastaze kod bolesnika u II-1 i II-2 grupi (bolesnici koji su primali gemcitabin/cisplatin), Grafikon 3.



Grafikon 3. Lokalizacija metastaza po grupama

## Vrsta hemioterapije

Bolesnici koji su primali hemioterapiju prve linije randomizovano su podeljeni u dve grupe, na osnovu stadijuma bolesti. U prvoj grupi su bili bolesnici u III stadijumu NSCLC, a u drugoj grupi su bili bolesnici u IV stadijumu NSCLC. Svaka grupa je potom podeljena na 4 podgrupe zavisno od vrste hemioterapijskog protokola i prisustva kardiovaskularnih komorbiditeta.

U sklopu istraživanja je bilo 240 (88.8 %) bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije i 30 (11.2 %) bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije, Tabela 10.

Tabela 10. Prikaz bolesnika po grupama u odnosu na vrstu hemioterapije

		Vrsta hemioterapije			Ukupno
		gemcitabin /cisplatin	paclitaxel /carboplatin	docetaxel /cisplatin	
GRUPA	I-1	30-100.0%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
	I-2	30-100.0%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
	I-3	0-0.0%	30-100.0%	0-0.0%	30-100.0%
	I-4	0-0.0%	30-100.0%	0-0.0%	30-100.0%
	II-1	30-100.0%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
	II-2	30-100.0%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
	II-3	0-0.0%	30-100.0%	0-0.0%	30-100.0%
	II-4	0-0.0%	30-100.0%	0-0.0%	30-100.0%
	D-1	0-0.0%	0-0.0%	15-100.0%	15-100.0%
	D-2	0-0.0%	0-0.0%	15-100.0%	15-100.0%
Ukupno Broj-%		120- <b>44.4%</b>	120- <b>44.4%</b>	30- <b>11.2%</b>	270- <b>100.0%</b>

## Performans status

Od 270 ispitivanih bolesnika 262 (97%) je imalo ECOG performans status 1, dok je 8 bolesnika (3%) bilo bez tegoba.

Ustanovljena je statistički signifikantna razlika u odnosu na ECOG po grupama ( $p=0.045$ ), tj najviše bolesnika bez tegoba je bilo u grupi II-1 kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC bez kardiovaskularnih komorbiditeta koji su primali gemcitabin/cisplatin (4 ili 13.3%), Tabela 11.

Tabela 11. Prikaz bolesnika po grupama u odnosu na ECOG performans status

		ECOG		Ukupno
		ECOG-0	ECOG-1	
GRUPA	I-1	0-0.0%	30-100.0%	30-100.0%
	I-2	1-3.3%	29-96.7%	30-100.0%
	I-3	0-0.0%	30-100.0%	30-100.0%
	I-4	2-6.7%	28-93.3%	30-100.0%
	II-1	<b>4-13.3%</b>	26-86.7%	30-100.0%
	II-2	0-0.0%	30-100.0%	30-100.0%
	II-3	0-0.0%	30-100.0%	30-100.0%
	II-4	1-3.3%	29-96.7%	30-100.0%
	D-1	0-0.0%	15-100.0%	15-100.0%
	D-2	0-0.0%	15-100.0%	15-100.0%
Ukupno Broj-%		8-3.0%	262-97.0%	270-100.0%

Ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i na grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima, kao što je prikazano na Tabeli 12, ne postoji statistički značajna razlika, grupe su homogene ( $p=1.000$ ).

Tabela 12. Podela bolesnika sa i bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na ECOG performans status

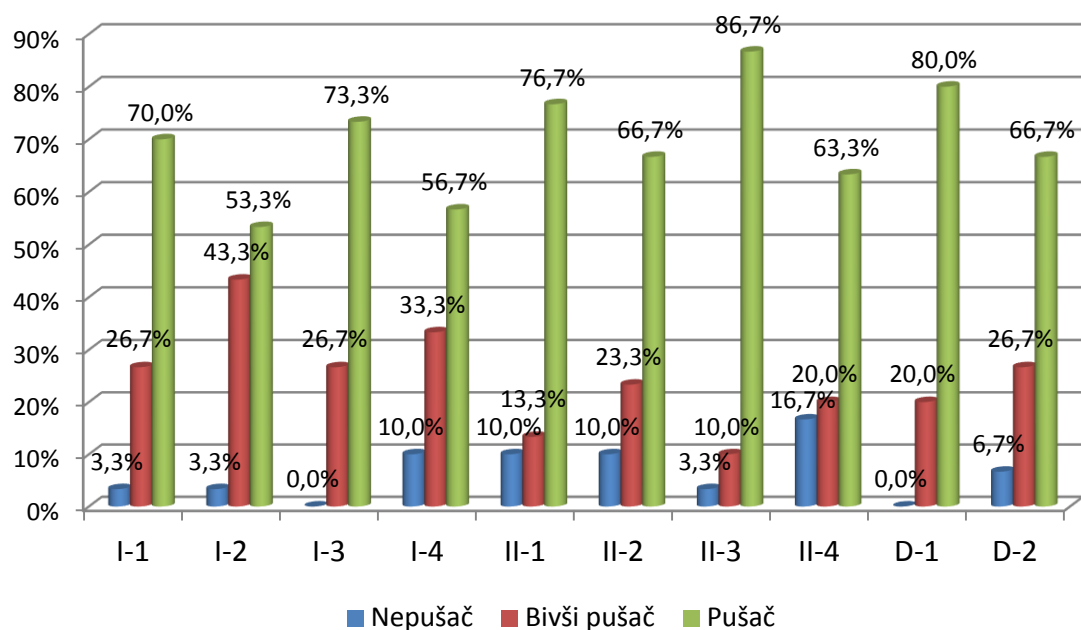
			ECOG		Ukupno
			ECOG-0	ECOG-1	
Grupe	Bez ranijih KVB	Broj	4	131	135
		%	3.0%	97.0%	100.0%
	Sa ranijim KVB	Broj	4	131	135
		%	3.0%	97.0%	100.0%
Ukupno		Broj	8	262	270
		%	3.0%	97.0%	100.0%

KVB-kardiovaskularne bolesti

### Faktori rizika

Kod svih ispitanika je procenjavano prisustvo faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. U odnosu na pušački status među ispitanicima je bilo 186 (68.9%) pušača, 66

(24.4%) bivših pušača i 18 (6.7%) nepušača, Grafikon 4. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na pušački status ( $p = 0.145$ ).



Grafikon 4. Distribucija pušačkog statusa po grupama

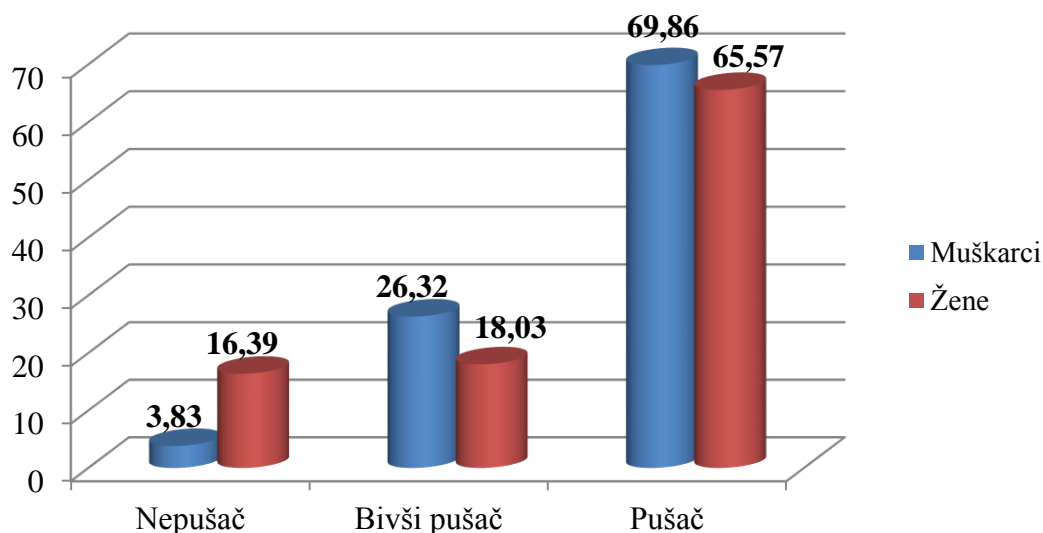
Ukoliko bolesnike podelimo na grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta i posmatramo pušački status ustanovljena je statistički značajna razlika među grupama ( $p=0.010$ ). U grupi bolesnika bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja ima značajno više aktuelnih pušača (104 ili 77%), potom bivših pušača (26 bolesnika ili 19.3%) i najmanje nepušača (5 bolesnika ili 3.7%). U grupi bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima ima 82 aktuelna pušača (60.7%), 40 bivših pušača (29.6%) i 13 nepušača ( 9.6%), što je prikazano na Tabeli 13.

Tabela 13. Pušački status u odnosu na prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta

			Pušenje			Ukupno
			Nepušač	Bivši pušač	Pušač	
Grupe	Bez ranijih KVB	Broj	<b>5</b>	<b>26</b>	<b>104</b>	135
		%	<b>3.7%</b>	<b>19.3%</b>	<b>77.0%</b>	100.0%
	Sa ranijim KVB	Broj	<b>13</b>	<b>40</b>	<b>82</b>	135
		%	<b>9.6%</b>	<b>29.6%</b>	<b>60.7%</b>	100.0%
Ukupno		Broj	18	66	186	270
		%	6.7%	24.4%	68.9%	100.0%

*KBV-kardiovaskularne bolesti*

U našem istraživanju posmatrali smo povezanost pola i pušačkog statusa i ustanovili statistički značajnu razliku među polovima u korist muškaraca,  $p=0.002$ . Procenat nepušača muškog pola je 3.83%, a ženskog pola je 16.4%. Procenat bivših pušača muškog pola je 26.3%, a ženskog pola je 18%. Procenat aktuelnih pušača muškog pola je 69.9%, a ženskog pola je 65.5%, Grafikon 5.



Grafikon 5. Pušački status u odnosu na pol bolesnika

Srednja vrednost indeksa paklica/godina (*pack-years*) za sve bolesnike iznosi 48.10, u rasponu od 32.37 do 63.59. Srednja vrednost indeksa paklica/godina (*pack-years*) je kod muškog pola  $49.99 \pm 29.14$  a kod ženskog pola  $27.42 \pm 27.53$ , što se razlikuje sa statističkom značajnosti  $p < 0.0005$ , Tabela 14.

Tabela 14. Indeks paklica/godina u odnosu na pol

	Pol	N	AS	SD
Kutija/god	Ženski	61	27.4221	27.52694
	Muški	209	49.9943	29.13650

Bolesnici koji su bili bez kardiovaskularnih komorbiditeta su imali manji indeks paklica/godina 42.03, bolesnici sa kardiovaskularnim komorbiditetima su imali indeks 47.75, ali nije utvrđena statistički značajna razlika,  $p=0.121$ , Tabela 15.

Tabela 15. Indeks paklica/godina u odnosu na prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta

	Grupa	N	AS	SD
Paklica/god	Bez ranijih KVB	135	<b>42.0393</b>	<b>26.00244</b>
	Sa ranijim KVB	135	<b>47.7500</b>	<b>33.82330</b>

*KBV-kardiovaskularne bolesti*

U sklopu istraživanja je ispitivana i povezanost patohistološkog karcinoma i pušačkog statusa i ustanovljeno je da su tip karcinoma i pušenje povezani ( $p=0.005$ ). Procenat adenokarcinoma kod nepušača je 12.5%, kod bivših pušača je 21.3% a kod pušača je 66.2%. Procenat skvamoznog karcinoma kod nepušača je 0.8%, kod bivših pušača je 27.5% a kod pušača je 71.7%. Procenat makrocelularnog karcinoma kod bivših pušača je 100%, a kod nepušača i pušača je 0%. Procenat ostalih karcinoma kod nepušača je 0%, kod bivših pušača je 23.1%, a kod pušača je 76.9%. kao što je prikazano na Tabeli 16.

Tabela 16. Povezanost pato-histološkog tipa karcinoma i pušenja

			Vrsta karcinoma				Ukupno
			Adeno	Skvamoz	Makro	Ostali	
Pušenje	Nepušač	Broj	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	18
		%	<b>12.5%</b>	<b>0.8%</b>	<b>0.0%</b>	<b>0.0%</b>	6.7%
	Bivši pušač	Broj	<b>29</b>	<b>33</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	66
		%	<b>21.3%</b>	<b>27.5%</b>	<b>100.0%</b>	<b>23.1%</b>	24.4%
	Pušač	Broj	<b>90</b>	<b>86</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	186
		%	<b>66.2%</b>	<b>71.7%</b>	<b>0.0%</b>	<b>76.9%</b>	68.9%
Ukupno		Broj	136	120	1	13	270
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Gojaznost kao faktor rizika je bila prisutna kod 64 (23.7%) bolesnika, bez statistički signifikatne razlike među grupama ( $p=0.071$ ). Šećerna bolest je bila zastupljena kod 30 bolesnika (11.1%), bez statističke povezanosti u odnosu na grupu ispitanika ( $p=0.095$ ). Pozitivna porodična anamneza u pravcu kardiovaskularnih oboljenja je ustanovljena kod 47 bolesnika (17.4%), bez statističke signifikantnosti u odnosu na određenu grupu ( $p=0.290$ ).

Ukoliko bolesnike podelimo u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta bilo je statistički značajno više gojaznih u grupi sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima,  $p=0.007$  (Tabela 17). Šećerna bolest je bila više zastupljena u grupi bolesnika sa prethodnim



kardiovaskularnim oboljenjima (31.1%) u odnosu na grupu bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja (16.5%), što je statistički značajno,  $p < 0.0005$  (Tabela 18). Pozitivna porodična anamneza u pravcu kardiovaskularnih oboljenja je bila prisutna kod 17 bolesnika (12.6%) bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja i 30 bolesnika (22.2%) sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima. Razlika je indikativna, ali nije ustanovljena statistička značajnost,  $p = 0.054$  (Tabela 19).

Tabela 17. Gojaznost u odnosu na kardiovaskularne komorbiditete

			Gojaznost		Ukupno
			ne	da	
Grupe	Bez ranijih KVB	Broj	113	<b>22</b>	135
		%	83.7%	<b>16.3%</b>	100.0%
	Sa ranijim KVB	Broj	93	<b>42</b>	135
		%	68.9%	<b>31.1%</b>	100.0%
Ukupno		Broj	206	64	270
		%	76.3%	23.7%	100.0%

*KVB-kardiovaskularne bolesti*

Tabela 18. Šećerna bolest u odnosu na kardiovaskularne komorbiditete

			Diabetes mellitus		Ukupno
			ne	da	
Grupe	Bez ranijih KVB	Broj	129	<b>6</b>	135
		%	95.6%	<b>4.4%</b>	100.0%
	Sa ranijim KVB	Broj	111	<b>24</b>	135
		%	82.2%	<b>17.8%</b>	100.0%
Ukupno		Broj	240	30	270
		%	88.9%	11.1%	100.0%

*KVB-kardiovaskularne bolesti*

Tabela 19. Pozitivna porodična anamneza u odnosu na kardiovaskularne komorbiditete

			Porodična anamneza		Ukupno
			ne	da	
Grupe	Bez ranijih KVB	Broj	118	<b>17</b>	135
		%	87.4%	<b>12.6%</b>	100.0%
	Sa ranijim KVB	Broj	105	<b>30</b>	135
		%	77.8%	<b>22.2%</b>	100.0%
Ukupno		Broj	223	47	270
		%	82.6%	17.4%	100.0%

*KBV-kardiovaskularne bolesti*

### **Prisustvo prethodnih kardiovaskularnih oboljenja**

U našem istraživanju kod 136 bolesnika je ustanovljeno prisustvo komorbiditeta (135 sa kardiovaskularnim komorbiditetima i jedan bolesnik iz grupe bez kardiovaskularnih komorbiditeta je imao šećernu bolest). Na Tabeli 20 su predstavljeni najčešći komorbiditeti: arterijska hipertenzija kod 125 bolesnika (74.4%), šećerna bolest kod 30 bolesnika (17.86%), poremećaji ritma i sprovođenja kod 11 bolesnika (6.55%) i ishemijska bolest srca kod 2 bolesnika (1.19%).

*Tabela 20. Vrste komorbiditeta*

Komorbiditet	n	%
Arterijska hipertenzija	125	74.40
Šećerna bolest	30	17.86
Poremećaji ritma i sprovođenja	11	6.55
Ishemijska bolest srca	2	1.19
Ukupno	168	100.00

Najveći broj bolesnika je imao jedan komorbiditet (106 ili 39.2%), potom 2 komorbiditeta (29 ili 19.74%) i jedan bolesnik (0.37%) je imao tri komorbiditeta, što je prikazano na Tabeli 21.

*Tabela 21. Broj komorbiditeta*

Broj komorbiditeta	n	%
bez komorbiditeta	134	49.63
sa 1 komorbiditetom	106	39.26
sa 2 komorbiditeta	29	10.74
sa 3 komorbiditeta	1	0.37
Ukupno	270	100.00

### **Prethodne elektrokardiografske promene**

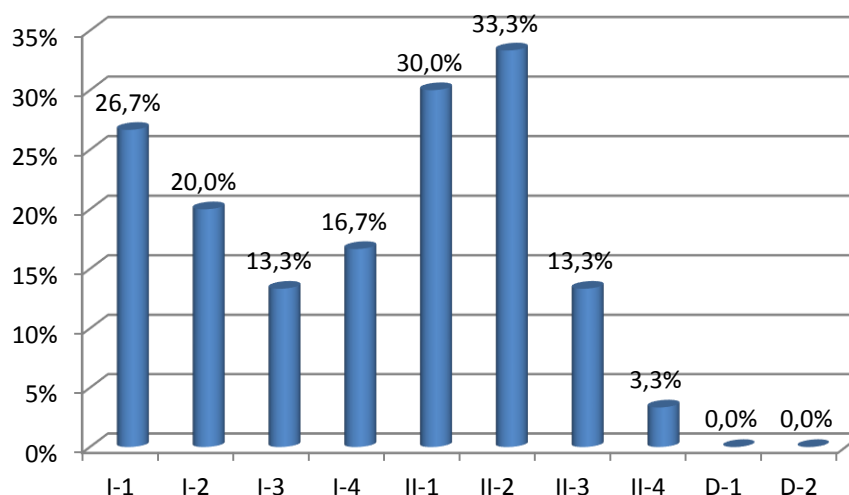
Pre započinjanja lečenja primenom hemioterapije svakom ispitaniku je urađena elektrokardiografija i procenjene su inicijalne promene. Kod 11 bolesnika (4.58%) su ustanovljene značajne promene u EKG-u i to: kod 5 bolesnika (2.08%) pojedinačne ventrikularne ekstrasistole, kod 4 bolesnika atrijska fibrilacija (1.67%), kod 2 bolesnika (0.83%) ST denivelacija od 2 mm u prekordijalnim odvodima, AV tahikardija kod jednog bolesnika (0.42%), što je slučaj i sa AV blokom drugog stepena (0.42%), Tabela 22.

Tabela 22. Vrsta inicijalnih ehokardiografskih promena

Inicijalne EKG promene	n	%
Promene u ST segmentu	2	0.83
VES	5	2.08
Atrijalna fibrilacija	4	1.67
SV tahikardija	1	0.42
AV blok drugog stepena	1	0.42
<b>Ukupno</b>	<b>11</b>	<b>4.58</b>

### Prisustvo kardiovaskularnih tegoba pre započinjanja aplikacije hemioterapije

Pre započinjanja hemioterapije svaki bolesnik je dao odgovor na prisustvo tegoba: bola u sredogruđu, otežanog disanja i noćnog gušenja. Ove tegobe se mogu posmatrati i u kontekstu osnovne maligne bolesti. Bol se javio kod 75 bolesnika (27.8%), bez statistički značajne povezanosti sa grupama ( $p=0.060$ ). Noćno gušenje je bilo prisutno kod 2 bolesnika (0.7%), takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.632$ ). Dispneja se javila kod 47 (17.4%), i utvrđena je statistička povezanost sa grupama bolesnika ( $p=0.010$ ). Najčešće se javila u grupi II-2 kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC sa kardiovaskularnim komorbiditetima koji su primali gemcitabin/cisplatin hemioterapiju, Grafikon 6.



Grafikon 6. Pojava dispneje po grupama bolesnika

Simptomi koji bi mogli da se odnose na kardiotoksičnost-otežano disanje, bol u grudnom košu, noćno gušenje su evaluirani pre terapije, prilikom svakog hemioterapijskog cikusa i na

kontrolnim pregledima kroz upitnik QLQ-C30 Evropske organizacije za istraživanje lečenje karcinoma (European Organisation for Research and Treatment of Cancer -EORTC) (158). Srednja vrednost skora upitnika QLQ-LC13 prevashodno kardiovaskularnih tegoba je ispitivana u odnosu na postojanje ranije kardiovaskularne bolesti.

Ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima ustanovljena je statistički značajna razlika skora upitnika pre započinjanja hemioterapije ( $4.25 \pm 3.05$  naspram  $5.10 \pm 3.63$ ) i na poslednjem kontrolnom pregledu ( $2.09 \pm 3.10$  naspram  $1.13 \pm 2.57$ ),  $p=0.050$  i  $p=0.0090$  respektivno, što je prikazano na Tabeli 23. To nam ukazuje na činjenicu da su bolesnici sa prisutnim kardiovaskularnim tegobama imali statistički značajno češću pojavu simptoma otežanog disanja, bola u grudnom košu i noćnog gušenja u odnosu na bolesnike bez kardiovaskularnih oboljenja. U obe grupe bolesnika simptomi su se vremenom smanjivali.

*Tabela 23. Kardiovaskularne tegobe u odnosu na postojeću kardiovaskularnu bolest*

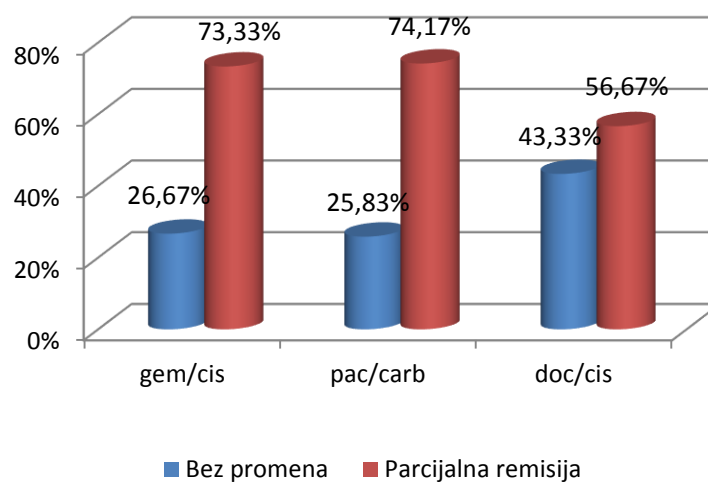
Skor	Grupe sa/bez komorbiditeta	N	AS skora	SD	p
Pre hemioterapije	bez	120	4.2521	3.05559	0.050
	sa	120	5.1068	3.63374	
Hemioterapija 1	bez	120	4.2308	3.12980	0.161
	sa	120	4.8291	3.45746	
Hemioterapija 2	bez	120	3.8034	3.08236	0.452
	sa	120	4.1026	3.07189	
Hemioterapija 3	bez	120	3.1624	2.91185	0.908
	sa	120	3.2051	2.80588	
Hemioterapija 4	bez	120	2.7991	2.72083	0.305
	sa	120	2.4359	2.75822	
Kontrola 1	bez	120	2.3291	3.98889	0.091
	sa	120	1.6026	2.46663	
Kontrola 2	bez	120	2.0299	3.00821	0.118
	sa	120	1.4530	2.67449	
Kontrola 3	bez	120	2.0940	3.10024	0.009
	sa	120	1.1325	2.57047	

### **Radiološki odgovor na hemioterapiju**

Radiološki odgovor na primenjenu hemioterapiju se sprovodio prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije na osnovu radiološkog nalaza: kompletan odgovor na

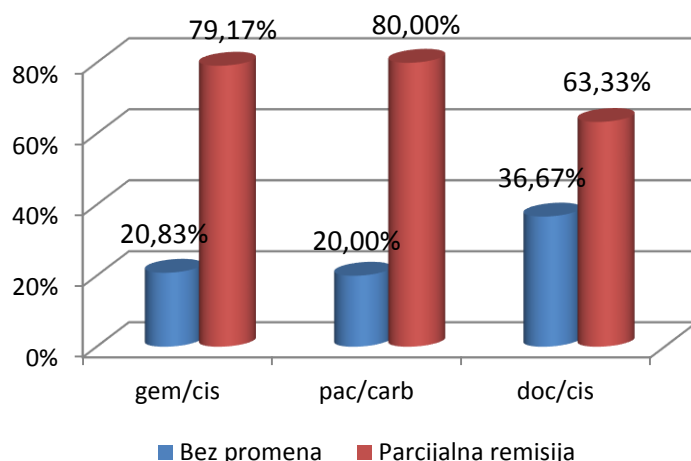
terapiju (complete response-CR), parcijalan radiološki odgovor (partial response-PR), bez promena, stabilna bolest (stable disease-SD) i progresija bolesti (progressive disease-PD)(126).

Nakon drugog hemioterapijskog ciklusa parcijalan terapijski odgovor (PR) je zabeležen kod 205 bolesnika (75.9%), a stabilna bolest (SD) kod 65 bolesnika (24.1%). Najbolji terapijski odgovor je bio u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju paclitaxel/carboplatin, a najlošiji u grupi bolesnika koji su primali terapiju druge linije, prema protokolu docetaxel/cisplatin. Međutim, statistička povezanost radiološkog odgovora sa grupama nije ustanovljena ( $p = 0.691$ ), Grafikon 7.



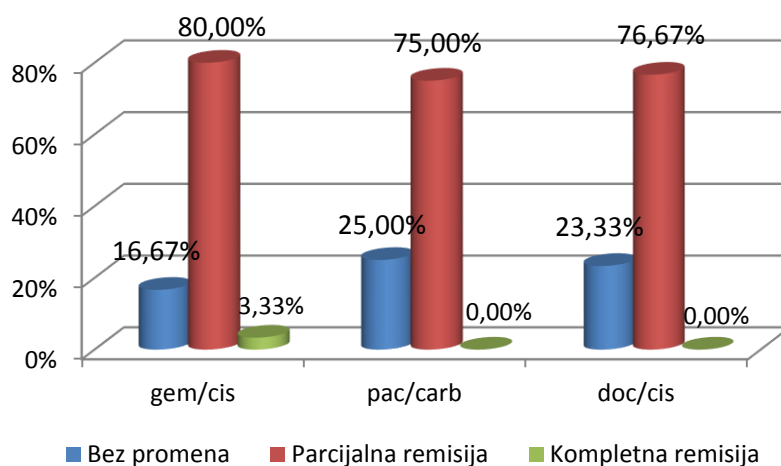
*Grafikon 7. Radiološki odgovor nakon 2. ciklusa hemioterapije gem/cis-gemcitabin/cisplatin; pac/carb-paclitaxel/carboplatin; doc/cis-docetaxel/cisplatin*

Nakon četvrog ciklusa hemioterapije radiološki parcijalan odgovor (PR) je ustanovljen kod 209 bolesnika (77.4%), a stabilna bolest (SD) kod 61 bolesnika (22.6%). Najbolji terapijski odgovor u ovom momentu praćenja je kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin, a najlošiji kod bolesnika koji su primali hemioterapiju docetaxel/cisplatin, što je prikazano na Grafikonu 8. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na radiološki odgovor na primenjenu hemioterapiju ( $p=0.487$ ).



*Grafikon 8. Radiološki odgovor nakon 4. ciklusa hemioterapije gem/cis-gemcitabin/cisplatin; pac/carb-paclitaxel/carboplatin; doc/cis-docetaxel/cisplatin*

Na trećem kontrolnom pregledu 6 meseci nakon aplikacije hemioterapije kod 4 bolesnika (1.5%) ustanovljena kompletna remisija bolesti (CR), što je potvrđeno kompjuterizovanom tomografijom), kod 209 parcijalna remisija (PR-77.4%) i kod 57 stabilna bolest (SD-21.1%). Najbolji terapijski odgovor je i dalje kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protkolu gemcitabin/cisplatin, a najlošiji kod bolesnika koji su primali hemioterapiju docetaxel/cisplatin, što je prikazano na Grafikonu 9. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na radiološki odgovor na primenjenu hemioterapiju ( $p=0.123$ ).



*Grafikon 9. Radiološki odgovor na hemioterapiju nakon 6 meseci gem/cis-gemcitabin/cisplatin; pac/carb-paclitaxel/carboplatin; doc/cis-docetaxel/cisplatin*

Ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i grupu sa prisutnim kardiovaskularnim komorbiditetima, nije ustanovljena statistički značajna razlika ni u jednom trenutku praćenja odgovora na hemioterapiju, nakon drugog, nakon četvrtog ciklusa i na kontrolnom pregledu ( $p=1.000$ ,  $p=1.000$  i  $p=0.600$  respektivno), što znači da prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta u našem istraživanju nije uticalo na radiološki odgovor na aplikovanu hemioterapiju.

Stopa odgovora (RR-response rate) na hemioterapiju gemcitabin/cisplatin je 80%, na hemioterapiju paclitaxel/carboplatin je 76.7%. Stopa odgovora na hemioterapijski protokol docetaxel/cisplatin je 70%. Ukoliko posmatramo odnos hemioterapijskih protokola prve linije, vidimo da je nakon prva dva ciklusa hemioterapije stopa odgovora bolja na primenu paclitaxel/carboplatin protokola, da bi se na kraju terapije taj odnos promenio, ali statistička značajnost nije ustanovljena ( $p=0.638$ ), Tabela 24.

*Tabela 24. Razlike u stopi odgovora (Response rate-RR) u odnosu na vrstu hemioterapije prve linije gemcitabin/cisplatin naspram paclitaxel/carboplatin*

Terapija-Kontrola	gemcitabin/cisplatin	paclitaxel/carboplatin	p
	Stopa odgovora(%)	Stopa odgovora(%)	
Prva evaluacija (nakon II ciklusa hemioterapije)	75.8	77.5	0.879
Druga evaluacija (nakon IV ciklusa hemioterapije)	80.0	76.7	0.638

### **Preživljavanje bolesnika**

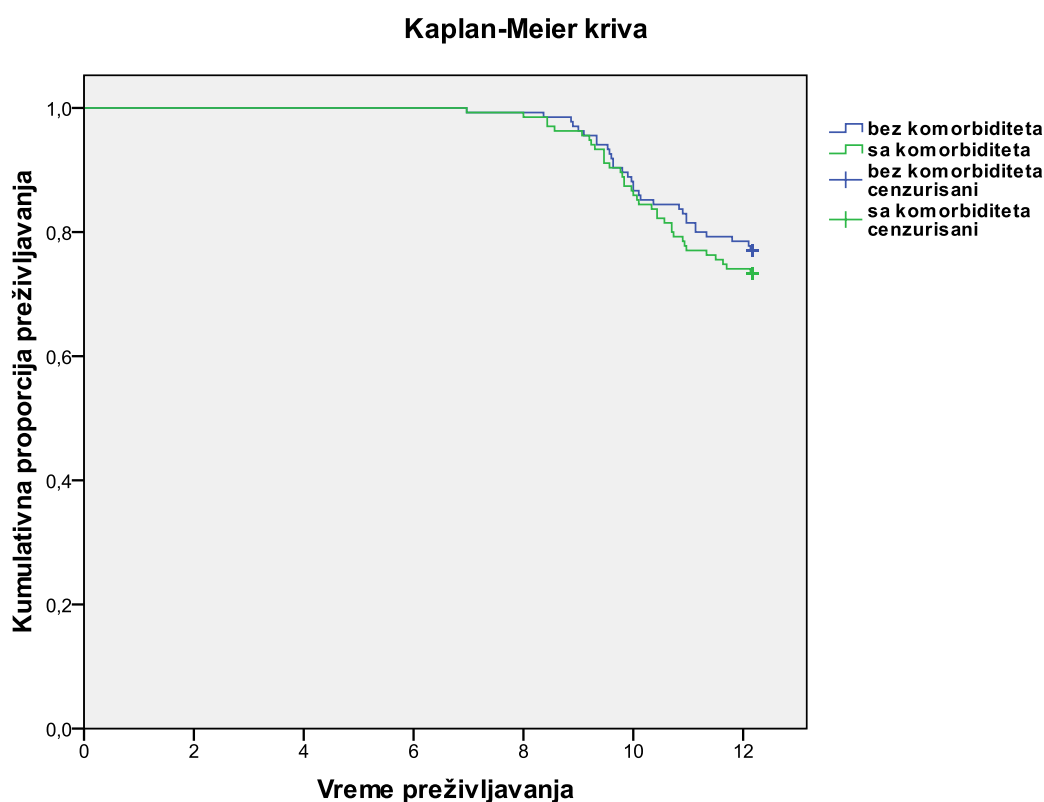
Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta

U našem istraživanju smo ispitali i preživljavanje bolesnika, uključujući različite faktore koji mogu imati uticaja na njega.

Ustanovljeno je da je ukupno preživljavanje za sve bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije 11.61 meseci, Tabela 25. Bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije smo podelili na grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta. Bolesnici bez kardiovaskularnih komorbiditeta su imali neznatno duže srednje preživljavanje (11.66 naspram 11.56 meseci), ali bez statističke značajnosti ( $p=0.548$ ), Grafikon 10.

Tabela 25. Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta

Grupa	AS	SD	95% interval poverenja	
			donja granica	gornja granica
bez komorbiditeta	11.662	0.091	11.483	11.841
sa komorbiditetom	11.568	0.103	11.366	11.770
Ukupno	11.615	0.069	11.480	11.750



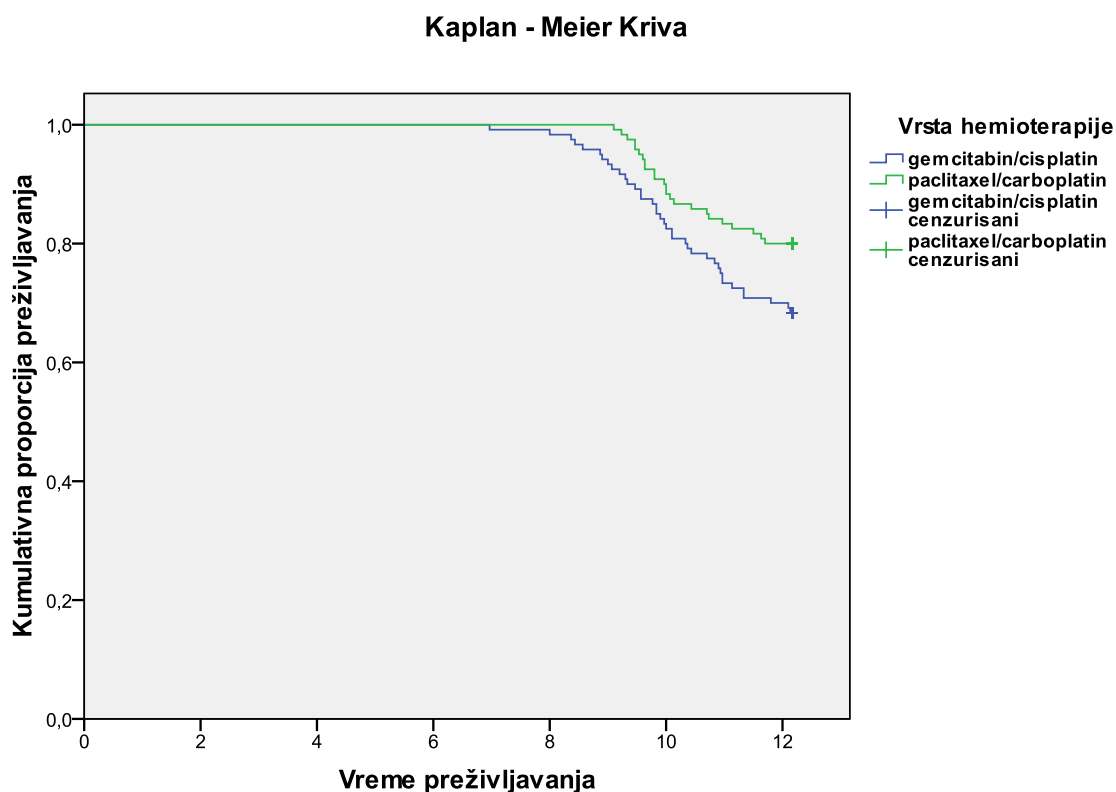
Grafikon 10. Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta

Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na vrstu hemioterapijskog protokola

Kaplan-Meier kriva pokazuje da između preživljavanja bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin (11.4 meseci) i bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin (11.7 meseci) postoji statistički



značajna razlika u preživljavanju. Prednost je utvrđena kod protokola paclitaxel/carboplatin, (p=0.036) Grafikon 11.



*Grafikon 11. Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na vrstu hemioterapijskog protokola*

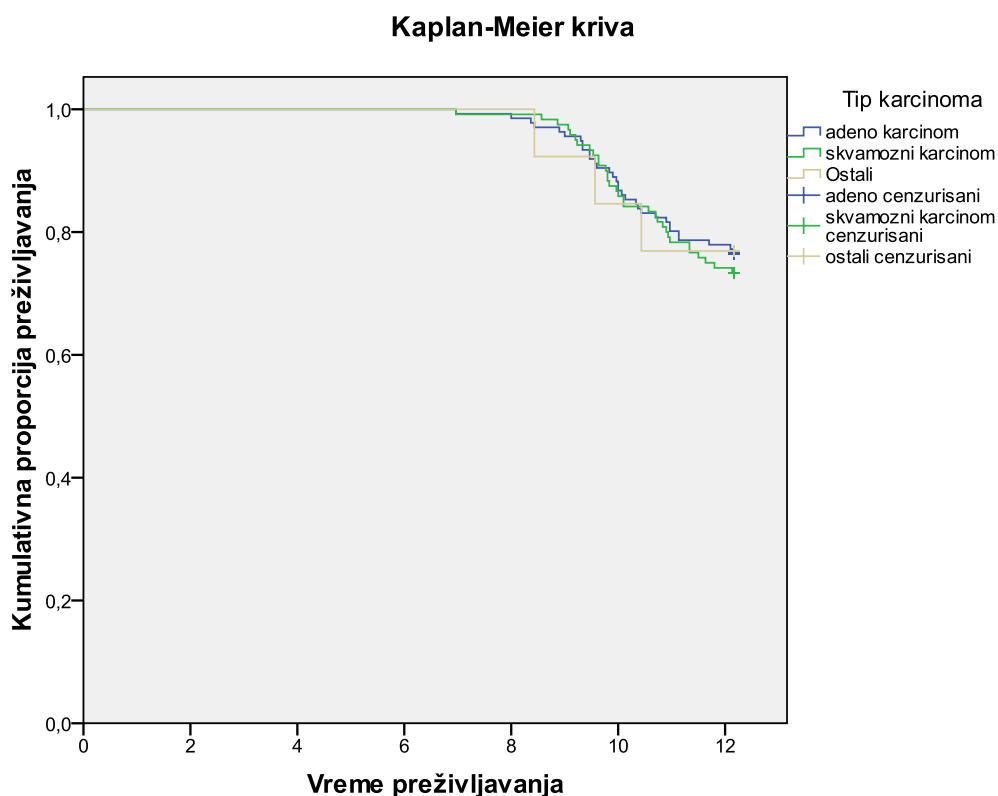
U ispitivanju uticaja vrste hemioterapije na preživljavanje smo koristili Cox-ovu regresiju koja pokazuje kako neka varijabla utiče na pojavu lošeg ishoda i daje nam hazard ratio (HR) koji objašnjava stepen rizika od pojave lošeg ishoda u odnosu na povećanje/smanjenje vrednosti testirane varijable. Cox-ova regresija pokazuje da vrsta hemioterapije utiče na pojavu smrtnog ishoda (p=0.038). Hazard ratio za vrstu hemoterapije je 0.583 (0.349–0.971). Bolesnici koji su primali paclitaxel/carboplatin hemioterapiju imaju skoro upola manji rizik od pojave smrtnog ishoda (41.7%), Tabela 26.

*Tabela 26. Cox-ova regresija uticaja vrste hemioterapije na ishod bolesti*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% interval poverenja za HR	
							donja granica	gornja granica
Vrsta hemioterapije	-0.540	0.261	4.293	1	0.038	0.583	0.349	0.971

## Preživljavanje bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije u odnosu na patohistološki tip karcinoma

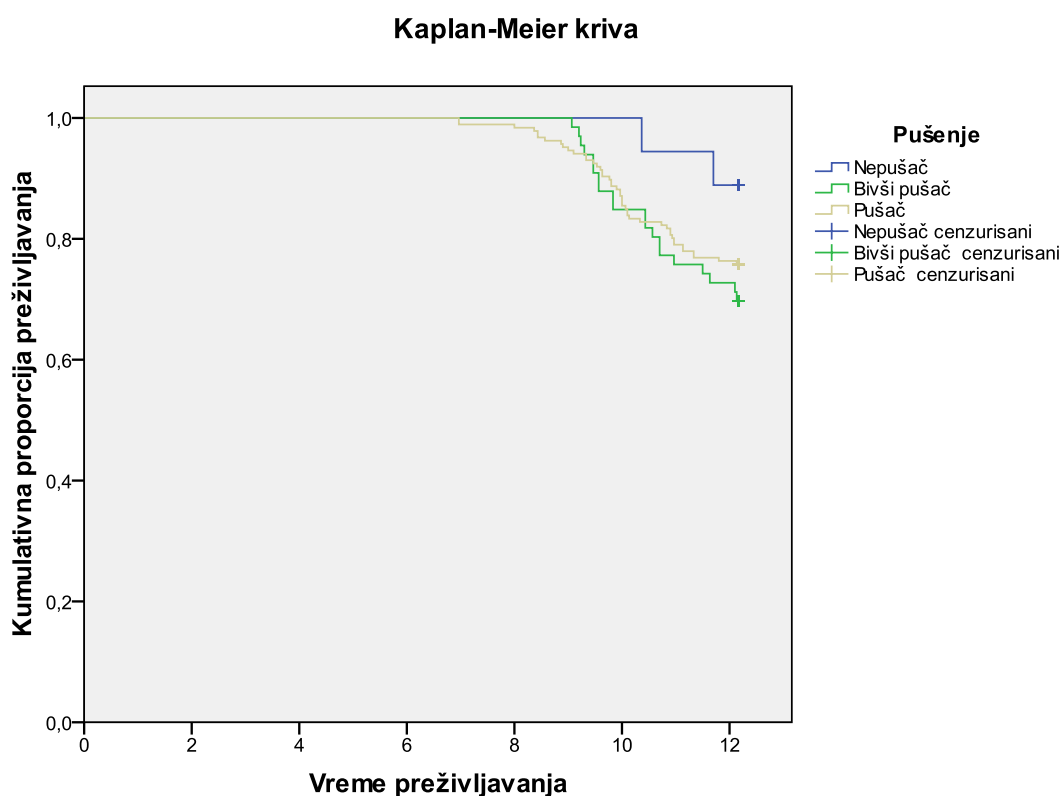
Kaplan-Meier kriva pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na patohistološki tip karcinoma, uzimajući u obzir sve bolesnike koji su uključeni u ispitivanje ( $p=0.114$ ), Grafikon 12.



*Grafikon 12. Preživljavanje u odnosu na patohistološki tip karcinoma*

## Preživljavanje u odnosu na pušački status i pušački staž

U odnosu na pušački status među ispitanicima je bilo 186 (68.9%) pušača, 66 (24.4%) bivših pušača i 18 (6.7%) nepušača. Na Grafikonu 13 je prikazano da najduže preživljavanje imaju nepušači, a najkraće bivši pušači, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika ( $p=0.251$ ), Grafikon 13.

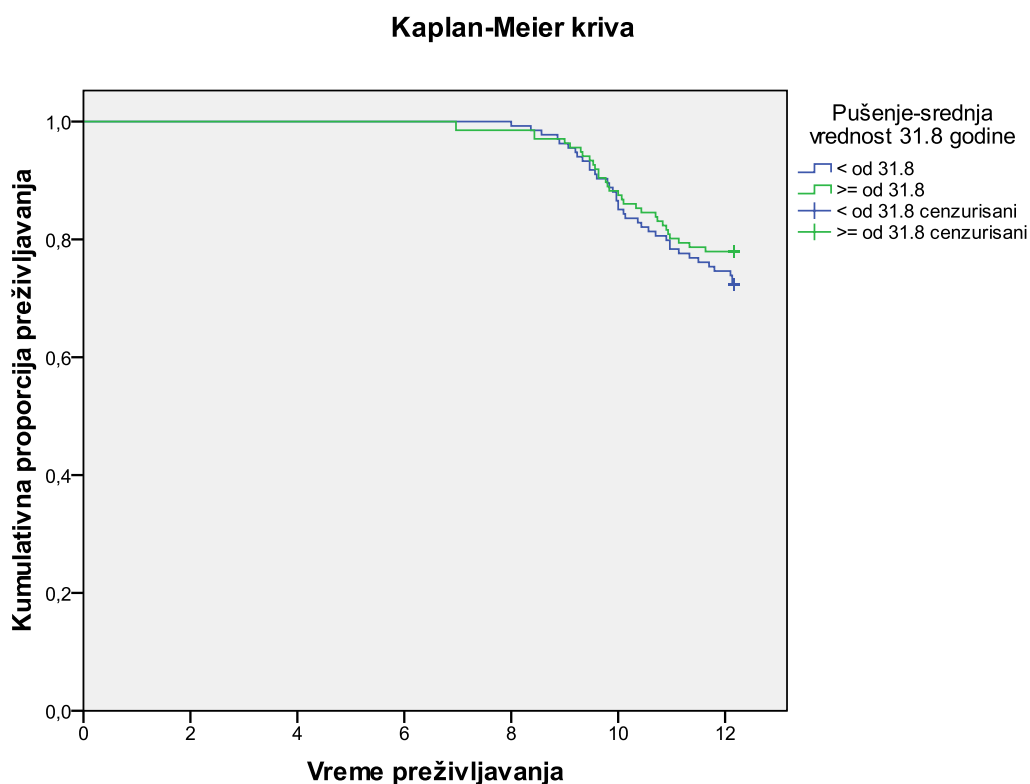


Grafikon 13 . Preživljavanje u odnosu na pušački status

Statistička značajnost nije utvrđena ni ukoliko posmatramo izolovano odnos pušača i nepušača ( $p=0.202$ ) ili odnos između nepušača i bivših pušača ( $p=0.105$ ).

Cox-ova regresija je pokazala da godine pušenja ne utiču na pojavu smrtnog ishoda ( $p=0.909$ ). Napravljena je nova varijabla, srednja vrednost godina pušenja, i kao *cut-off* je uzeta srednja vrednost promenljive godine pušenja za celu populaciju (AS=31.8 godina), Grafikon 14.

Kaplan-Meier kriva pokazuje da između bolesnika koji su pušili manje od 31.8 godina i bolesnika koji su pušili više od 31.8 godina ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju ( $p = 0.328$ ).

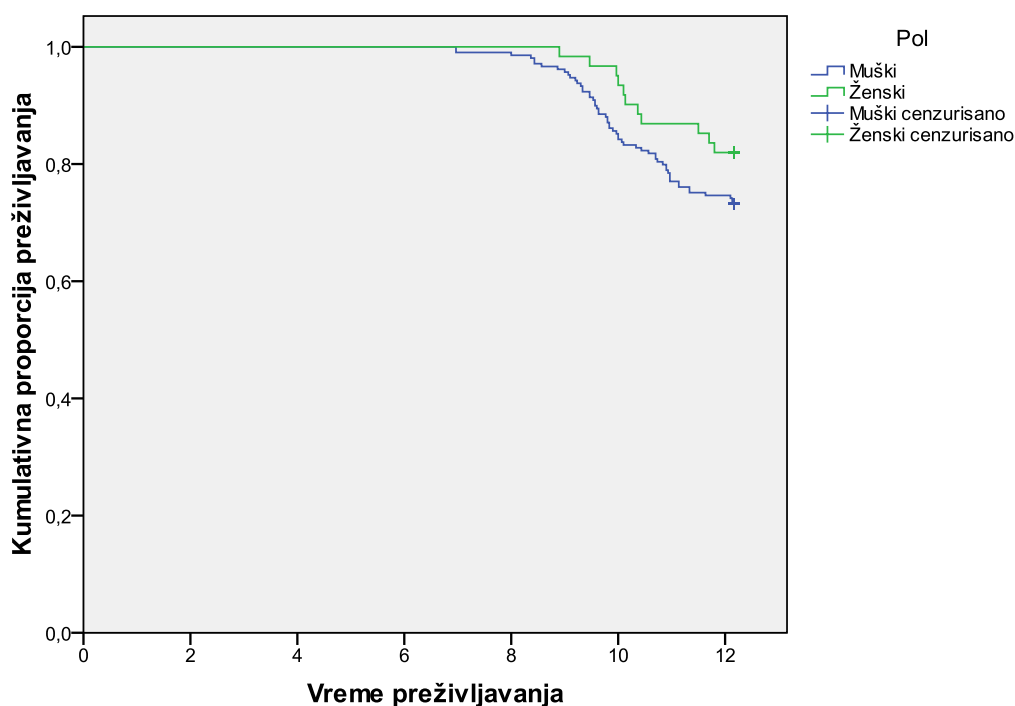


*Grafikon 14. Preživljavanje u odnosu na pušački staž*

#### Preživljavanje u odnosu na pol

Od ukupnog broja ispitanika bilo je 209 (77.4 %) muškaraca i 61 (22.6%) žena; odnos 3.4:1 u korist muškaraca. Kaplan-Meier kriva pokazuje da između pripadnika muškog i ženskog pola ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju ( $p=0.146$ ), iako je preživljavanje kod bolesnica duže, Grafikon 15.

**Kaplan-Meier kriva**



*Grafikon 15. Preživljavanje u odnosu na pol*

### **Pojava kardiotsičnosti hemioterapije u III i IV stadijumu NSCLC**

Imajući u vidu definiciju Nacionalnog instituta za karcinom-NCI i ESMO preporuke pojavu kardiotsičnosti u sklopu istraživanja je predstavljalo:

- a) povećanje vrednosti NT-proBNP ili
- b) povećanje vrednosti troponina T ili
- c) smanjenje vrednosti istisne frakcije leve komore (EF) ili

d) pojava neke od kliničkih manifestacija kardiotsičnosti (arterijska hipertenzija, infarkt miokarda, kardijalna dekompenzacija, venski tromboembolizam, poremećaji srčanog ritma) (90,94,95,97,124).

Ukoliko zbirno posmatramo sve navedene faktore vidimo da se najčešće javilo povećanje vrednosti NT-proBNP (44.85%), potom poremećaji ritma (26.18%), venski tromboembolizam (9.19%) i smanjenje istisne frakcije (6.96%). Učešće pojedinih faktora kardiotoksičnosti je navedeno u Tabeli 27.

Tabela 27. Učešće pojedinih faktora kardiotoksičnosti

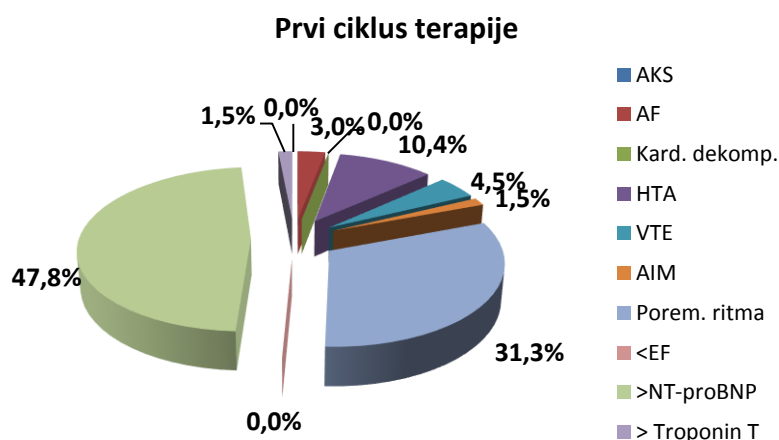
KTX	AKS		AF		Kard. dekomp.		HTA		Venski tromboemb.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
th 1	0	0.0	2	3.0	0	0.0	7	10.4	3	4.5
th 2	1	0.9	2	1.8	0	0.0	9	7.9	8	7.0
th 3	0	0.0	5	3.7	0	0.0	8	5.9	11	8.1
th 4	0	0.0	4	2.8	0	0.0	8	5.5	15	10.3
k 1	0	0.0	3	3.9	1	1.3	5	6.6	12	15.8
k 2	0	0.0	2	2.2	5	5.4	3	3.2	10	10.8
k 3	0	0.0	3	3.4	6	6.8	3	3.4	7	8.0
Ukup	1	0.1	21	2.9	12	1.7	43	6.0	66	<b>9.2</b>

KTX	AIM		Poremećaji ritma		Smanjenje EF		Porast NT-ProBNP		Porast Tropon.T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
th 1	1	1.5	21	31.3	-	-	32	47.8	1	1.5
th 2	0	0.0	29	25.4	-	-	64	56.1	1	0.9
th 3	1	0.7	36	26.7	-	-	73	54.1	1	0.7
th 4	0	0.0	34	23.4	-	-	82	56.6	2	1.4
k 1	0	0.0	21	27.6	8	10.5	25	32.9	1	1.3
k 2	2	2.2	27	29.0	19	20.4	24	25.8	1	1.1
k 3	0	0.0	20	22.7	23	26.1	22	25.0	4	4.5
Ukup	4	0.6	188	<b>26.2</b>	50	<b>7.0</b>	322	<b>44.8</b>	11	1.5

*KTX-kardiotoksičnost; AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; Venski tromboemb.-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; Smanjenje EF-smanjenje istisne frakcije; Porast NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; Porast Tropon T.-porast troponina*

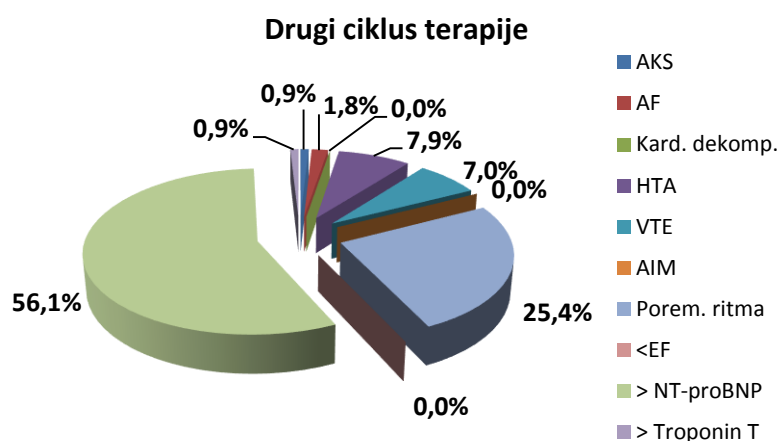
Učestalost pojedinih pojava oblika kardiotoksičnosti smo posmatrali i odvojeno, u okviru svakog hemioterapijskog ciklusa ili kontrolnog pregleda.

U toku prvog hemioterapijskog ciklusa najučestaliji je bio porast NT-proBNP (47.8%), potom poremećaji ritma (31.3%) i arterijska hipertenzija (10.4%), Grafikon 16 .



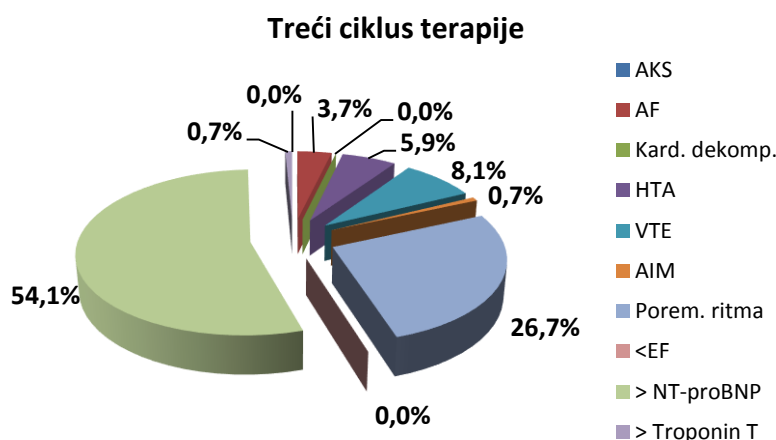
*Grafikon 16. Vrsta kardiotoksičnosti u toku prvog ciklusa hemioterapije*  
 AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T-porast troponina

U toku drugog hemioterapijskog ciklusa najučestaliji je bio porast NT-proBNP (56.1%), potom poremećaji ritma (25.4%) i arterijska hipertenzija (7.9%), Grafikon 17.



*Grafikon 17. Vrsta kardiotoksičnosti u toku drugog ciklusa hemioterapije*  
 AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T-porast troponina

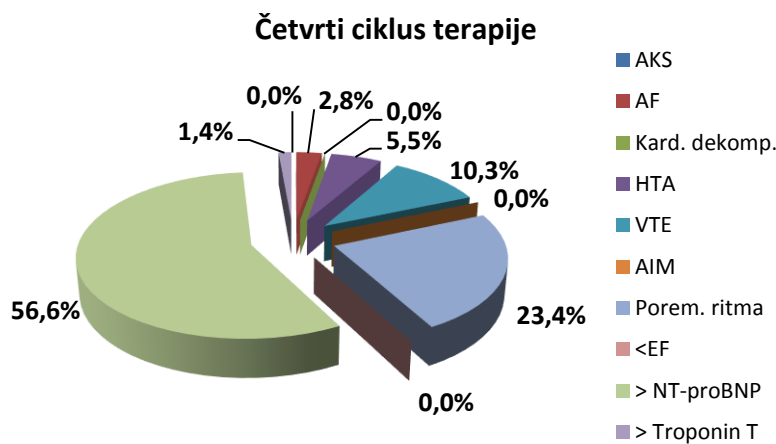
U toku trećeg hemioterapijskog ciklusa najučestaliji je bio porast NT-proBNP (54.1%), potom poremećaji ritma (26.7%) i arterijska hipertenzija (8.1%), Grafikon 18.



*Grafikon 18. Vrsta kardiotoksičnosti u toku trećeg ciklusa hemioterapije*

*AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T -porast troponina*

U toku četvrtog hemioterapijskog ciklusa najučestaliji je bio porast NT-proBNP (56.6%), potom poremećaji ritma (23.4%) i arterijska hipertenzija (10.3%), Grafikon 19.

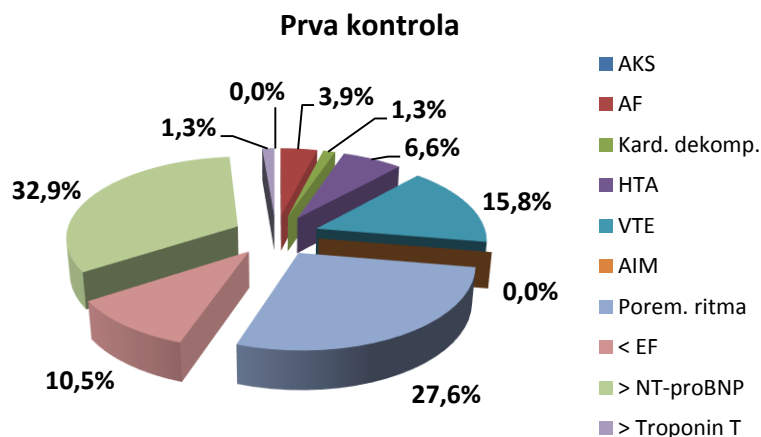


*Grafikon 19. Vrsta kardiotoksičnosti u toku četvrtog ciklusa hemioterapije*

*AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T-porast troponina*

Prilikom prvog kontrolnog pregleda najučestaliji je bio porast NT-proBNP (32.9%) pojava poremećaja ritma (27.6%), i smanjenje EF (10.5%), Grafikon 20.

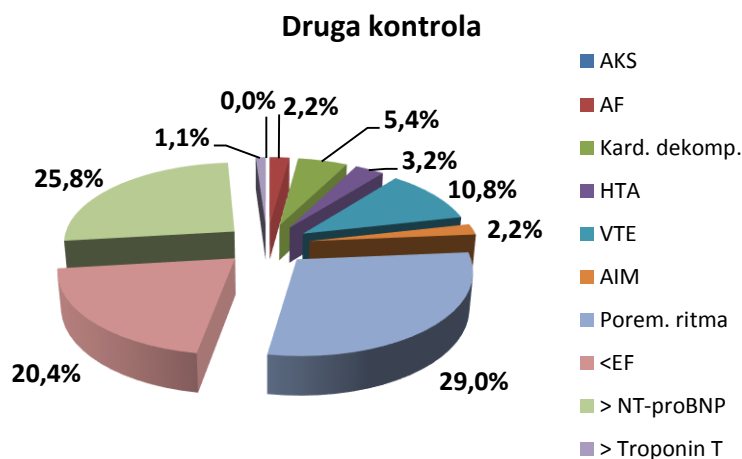




*Grafikon 20. Vrsta kardiotoksičnosti prilikom prvog kontrolnog pregleda*

*AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kadijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T-porast troponina*

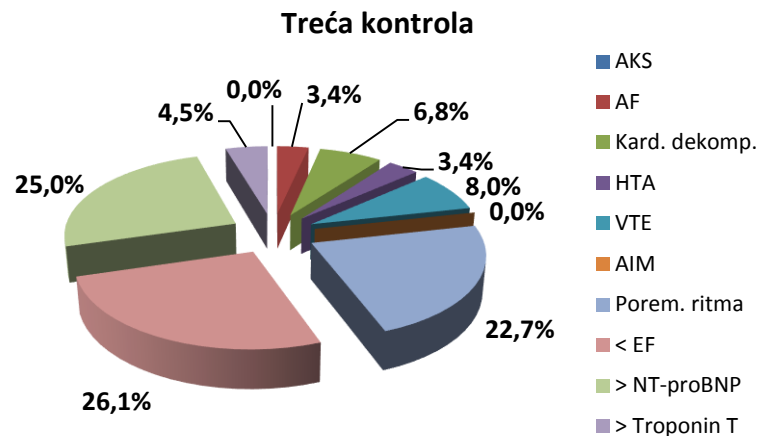
Prilikom drugog kontrolnog pregleda najučestalija je bila pojava poremećaja ritma (29.0%), potom porast NT-proBNP (25.8%) i smanjenje EF (20.4%). Grafikon 21.



*Grafikon 21. Vrsta kardiotoksičnosti prilikom drugog kontrolnog pregleda*

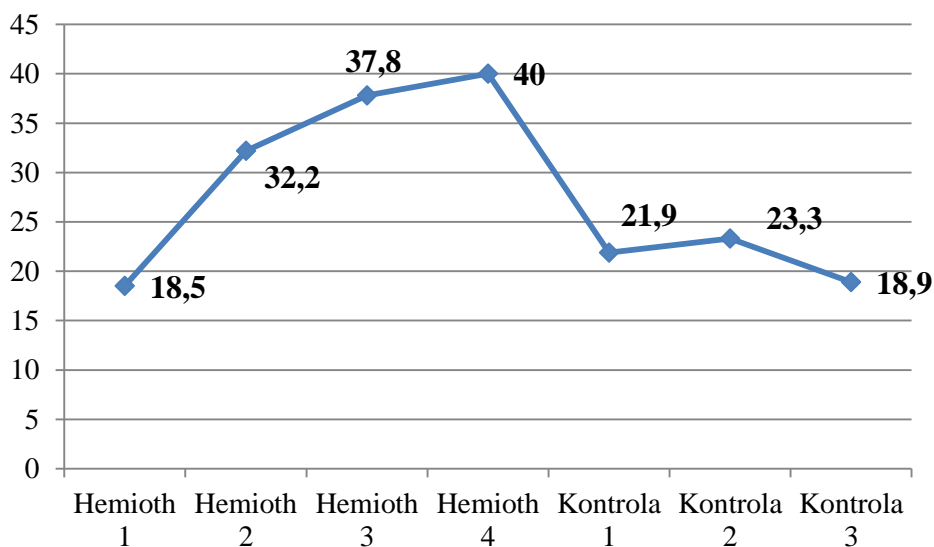
*AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kadijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T-porast troponina*

Prilikom trećeg kontrolnog pregleda pregledu najučestalije je bilo smanjenje EF (26.1%), porast NT-proBNP (25%) i poremećaji ritma (22.7%), Grafikon 22.



*Grafikon 22. Vrsta kardiotoksičnosti prilikom trećeg kontrolnog pregleda  
 AKS-akutni koronarni sindrom; AF-atrijalna fibrilacija; Kard.dekomp.-kardijalna dekompenzacija; HTA-arterijska hipertenzija; VTE-venski tromboembolizam; AIM-akutni infarkt miokarda; <EF-smanjenje istisne frakcije; >NT-proBNP-porast moždanog natriuretskog peptida; >Troponin T -porast troponina*

Grafikon 23 pokazuje da pojava kardiotoksičnosti hemioterapije karcinoma bronha iskazana kroz procenat bolesnika raste tokom njene primene, svoj vrhunac dostiže upravo na posednjem hemioterapijskom ciklusu, da bi nakon toga došlo do pada.



*Grafikon 23. Kretanje kardiotoksičnosti hemioterapije karcinoma bronha tokom vremena*

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin

Posmatrali smo učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta, što je prikazano u Tabeli 28. U toku prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 13 bolesnika (43.3%) bez i 11 bolesnika (36.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.792$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 14 bolesnika (46.7%) bez i 16 bolesnika (53.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike  $p=0.796$ . U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 15 bolesnika (50.0%) bez i 19 bolesnika (63.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike,  $p=0.434$ . U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 16 bolesnika (53.3%) bez i 17 bolesnika (56.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=1.000$ )

Na kontrolnim pregledima učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 36.7%:43.3%; 36.7%:30.0% i 20.0%:26.7%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.792$ ,  $p=0.584$  i  $p=0.542$ , respektivno, Tabela 29.

Možemo reći da se kardiotoksičnost kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena.

*Tabela 28. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	13	43.30	<b>0.792</b>	14	46.70	<b>0.796</b>	15	50.00	<b>0.434</b>	16	53.30	<b>1.000</b>
Sa komorbiditetima	11	36.70		16	53.30		19	63.30		17	56.70	

*Tabela 29. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	11	36.70	<b>0.792</b>	11	36.70	<b>0.584</b>	6	20.00	<b>0.542</b>
Sa komorbiditetima	13	43.30		9	30.00		8	26.70	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protkolu gemcitabin/cisplatin

Kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta u toku prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila samo kod jednog bolesnika sa prethodnim kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.313$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 5 bolesnika (16.7%) bez i 9 bolesnika (30.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.222$ ). U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 6 bolesnika (20.0%) bez i 9 bolesnika (30.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.371$ ). U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 5 bolesnika (16.7%) bez i 8 bolesnika (26.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.347$ ), Tabela 30.

Na kontrolnim pregledima učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 10.0%:20.0%; 10.0%:10.0% i 13.3%: 16.7%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.278$ ,  $p=1.000$  i  $p=0.718$ , respektivno, kao što je prikazano na Tabeli 31. Kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne komorbiditete, ali nije ustanovljena statistička značajnost.

*Tabela 30. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	0	0.00	<b>0.313</b>	5	16.70	<b>0.222</b>	6	20.00	<b>0.371</b>	5	16.70	<b>0.347</b>
Sa komorbiditetima	1	3.30		9	30.00		9	30.00		8	26.70	

*Tabela 31. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	3	10.00	<b>0.278</b>	3	10.00	<b>1.000</b>	4	13.30	<b>0.718</b>
Sa komorbiditetima	6	20.00		3	10.00		5	16.70	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin

Kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila jednako kod bolesnika bez i sa kardiovaskularnim komorbiditetima (4 bolesnika ili 13.3%), bez statistički značajne razlike ( $p=1.000$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 8 bolesnika (26.7%) bez i 11 bolesnika (36.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.405$ ). U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 10 bolesnika (33.3%) bez i 13 bolesnika (43.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.595$ ). U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 13 bolesnika (43.3%) bez i 17 bolesnika (56.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.439$ ), Tabela 32.

Na kontrolnim pregledima učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 13.3%:36.7%; 33.3%:40.0% i 30.0%:26.7%. Statistički značajna razlika se javila prilikom prvog kontrolnog pregleda ( $p=0.037$ ), dok na druga dva kontrolna pregleda razlika nije bila statistički značajna,  $p=0.789$  i  $p=0.774$  respektivno, Tabela 33.

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali je statistički značajna razlika ustanovljena samo prilikom prvog kontrolnog pregleda.

*Tabela 32. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	4	13.30	<b>1.000</b>	8	26.70	<b>0.405</b>	10	33.30	<b>0.595</b>	13	43.30	<b>0.439</b>
Sa komorbiditetima	4	13.30		11	36.70		13	43.30		17	56.70	

*Tabela 33. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	4	13.30	<b>0.037</b>	10	33.30	<b>0.789</b>	9	30.00	<b>0.774</b>
Sa komorbiditetima	11	36.70		12	40.00		8	26.70	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin

Kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 2 bolesnika (6.7%) bez i kod 5 bolesnika (16.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima bez statistički značajne razlike ( $p=0.228$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 6 bolesnika (20.0%) bez i 9 bolesnika (30.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.371$ ). U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 10 bolesnika (33.3%) bez i 7 bolesnika (23.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.390$ ). U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 8 bolesnika (26.7%) bez i 8 bolesnika (26.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=1.000$ ), što je prikazano na Tabeli 34.

Na kontrolnim pregledima učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 6.7%:20.0%; 13.3%:20.0% i 16.7%:10.0%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.129$ ,  $p=0.488$  i  $p=0.448$  respektivno, Tabela 35.

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistički značajna razlika nije utvrđena.

*Tabela 34. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	2	6.70	<b>0.228</b>	6	20.00	<b>0.371</b>	10	33.30	<b>0.390</b>	8	26.70	<b>1.000</b>
Sa komorbiditetima	5	16.70		9	30.00		7	23.30		8	26.70	

*Tabela 35. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paklitaxel/carboplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	2	6.70	<b>0.129</b>	4	13.30	<b>0.488</b>	5	16.70	<b>0.448</b>
Sa komorbiditetima	6	20.00		6	20.00		3	10.00	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin

Ukoliko zbirno posmatramo bolesnike u III stadijumu koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin u toku prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 17 bolesnika (28.3%) bez i 15 bolesnika (25.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.835$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 22 bolesnika (36.7%) bez i 27 bolesnika (45.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.458$ ). U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 25 bolesnika (41.7%) bez i 32 bolesnika (53.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.273$ ). U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 29 bolesnika (48.3%) bez i 34 bolesnika (56.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.465$ ), što je prikazano na Tabeli 36.

Prilikom kontrolnih pregleda učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 25.0%:40.0%; 35.0%:35.0% i 25.0%: 26.7%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.119$ ,  $p=1.000$  i  $p=1.000$ , respektivno, Tabela 37.

Kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protkolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali nije ustanovljena statistička značajnost.

*Tabela 36. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	17	28.30	<b>0.835</b>	22	36.70	<b>0.458</b>	25	41.70	<b>0.273</b>	29	48.30	<b>0.465</b>
Sa komorbiditetima	15	25.00		27	45.00		32	53.30		34	56.70	

*Tabela 37. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
<b>Bez komorbiditeta</b>	15	25.00	<b>0.119</b>	21	35.00	<b>1.000</b>	15	25.00	<b>1.000</b>
<b>Sa komorbiditetima</b>	24	40.00		21	35.00		16	26.70	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin

Ukoliko zbirno posmatramo bolesnike u IV stadijumu koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin, u toku prvog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 2 bolesnika (3.3%) bez i 6 bolesnika (10.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.143$ ). U toku drugog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 11 bolesnika (18.3%) bez i 18 bolesnika (30.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.201$ ). U toku trećeg ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 16 bolesnika (26.7%) bez i 16 bolesnika (26.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=1.000$ ). U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 13 bolesnika (21.7%) bez i 16 bolesnika (26.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.670$ ), Tabela 38.

Na kontrolnim pregledima učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 8.3%:20.0%; 11.7%:15.0% i 15.0%:13.3%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.067$ ,  $p=0.591$  i  $p=0.793$  respektivno, što je prikazano na Tabeli 39.

Kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali nije ustanovljena statistička značajnost.



Tabela 38. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije hemioterapije

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	2	3.30	0.143	11	18.30	0.201	16	26.70	1.000	13	21.70	0.67
Sa komorbiditetima	6	10.00		18	30.00		16	26.70		16	26.70	

Tabela 39. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin prilikom kontrolnih pregleda

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	5	8.30	0.067	7	11.70	0,591	9	15.00	0.793
Sa komorbiditetima	12	20.00		9	15.00		8	13.30	

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin

Sve bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije smo podelili u grupu bez i grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima. U toku prvog ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 19 bolesnika (15.8%) bez i kod 21 bolesnika (17.5%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.862$ ). U toku drugog ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 33 bolesnika (27.5%) bez i kod 45 bolesnika (37.5%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.130$ ). U toku trećeg ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 41 bolesnika (34.2%) bez i kod 48 bolesnika (40.0%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.423$ ), U toku četvrtog ciklusa kardiotoksičnost se javila kod 42 bolesnika (35.0%) bez i 50 bolesnika (41.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike ( $p=0.353$ ), Tabela 40.

Prilikom kontrolnih pregleda učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bila: 16.7%:30.0%; 23.3%:25.0% i 20.0%:20.0%. Statistički značajna razlika se pojavila na prvom kontrolnom pregledu ( $p=0.022$ ), dok na sledeća dva pregleda

nije bilo statistički značajne razlike,  $p=0.880$  i  $p=1.000$  respektivno, što je prikazano na Tabeli 41.

Kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali je statistička značajnost ustanovljena samo pri prvom kontrolnom pregledu.

*Tabela 40. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
<b>Bez komorbiditeta</b>	19	15.80	<b>0.862</b>	33	27.50	<b>0.130</b>	41	34.20	<b>0.423</b>	42	35.00	<b>0.353</b>
<b>Sa komorbiditetima</b>	21	17.50		45	37.50		48	40.00		50	41.70	

*Tabela 41. Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
<b>Bez komorbiditeta</b>	20	16.70	<b>0.022</b>	28	23.30	<b>0.880</b>	24	20.00	<b>1.000</b>
<b>Sa komorbiditetima</b>	36	30.00		30	25.00		24	20.00	

#### Učestalost kardiotoksičnosti prilikom primene hemioterapije druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin

U okviru ispitivanja je bilo 30 bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin, sa i bez kardiovaskularnih komorbiditeta, rezultati su prikazani na Tabeli 42 i 43. Nakon prvog ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 5 bolesnika (33.3%) bez kardiovaskularnih komorbiditeta i kod 5 bolesnika (33.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike,  $p=1.000$ . Nakon drugog ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 5 bolesnika (33.3%) bez kardiovaskularnih komorbiditeta i kod 4 bolesnika (26.7%) sa kardiovaskularnim

komorbiditetima, bez statistički značajne razlike,  $p=0.690$ . Nakon trećeg ciklusa hemioterapije kardiotsičnost je ustanovljena kod 6 bolesnika (40.0%) bez kardiovaskularnih komorbiditeta i kod 7 bolesnika (46.7%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, bez statistički značajne razlike,  $p=0.713$ . Nakon četvrtog ciklusa hemioterapije kardiotsičnost se javila kod 5 bolesnika (33.3%) bez kardiovaskularnih komorbiditeta i kod 11 bolesnika (73.3%) sa kardiovaskularnim komorbiditetima, sa statistički značajnom razlikom,  $p=0.028$ .

Prilikom kontrolnih pregleda odnos učestalosti kardiotsičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima koji su primali hemioterapiju druge linije je bio 13.3%:6.7%; 13.3%:20.0% 0.0;20.0%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.543$ ,  $p=0.624$  i  $p=0.068$ , respektivno.

Kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin kardiotsičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali statistička značajnost nije ustanovljena.

*Tabela 42. Učestalost kardiotsičnosti prilikom primene hemioterapije druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotsičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	5	33.30	1.000	5	33.30	0.690	6	40.00	0.713	5	33.30	0.028
Sa komorbiditetima	5	33.30		4	26.70		7	46.70		11	73.30	

*Tabela 43. Učestalost kardiotsičnosti prilikom primene hemioterapije druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin prilikom kontrolnih pregleda*

Pojava kardiotsičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
Bez komorbiditeta	2	13.30	0.543	2	13.30	0.624	0	0.00	0.068
Sa komorbiditetima	1	6.70		3	20.00		3	20.00	

### Učestalost kardiotoksičnosti u odnosu na liniju hemioterapije

Učestalost kardiotoksičnosti smo posmatrali u odnosu na to da li su bolesnici primali hemioterapiju prve (prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) ili druge linije (prema protokolu docetaxel/cisplatin). Nakon prvog ciklusa hemioterapije, u odnosu na ukupan broj bolesnika koji je primao hemioterapiju prve linije, kardiotoksičnost se javila kod 40 bolesnika (16.7%). U odnosu na ukupan broj bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije kardiotoksičnost se javila kod 10 bolesnika (33.3%), sa statistički značajnom razlikom  $p=0.049$ . Nakon drugog ciklusa hemioterapije u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije kardiotoksičnost se javila kod 78 bolesnika (32.5%), a u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije kod 9 bolesnika (30.0%), bez statističke značajnosti ( $p=0.782$ ). Nakon trećeg ciklusa hemioterapije u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije kardiotoksičnost se javila kod 89 bolesnika (37.1%), a u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije kod 13 bolesnika (43.3%), bez statističke značajnosti ( $p=0.641$ ). Nakon četvrtog ciklusa hemioterapije kardiotoksičnost se javila kod 92 bolesnika (38.3%) koji su primali hemioterapiju prve linije, u odnosu na 16 bolesnika (53.3%) koji su primali hemioterapiju druge linije, ali bez statističke značajnosti ( $p=0.167$ ), što je prikazano na Tabeli 44.

Učestalost kardiotoksičnosti prilikom kontrolnih pregleda kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije naspram bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije je bila 23.3%:10.0%; 24.2%:16.7% i 20.0%:10.0%, bez statistički značajne razlike među njima,  $p=0.096$ ,  $p=0.360$  i  $p=0.187$ , respektivno, Tabela 45.

Statistički značajno češća kardiotoksičnost u toku hemioterapije druge linije u odnosu na hemioterapiju prve linije se javila u toku prvog ciklusa hemioterapije,  $p=0.049$ .

*Tabela 44. Učestalost kardiotoksičnosti u odnosu na liniju hemioterapije u toku aplikacije hemioterapije*

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	40	16.70	<b>0.049</b>	78	32.50	<b>0.782</b>	89	37.10	<b>0.641</b>	92	38.30	<b>0.167</b>
HT druge linije	10	33.30		9	30.00		13	43.30		16	53.30	

Tabela 45. Učestalost kardiotoksičnosti u odnosu na liniju hemioterapije prilikom kontrolnih pregleda

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	56	23.30	<b>0.096</b>	58	24.20	<b>0,360</b>	48	20.00	<b>0.187</b>
HT druge linije	3	10.00		5	16.70		3	10.00	

Pojava kardiotoksičnosti u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta i liniju hemioterapije

Posmatrali smo pojavu kardiotoksičnosti u grupi bolesnika koji nisu imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije. Učestalost pojave kardiotoksičnosti nakon prvog ciklusa hemioterapije kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije naspram bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije je bila 15.8%:33.3%, bez statistički značajne razlike ( $p=0.095$ ). Navedeni odnos se u sledeća tri ciklusa hemioterapije kretao 27.5%:33.3%; 34.2%:40.0% i 35.0%:33.3%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.636$ ,  $p=0.655$  i  $p=0.898$ , respektivno, Tabela 46.

Prilikom kontrolnih pregleda odnos učestalosti kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije naspram bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije je bio 16.7%:13.3%; 23.3%:13.3% i 20.0%:0.0%, bez statistički značajne razlike  $p=0.742$ ,  $p=0.380$  i na granici signifikantnosti  $p=0.056$ , respektivno, Tabela 47. Ovi rezultati ukazuju na to da nema statistički značajne razlike u učestalosti kardiotoksičnosti kod bolesnika bez kardiovaskularnih komorbiditeta u toku prve i druge linije hemioterapije.

Tabela 46. Pojava kardiotoksičnosti u grupi bolesnika koji nisu imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije u toku aplikacije hemioterapije

Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	19	15.80	<b>0.095</b>	33	27.50	<b>0.636</b>	41	34.20	<b>0.655</b>	42	35.00	<b>0.898</b>
HT druge linije	5	33.30		5	33.30		6	40.00		5	33.30	

Tabela 47. Pojava kardiotoksičnosti u grupi bolesnika koji nisu imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije prilikom kontrolnih pregleda

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	20	16.70	0.742	28	23.30	0.380	24	20.00	0.056
HT druge linije	2	13.30		2	13.30		0	0.00	

Posmatrali smo pojavu kardiotoksičnosti i u grupi bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije. Učestalost pojave kardiotoksičnosti nakon prvog ciklusa hemioterapije kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije naspram bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije je bila 17.5%:33.3%, bez statistički značajne razlike ( $p=0.143$ ). Navedeni odnos u sledeća tri ciklusa hemioterapije bio je 37.5%:26.7%; 40.0%:46.7% i 41.7%:73.3%, bez statistički značajne razlike,  $p=0.411$  i  $p=0.620$  nakon drugog i trećeg ciklusa, ali sa statistički značajnom razlikom nakon četvrtog ciklusa hemioterapije,  $p=0.020$ , Tabela 48.

Prilikom kontrolnih pregleda odnos učestalosti kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije naspram bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije je bio 30.0%:6.7%; 25.0%:20.0% i 20.0%:20.0%. Na prvom kontrolnom pregledu razlika je bila na granici signifikantnosti  $p=0.056$ , a na preostala dva bez statističke značajnosti,  $p=0.671$  i  $p=1.000$ , respektivno, što prikazuje Tabela 49.

Ovi rezultati ukazuju na to da se kardiotoksičnost statistički češće javila nakon IV ciklusa terapije kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u toku druge linije hemioterapije u odnosu na prvu liniju hemioterapije.

Tabela 48. Pojava kardiotoksičnosti u grupi bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije u toku aplikacije hemioterapije

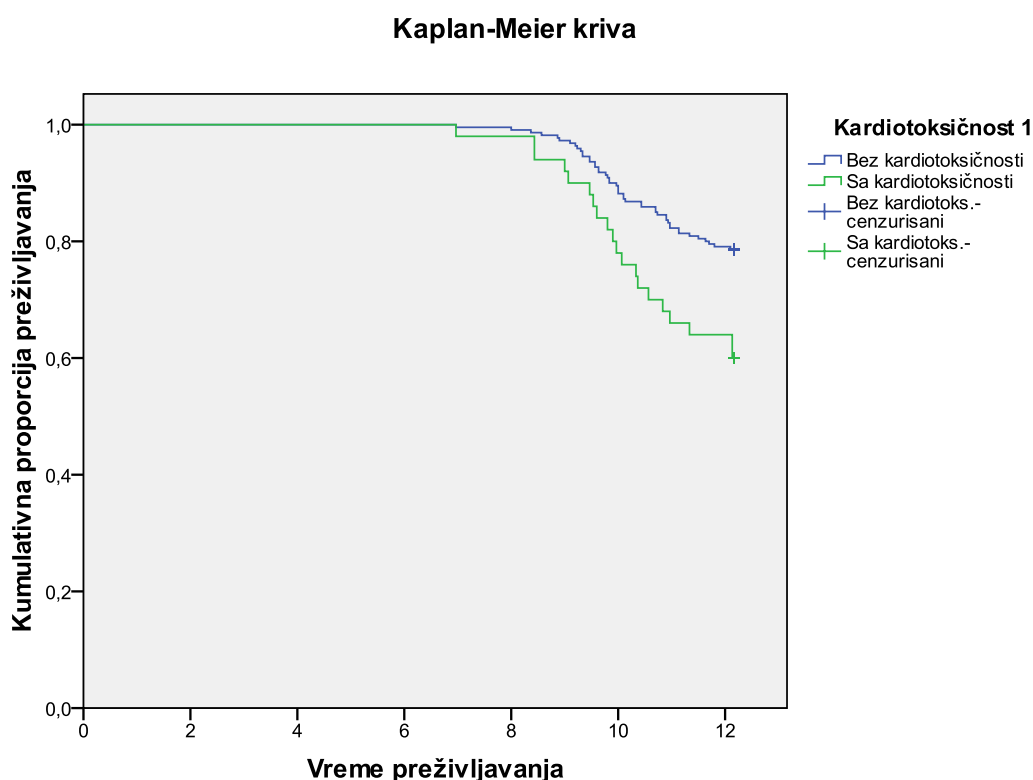
Pojava kardiotoksičnosti	Prvi ciklus hemioterapije			Drugi ciklus hemioterapije			Treći ciklus hemioterapije			Četvrti ciklus hemioterapije		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	21	17.50	0.143	45	37.50	0.411	48	40.00	0.62	50	41.70	0.020
HT druge linije	5	33.30		4	26.70		7	46.70		11	73.30	

Tabela 49. Pojava kardiotoksičnosti u grupi bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u odnosu na liniju hemioterapije prilikom kontrolnih pregleda

Pojava kardiotoksičnosti	Prva kontrola			Druga kontrola			Treća kontrola		
	br	%	p	br	%	p	br	%	p
HT prve linije	36	30.00	0.056	30	25.00	0.671	24	20.00	1.000
HT druge linije	1	6.70		3	20.00		3	20.00	

## Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti nakon prvog ciklusa hemioterapije

Od 270 ispitivanih bolesnika kardiotoksičnost nakon prvog ciklusa hemioterapije se pojavila kod 50 bolesnika (18.5%). Kaplan-Meier kriva je pokazala da je razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotoksičnost nakon prvog ciklusa hemioterapije i bolesnika koji nisu imali kardiotoksičnost nakon prvog ciklusa hemioterapije statistički značajna ( $p=0.004$ ), Grafikon 24.



*Grafikon 24. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti nakon prvog ciklusa hemioterapije*

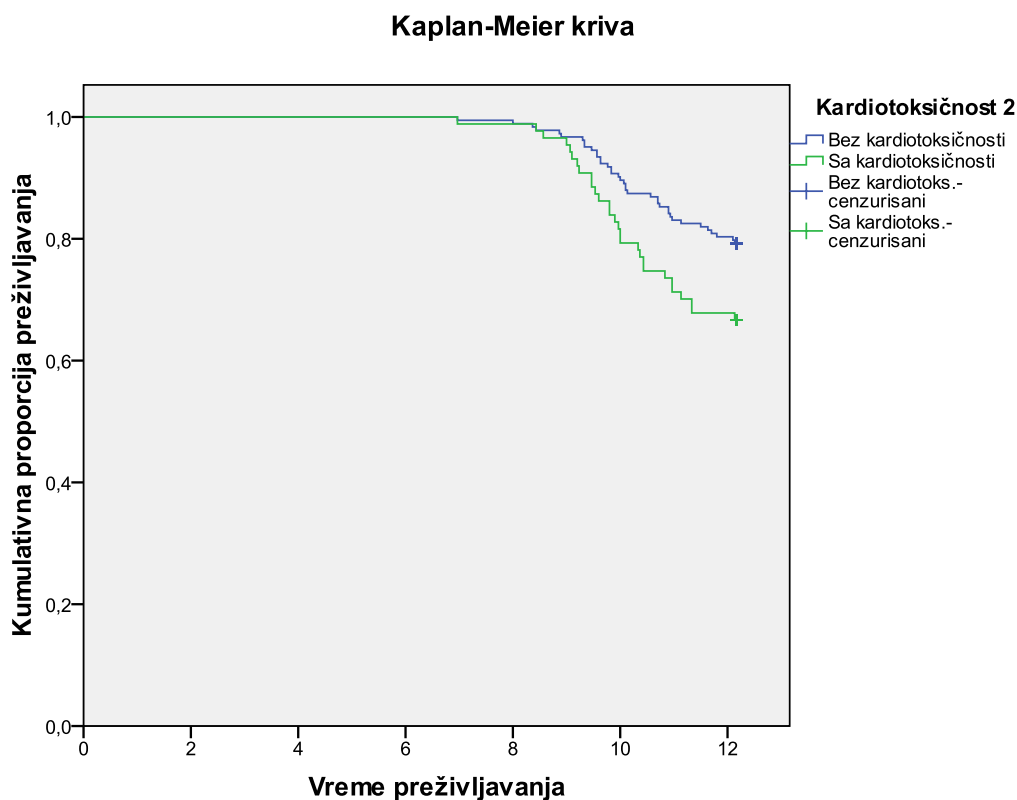
Cox-ova regresija je pokazala da kardiotoksičnost nakon prvog ciklusa hemioterapije utiče na preživljavanje ( $p=0.005$ ). Hazard ratio za kardiotoksičnost nakon prvog ciklusa hemioterapije je 2.119 (1.225–3.576), odnosno bolesnici koji su imali kardiotoksičnost u tom periodu imaju 2 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt), Tabela 50.

Tabela 50. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon prvog ciklusa hemioterapije

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja za HR	
							donja granica	gornja granica
Kardiotsičnost 1	0.751	0.267	7.899	1	0.005	2,119	1.255	3.576

Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon drugog ciklusa hemioterapije

Od 270 ispitivanih bolesnika kardiotsičnost nakon drugog ciklusa hemioterapije se pojavila kod 87 bolesnika (32.2%). Kaplan-Meier kriva je pokazala da je razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotsičnost nakon drugog ciklusa hemioterapije i bolesnika koji nisu imali kardiotsičnost statistički značajna ( $p=0.020$ ), Grafikon 25.



Grafikon 25. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon drugog ciklusa hemioterapije



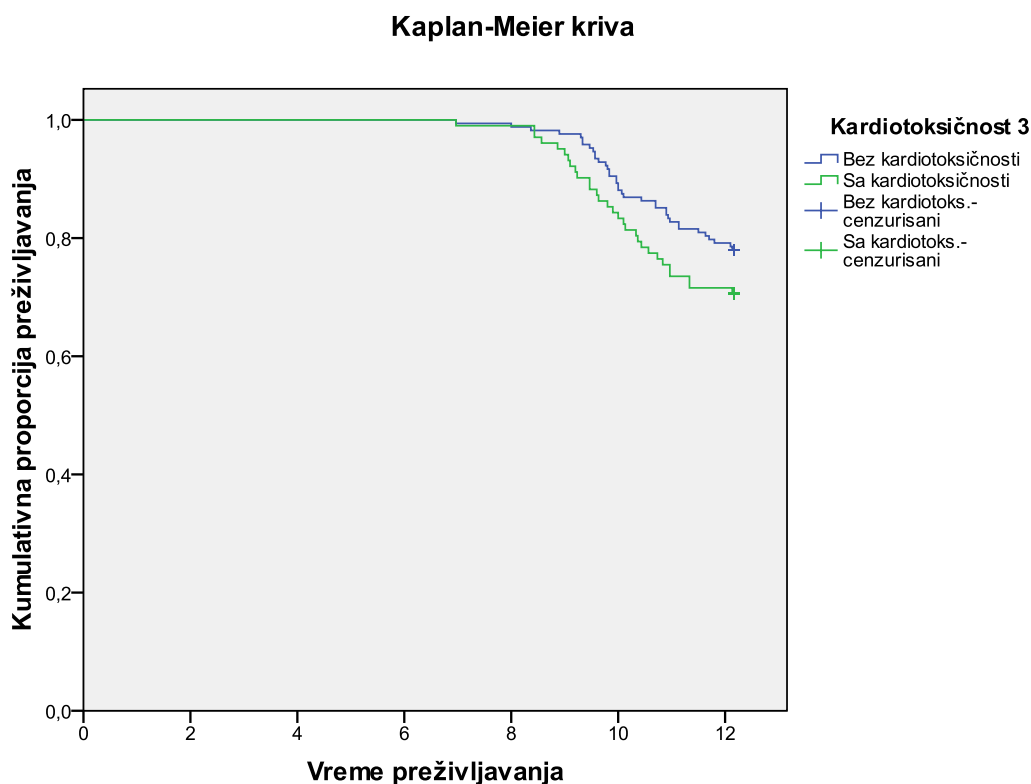
Cox-ova regresija je pokazala da kardiotsičnost nakon drugog ciklusa hemioterapije utiče na preživljavanje ( $p=0.022$ ). Hazard ratio za kardiotsičnost nakon drugog ciklusa hemioterapije je 1.760 (1.085-2.854), odnosno bolesnici koji su imali kardiotsičnost nakon drugog ciklusa hemioterapije imaju za 1.7 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt), Tabela 51.

*Tabela 51. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon drugog ciklusa hemioterapije*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Kardiotsičnost 2	0.565	0.247	5.254	1	<b>0.022</b>	<b>1.760</b>	<b>1.085</b>	<b>2.854</b>

Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon trećeg ciklusa hemioterapije

Nakon trećeg ciklusa hemioterapije kardiotsičnost se pojavila kod 102 (37.8%) bolesnika. Kaplan-Meier kriva je pokazala da razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotsičnost nakon trećeg ciklusa hemioterapije i bolesnika koji nisu imali kardiotsičnost nije statistički značajna ( $p=0.140$ ), Grafikon 26.



*Grafikon 26. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon trećeg ciklusa hemioterapije*

Coxova regresija je pokazala da kardiotsičnost nakon trećeg ciklusa hemioterapije ne utiče na preživljavanje ( $p=0.143$ ), Tabela 52.

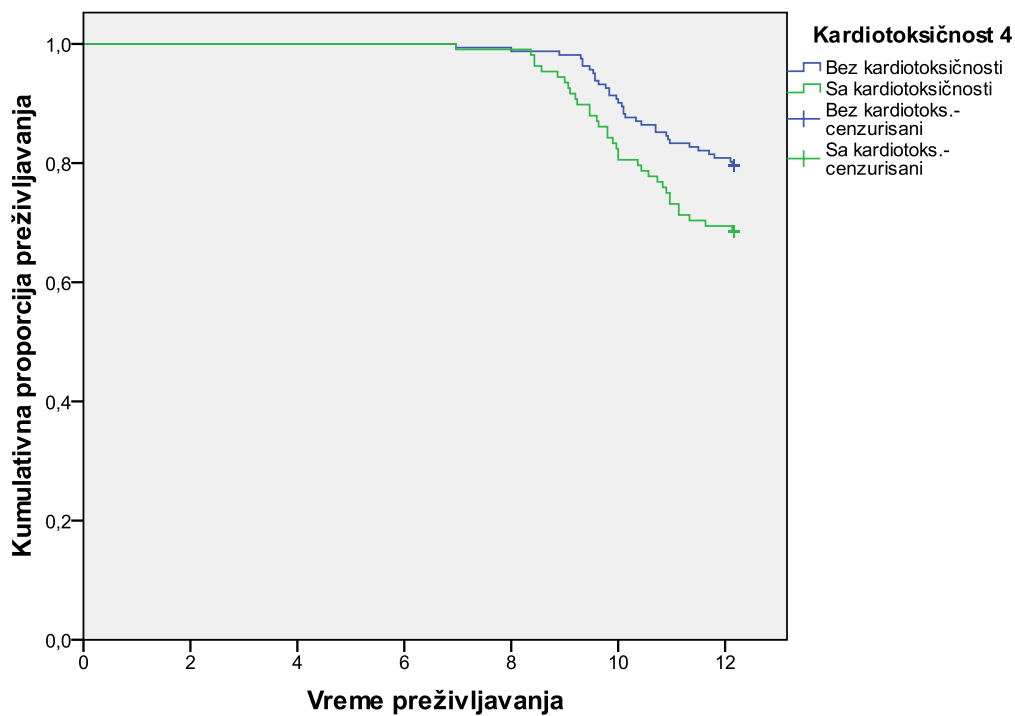
*Tabela 52. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon trećeg ciklusa hemioterapije*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Kardiotoksičnost 3	0.360	0.246	2,143	1	0.143	1.433	0.885	2.319

Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotsičnosti nakon četvrtog ciklusa hemioterapije

Nakon četvrtog ciklusa hemioterapije kardiotsičnost se pojavila kod 108 (40%) bolesnika. Kaplan-Meier kriva je pokazala da je razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotsičnost nakon četvrtog ciklusa hemioterapije i bolesnika koji nisu imali kardiotsičnost u tom periodu statistički značajna ( $p=0.030$ ), Grafikon 27.

**Kaplan-Meier kriva**



*Grafikon 27. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti nakon četvrtog ciklusa hemioterapije*

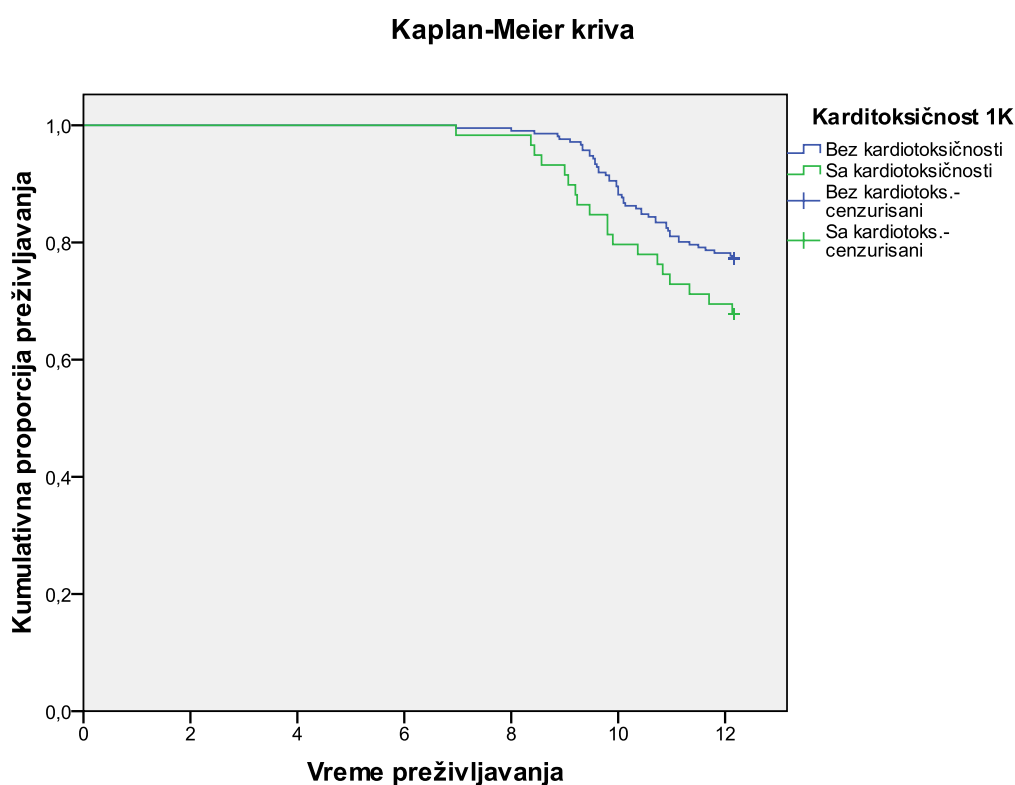
Cox-ova regresija je pokazala da kardiotoksičnost nakon četvrtog ciklusa hemioterapije utiče na preživljavanje ( $p=0.032$ ). Hazard ratio za kardiotoksičnost je 1.688 (1.045–2.725), odnosno bolesnici koji su imali kardiotoksičnost nakon četvrtog ciklusa hemioterapije imaju za 1.6 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt), Tabela 53.

*Tabela 53. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti nakon četvrtog ciklusa hemioterapije*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Kardiotoksičnost 4	0.523	0.244	4.583	1	<b>0.032</b>	<b>1.688</b>	<b>1.045</b>	<b>2.725</b>

## Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom prvog kontrolnog pregleda

Prilikom prvog kontrolnog pregleda kardiotoksičnost se javila kod 59 bolesnika (21.8%). Kaplan-Meier kriva je pokazala da razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotoksičnost i bolesnika koji nisu imali kardiotoksičnost u tom momentu nije statistički značajna ( $p=0.104$ ), Grafikon 28.



*Grafikon 28. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom prvog kontrolnog pregleda*

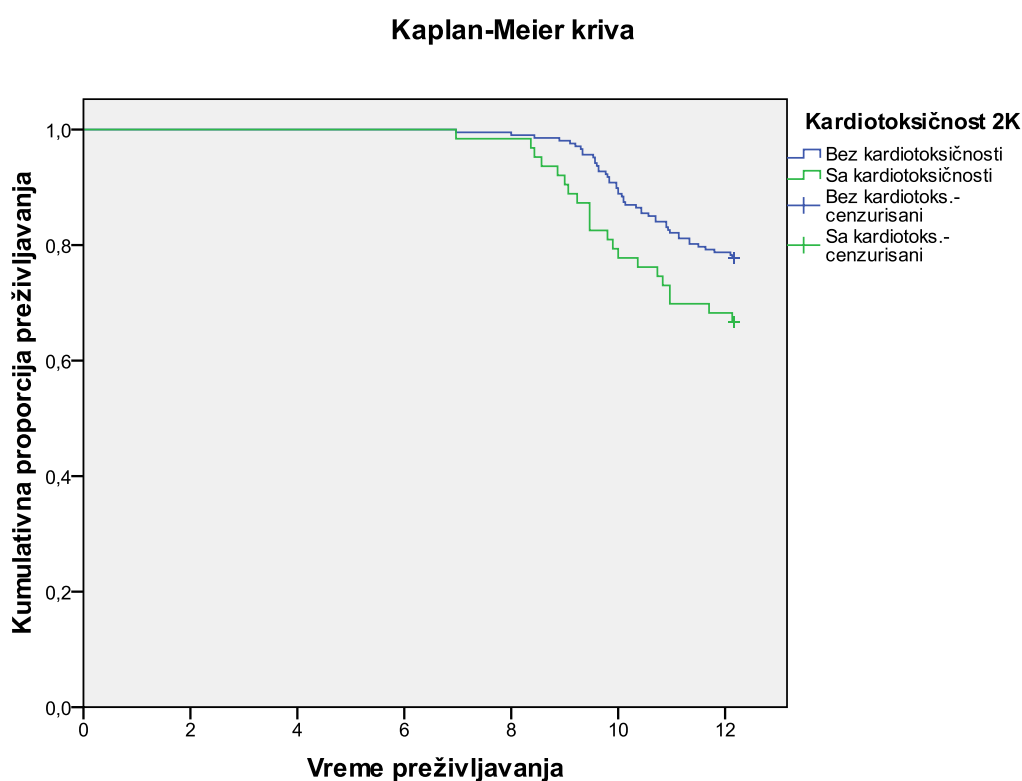
Cox-ova regresija je pokazala da pojava kardiotoksičnosti prilikom prvog kontrolnog pregleda ne utiče na preživljavanje ( $p=0.108$ ), Tabela 54.

*Tabela 54. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom prvog kontrolnog pregleda*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Karditoksičnost K1	0.436	0.271	2.587	1	0.108	1.546	0.909	2.631

## Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom drugog kontrolnog pregleda

Kardiotoksičnost prilikom drugog kontrolnog pregleda se pojavila kod 63 bolesnika (23.3%). Kaplan-Meier kriva je pokazala da je razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotoksičnost i bolesnika koji nisu imali kardiotoksičnost u tom periodu statistički značajna ( $p=0.048$ ), Grafikon 29.



*Grafikon 29. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom drugog kontrolnog pregleda*

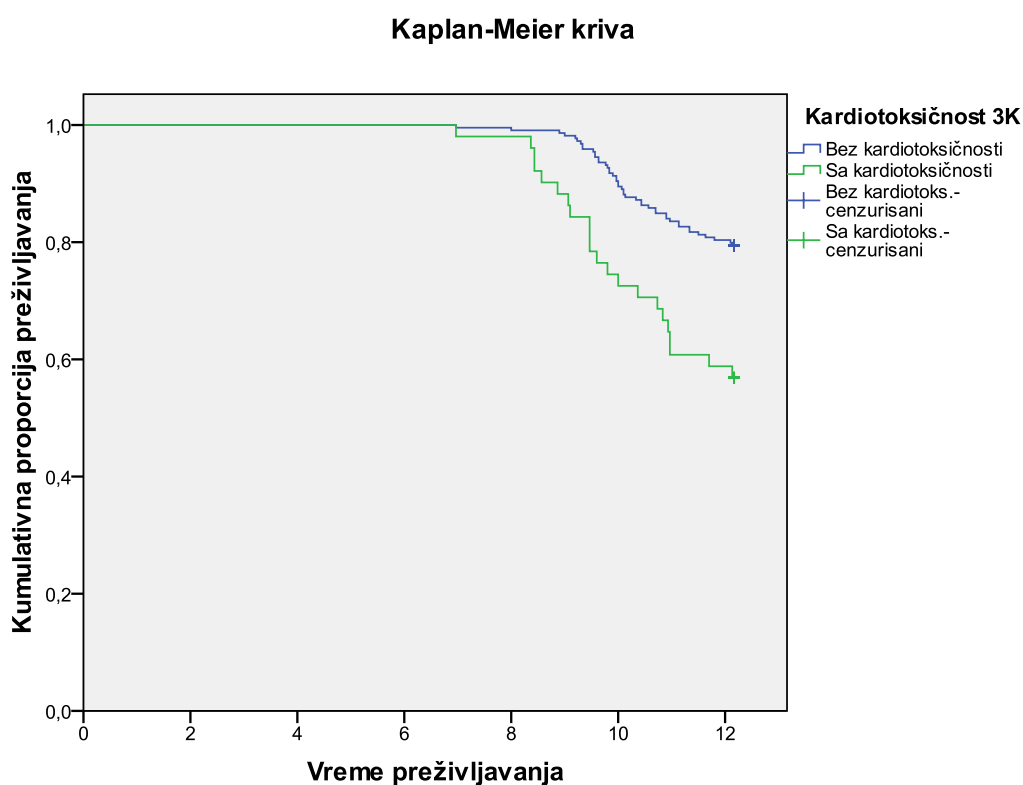
Coxova regresija je pokazala da pojava kardiotoksičnosti prilikom drugog kontrolnog pregleda ne utiče na preživljavanje ( $p=0.051$ ), Tabela 55.

*Tabela 55. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom drugog kontrolnog pregleda*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Kardiotoksičnost K2	0.514	0.263	3.807	1	0.051	1.672	0.998	2.802

## Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom trećeg kontrolnog pregleda

Kardiotoksičnost prilikom trećeg kontrolnog pregleda se javila kod 51 bolesnika (18.8%). Kaplan-Meier kriva je pokazala da je razlika u preživljavanju između bolesnika koji su imali kardiotoksičnost i bolesnika koji nisu imali kardiotoksičnost u tom periodu statistički značajna ( $p < 0.0005$ ), Grafikon 30.



*Grafikon 30. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom trećeg kontrolnog pregleda*

Cox-ova regresija je pokazala da kardiotoksičnost prilikom trećeg kontrolnog pregleda utiče na preživljavanje ( $p < 0.0005$ ). Hazard ratio za kardiotoksičnost je 2.536 (1.522–4.223), odnosno bolesnici koji su imali kardiotoksičnost u ovom momentu praćenja imaju za 2.5 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt), Tabela 56.

*Tabela 56. Preživljavanje u odnosu na pojavu kardiotoksičnosti prilikom trećeg kontrolnog pregleda*

	B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
							donja granica	gornja granica
Kardiotoksičnost K3	0.930	0.260	12.772	1	<0.0005	2.536	1.522	4.223

Cox-ova multivarijanta regresija faktora koji utiču na preživljavanje bolesnika sa pojavom kardiotsičnosti u toku hemioterapije

Cox-ovom multivarijantnom regresijom (proportional hazards regression) smo analizirali uticaj više varijabli na preživljavanje, odnosno kako faktori rizika zajedno utiču na pojavu konačnog ishoda, što je prikazano na Tabeli 57.

*Tabela 57. Cox-ova multivarijanta regresija faktora koji utiču na preživljavanje bolesnika sa pojavom kardiotsičnosti u toku hemioterapije*

		B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% interval poverenja	
								donja granica	gornja granica
Korak 1	Kardiotsičnost Hemioterapija 1	0.613	0.331	3.438	1	0.064	1.846	0.966	3.528
	Kardiotsičnost Hemioterapija 2	-0.022	0.389	0.003	1	0.956	0.979	0.457	2.097
	Kardiotsičnost Hemioterapija 3	-0.176	0.341	0.267	1	0.605	0.838	0.430	1.635
	Kardiotsičnost Hemioterapija 4	0.301	0.357	0.714	1	0.398	1.352	0.672	2.719
	Kardiotsičnost Kontrola 1	-0.252	0.371	0.462	1	0.497	0.777	0.376	1.608
	Kardiotsičnost Kontrola 2	-0.255	0.393	0.423	1	0.516	0.775	0.359	1.673
	Kardiotsičnost Kontrola 3	1.016	0.403	6.365	1	0.012	2.,761	1.254	6.078
Korak 2	Kardiotsičnost Hemioterapija 1	0.524	0.282	3.458	1	0.063	1.689	0.972	2.934
	Kardiotsičnost Kontrola 3	0.782	0.275	8.112	1	0.004	2.186	1.276	3.746

U početnu analizu smo uzeli sve pojave kardiotsičnosti od prvog ciklusa hemioterapije do poslednjeg kontrolnog pregleda da vidimo kakav je njihov istovremeni uticaj na pojavu konačnog ishoda (smrt). Cox-ova multivarijantna regresija je pokazala da kardiotsičnost nakon trećeg kontrolnog pregleda utiče na preživljavanje ( $p=0.004$ ). Hazard ratio za kardiotsičnost nakon trećeg kontrolnog pregleda je 2.186 (1.276–3.746), odnosno bolesnici koji su imali kardiotsičnost u tom momentu praćenja imaju za 2 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt).

## 5. DISKUSIJA

Za lokalno uznapredovali i metastatski stadijum NSCLC multimodalno lečenje je zlatni standard, a hemioterapija ima značajno mesto u palijaciji simptoma i poboljšanju kvaliteta života. U planiranju lečenja značajan prognostički faktor je procena kardijalnog statusa. Kardiotoksičnost je jedno od relativno čestih neželjenih dejstava, koje u poslednje vreme dobija sve veći značaj. Hemioterapija je sama po sebi postala faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja kod bolesnika sa malignitetom. U prošlosti, ovaj rizik je bio manji, jer je životni vek bolesnika sa karcinomom bronha bio suviše kratak da bi kardiovaskularne komplikacije bile uočene. Međutim, postignut je značajan napredak u pogledu rane dijagnoze, kao i primene sve savremenijih lekova, čime kardiotoksičnost postaje jedan od važnih momenata. Do sada je detaljno ispitivana u područjima primene antraciklina i HER-2 antagonista, ali se interes proširio na sve lekove koji se koriste u lečenju malignih bolesti.

Na osnovu ispitivanja ova dva leka je nastala i podela kardiotoksičnosti na dve grupe prema mehanizmu nastanka. Tip I je ireverzibilna kardiomiopatija čiji je glavni predstavnik doksorubicinom uslovljena kardiomiopatija. Tip II predstavlja reverzibilno oštećenje miokarda, čiji je glavni predstavnik trastuzumabom nastalo oštećenje, a može se javiti i kod svih lekova koji nemaju kumulativni efekat. Najveći broj istraživanja o kardiotoksičnosti je, s obzirom na indikaciono područje doksorubicina i trastuzumaba, sproveden upravo u lečenju karcinoma dojke. Nije sprovedeno mnogo istraživanja o kardiotoksičnosti u toku hemioterapije karcinoma bronha, čime naše istraživanje ima dodatni značaj. Želeli smo da unapredimo razumevanje uticaja stanja kardiovaskularnog sistema na ishod lečenja obolelih od karcinoma bronha. Veliki broj bolesnika sa karcinomom bronha ima kardiovaskularne komorbiditete, posebno arterijsku hipertenziju i ishemijsku bolest srca. Aplikacija hemioterapije kod ovih bolesnika predstavlja jedan od izazova moderne onkologije. Identifikacijom bolesnika sa povećanim kardiovaskularnim rizikom znatno će se poboljšati kvalitet lečenja, a time i preživljavanje. Korist za bolesnike je u adekvatnom, individualno prilagođenom odabiru tretmana.

Istraživanjem želimo naglasiti značaj adekvatne procene kardijalnog statusa u cilju selekcije bolesnika za aplikaciju hemioterapije. Na taj način će se ostvariti primarni cilj-prvenstveno ne naškoditi bolesniku, a sama hemioterapija će imati bolji efekat. Značajan je i ekonomski momenat, jer je uvek lakše i bolje prevenirati nego lečiti kardiovaskularne



komplikacije hemioterapije. Ovakvim pristupom se podržava stvaranje kardio-onkologije kao interdisciplinarne kliničke grane medicine.

Istraživanjem je obuhvaćeno 270 bolesnika sa citološki ili patohistološki dokazanim nemikrocelularnim karcinomom bronha kliničkog stadijuma III i IV. Bolesnici koji su primali hemioterapiju prve linije su podeljeni u dve grupe, na osnovu stadijuma bolesti. U prvoj grupi su bili bolesnici u III, a u drugoj grupi su bili bolesnici u IV stadijumu NSCLC. Svaka grupa je potom podeljena na 4 podgrupe zavisno od vrste hemioterapijskog protokola (gemcitabin/cisplatin ili paclitaxel/carboplatin) i prisustva kardiovaskularnih komorbiditeta. U posebnoj grupi je bilo 30 bolesnika sa i bez kardiovaskularnih komorbiditeta koji su primali hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin.

Od ukupnog broja ispitanika bilo je 209 (77.4 %) muškaraca i 61 (22.6%) žena; odnos 3.4:1 u korist muškaraca, ustanovljena statistički signifikantna razlika među grupama u odnosu na pol ( $p=0.03$ ). Bolesnike smo podelili na dve grupe, grupu bez i grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima, sa po 135 bolesnika. U grupi bez kardiovaskularnih komorbiditeta je bilo 105 muškaraca (77.8%) i 30 žena (22.2%), odnos 3.5:1 u korist muškaraca. U grupi sa kardiovaskularnim komorbiditetima je bilo 104 muškarca (78%) i 31 žena (23%), odnos 3.3:1 u korist muškaraca. Ovako posmatrane grupe su potpuno homogene i nema statistički značajne razlike ( $p=1.000$ ). Prema najnovijim podacima iz svetske literature u Sjedinjenim Američkim Državama odnos obolevanja muškaraca i žena od karcinoma bronha se skoro izjednačuje (59), gde je odnos 1.07:1. Prema evropskim podacima odnos je 2.05:1 (89). Ovaj odnos se nešto razlikuje od odnosa između polova u Srbiji i Vojvodini. Prema podacima iz Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" za 2011. godinu taj odnos je bio 3.6:1, a prema bolničkom Registru za karcinom bronha u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u 2013. godini odnos između polova iznosio je 2.6:1 u korist muškaraca. Možemo reći da se rezultati koje smo dobili uklapaju u rezultate iz naše zemlje (3,6,59,89).

Prosečna starost svih ispitanika je bila  $63.30 \pm 8.637$  godine (opseg 34-84 godine). Najniža prosečna starost ispitanika je bila u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u IV stadijumu NSCLC, bez kardiovaskularnih komorbiditeta ( $57.90 \pm 6.77$ ), a najviša kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin, sa kardiovaskularnim komorbiditetima ( $68.37 \pm 7.53$ ). Ustanovljena je statistički signifikantna razlika prosečne starosti ispitanika oba pola među

grupama ( $p < 0.0005$ ). Ukoliko posmatramo distribuciju godina po starosnim grupama, vidimo da se najveći broj bolesnika nalazi u grupi od 60-69 godina (111 bolesnika ili 41%). Bolesnici koji su imali kardiovaskularne bolesti su bili stari prosečno  $66.05 \pm 7.85$  godine, a bolesnici bez kardiovaskularnih komorbidieta su imali prosečno  $60.55 \pm 8.53$  godina, što je statistički značajno,  $p < 0.0005$ . Prema najnovijim podacima Nacionalnog instituta za karcinom najčešća pojava karcinoma bronha je u starosnom uzrastu od 65 do 74 godine. Prosek godina kod muškaraca je 72.1 a kod žena 51.1 (160). Prema podacima istraživanja sprovedenog u Engleskoj karcinom bronha se najčešće pojavljuje između 40 i 80 godine (161). U našoj sredini zabeležen je različit odnos obolevanja među polovima; za mikrocelularni karcinom 6.2:1 (162), za nemikrocelularni karcinom 4.3:1 (163). U našem istraživanju godine starosti se uklapaju u domaće i svetske rezultate, a statistički značajna razlika među grupama se može objasniti time da su bolesnici uključivani u ispitivanje kontinuirano, sinhrono postavljanju dijagnoze, ukoliko su ispunjavali kriterijume.

U odnosu na tip karcinoma u našem istraživanju najučestaliji je bio adenokarcinom (kod 136 bolesnika ili 50.4%), potom skvamozni karcinom (kod 120 bolesnika ili 44.4%), makrocelularni karcinom (kod jednog bolesnika ili 0.4%) i kod 13 bolesnika (4.8%) ostale vrste karcinoma. U odnosu na tip karcinoma nije ustanovljena statistički signifikantna razlika po grupama bolesnika ( $p = 0.578$ ). Ustanovili smo takođe da se adenokarcinom bronha statistički značajno češće javio kod nepušača ( $p = 0.005$ ). Prema podacima iz Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine u toku 2013. godine je dokazano 1.262 slučaja karcinoma bronha, od čega je 229 (18.2%) mikrocelularni karcinom bronha, a 1.033 (81.8%) slučajeva nemikrocelularnog karcinoma bronha. U sklopu nemikrocelularnog karcinoma bronha je bilo 574 bolesnika sa adenokarcinomom (45.0%), kod 326 bolesnika je dokazan skvamozni karcinom (25.8%), neuroendokrini krupnoćelijski kod 17 bolesnika (1.3%), tipični karcinoid kod 15 bolesnika (1.2%), atipični karcinoid kod 2 bolesnika (0.2%), adenoskvamozni karcinom kod 8 bolesnika (0.6%), sarkomatoidni karcinom kod 2 bolesnika (0.2%), te ostale vrste karcinoma kod 73 bolesnika (3.8%). Prema najnovijim podacima iz svetske literature adenokarcinom bronha je najčešći histološki tip, posebno kod nepušača. Naši rezultati se slažu sa novijim rezultatima u svetu i u našoj zemlji koji ukazuju da adenokarcinom bronha zauzima primat u odnosu na skvamozni karcinom, te da se češće javlja kod nepušača (6,59,164).

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 150 bolesnika koji su imali metastaze, tj IV stadijum NSCLC. Najviše je bilo bolesnika sa metastazama u kontralateralno plućno krilo (60 ili

40%), potom slede bolesnici sa malignim pleuralnim izlivom (17 ili 11.3%). Metastaze u mozgu su bile prisutne kod 15 bolesnika (10%) koliko je bilo i bolesnika sa metastazama u kostima. Jetra je bila zahvaćena kod 14 bolesnika (9.3%), a najmanje je bilo bolesnika sa metastazama u nadbubrežnim žlezdama (11 ili 7.3%). Ustanovljena je statistički signifikantna razlika među grupama u odnosu na lokalizaciju metastaza ( $p < 0.0005$ ), tj najzastupljenje su bile metastaze kod bolesnika koji su primali gemcitabin/cisplatin. Prema podacima objavljenim u najnovijem vodiču NCCN kao i Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER statistici Nacionalnog instituta za zdravlje 15% bolesnika se dijagnostikuje u ranom stadijumu bolesti, kod 22% bolesnika bolest je u lokalno uznapredovalom stadijumu, 57% bolesnika ima metastatsku bolest, a kod 6% bolesnika stadijum bolesti nije definisan (59,160). To znači da su bolesnici sa lokalno uznapredovalim i metastatskim stadijumom bolesti najveća ciljna grupa za aplikaciju hemioterapije. Prema podacima Međunarodne asocijacije za karcinom bronha (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) u vreme dijagnostikovanja bolesti 43% bolesnika ima multiple metastaze, potom metastaze u kostima 24%, u jetri 10%, mozgu 9%, nadbubrežnim žlezdama 6%, koži 1% i na drugim mestima 7% (165). Učestalost pojave metastaza kod naših bolesnika ne odstupa značajnije u odnosu na rezultate iz dostupne literature.

Performans status predstavlja pokazatelj opšteg stanja i sposobnosti bolesnika, a može se koristiti i kod ocene efikasnosti pojedinih terapijskih modaliteta. Takođe, on je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora za karcinom bronha. Prema NCCN vodiču dobar performans status (ECOG 0,1), rani stadijum bolesti, ženski pol i gubitak na telesnoj masi manji od 5% predstavljaju dobre prognostičke faktore (24). Upravo zbog toga dobar performans status je jedan od glavnih uslova za aplikaciju hemioterapije i prema najnovijim vodičima (59,72-74), a to je bio i jedan od uključujućih faktora za naše istraživanje. Od 270 ispitivanih bolesnika 262 (97%) je imalo ECOG performans status 1, dok je 8 bolesnika (3%) bilo bez tegoba. Ustanovljena je statistički signifikantna razlika u odnosu na ECOG po grupama ( $p = 0.045$ ), tj najviše bolesnika bez tegoba je bilo u grupi II-1 kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC bez kardiovaskularnih komorbiditeta koji su primali gemcitabin/cisplatin (4 ili 13.3%). Ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i na grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima ne postoji statistički značajna razlika, grupe su homogene ( $p = 1.000$ ). Prema podacima iz Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji se odnose na 2013. godinu, u momentu postavljanja dijagnoze bolesti ECOG performans status 0 je bio

prisutan kod 5.4% bolesnika, ECOG 1 kod 79.7% bolesnika, ECOG 2 kod 8.7% bolesnika, ECOG 3 kod 4.8% bolesnika i ECOG 4 kod 1% bolesnika (6).

Oko 80% slučajeva NSCLC kod muškaraca i 50% ovih neoplazmi kod žena širom sveta su direktno uzrokovani pušenjem cigareta (8,89). U odnosu na pušački status među našim ispitanicima je bilo 186 (68.9%) pušača, 66 (24.4%) bivših pušača i 18 (6.7%) nepušača. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na pušački status ( $p=0.145$ ). Ukoliko bolesnike podelimo na grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta i posmatramo pušački status ustanovljena je statistički značajna razlika,  $p=0.010$ . U grupi bolesnika bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja ima značajno više aktuelnih pušača (104 ili 77%), a u grupi bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima statistički značajno više bivših pušača 40 ili (29.6%). Srednja vrednost indeksa paklica/godina (*pack-years*) je kod muškog pola 49.9 a kod ženskog pola 27.4, što se razlikuje sa statističkom značajnosti  $p<0.0005$ . Bolesnici koji su bili bez kardiovaskularnih komorbiditeta su imali manji indeks paklica/godina (42.03) u odnosu na bolesnike sa kardiovaskularnim komorbiditetima (47.75), ali bez statistički značajne razlike,  $p=0.121$ . Pušenje je uzrok ne samo malignih, nego i brojnih drugih prevashodno kardiovaskularnih oboljenja. U ispitivanju smo ustanovili da se adenokarcinom bronha statistički značajno češće javlja kod nepušača, a skvamozni karcinom kod aktuelnih pušača ( $p=0,005$ ). Prema podacima Registra za karcinom bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine koji se odnose na 2013. godinu kod novootkrivenih slučajeva bilo je 60.7% aktuelnih pušača, 28.2% bivših pušača 11.1% nepušača (6). Dobijeni rezultat se u uklapa u svetske i domaće trendove preraspodele histoloških tipova karcinoma bronha u poređenju sa pušačkim statusom (1,59).

Gojaznost kao faktor rizika je bila prisutna kod 64 (23.7%) bolesnika, bez statistički signifikatne razlike među grupama ( $p=0.071$ ). Šećernu bolest je postojala kod 30 bolesnika (11.1%), bez statističke povezanosti u odnosu na grupu ispitanika ( $p=0.095$ ). Pozitivna porodična anamneza u pravcu kardiovaskularnih oboljenja je ustanovljena kod 47 bolesnika (17.4%), ali bez statističke signifikantnosti u odnosu na određenu grupu ( $p=0.290$ ). Međutim, ukoliko smo bolesnike podelili u grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta, gojaznost i šećerna bolest su bile statistički značajno češće u prvoj grupi ( $p=0.007$  i  $p<0.0005$ , respektivno), dok je pozitivna porodična anamneza bila češća takođe u prvoj grupi, ali bez statističke značajnosti ( $p=0.054$ ). U ispitivanjima sprovedenim u našoj zemlji je dokazano da se šećerna bolest javlja kod oko 5% bolesnika sa NSCLC (163,166). Prema navodima iz literature (Tammemagi i saradnici) zastupljenost šećerne bolesti kod bolesnika

sa karcinomom bronha se kreće od 7% do 15% (167). Faktori rizika značajno povećavaju pojavu kardiovaskularnih oboljenja, posebno je značajna procena desetogodišnjeg rizika smrtnosti od fatalnog kardiovaskularnog događaja. Rezultati našeg istraživanja se uklapaju u opšte prihvaćenu i dokazanu teoriju da faktori rizika dovode do pojave kardiovaskularnih oboljenja. Prisustvo faktora rizika ne mora predstavljati apsolutno visok rizik tokom narednih godina, ali ukazuje na opasnost usled stalnog izlaganja (168,169).

Karcinom bronha je usko povezan sa godinama i pušenjem, a oba ta faktora su povezana sa prisustvom komorbiditeta. Zbog toga se očekuje da komorbiditeti imaju značajan uticaj na tok ove bolesti. U našem istraživanju 136 bolesnika je imalo zastupljene komorbiditete. Najčešća je bila arterijska hipertenzija, kod 125 bolesnika (52.08%), šećerna bolest kod 30 bolesnika (12.5%), poremećaji ritma i sprovođenja kod 11 bolesnika (4.58%) i ishemijska bolest srca kod 2 bolesnika (1.19%). Tammemagi i saradnici su u ispitivanju učestalosti komorbiditeta dobili podatak da su najzastupljeniji arterijska hipertenzija (47.5%) i koronarna arterijska bolest (19.4%) (167). Prema podacima istraživanja iz Instituta za plućne bolesti Vojvodine prisutnost arterijske hipertenzije je 61.29% (163). U našem prethodnom istraživanju je dobijena najveća učestalost kardiomiopatije kod 15.7% bolesnika i arterijske hipertenzije kod 13.5% bolesnika (166).

Pre započinjanja hemioterapije svaki bolesnik je dao odgovor na prisustvo tegoba: bola sredogrudi, otežanog disanja i noćnog gušenja. Ove tegobe se mogu posmatrati i u kontekstu osnovne maligne bolesti. Bol se javio kod 75 bolesnika (27.8%), bez statistički značajne povezanosti sa grupama ( $p=0.060$ ). Noćno gušenje se javilo kod 2 bolesnika (0.7%), takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.632$ ). Disnjeja se javila kod 47 (17.4%) i utvrđena je statistička povezanost sa grupama bolesnika ( $p=0.010$ ). Najčešće se javila u grupi II-2, tj kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC sa kardiovaskularnim komorbiditetima koji su primali gemcitabin/cisplatin hemioterapiju. Ukoliko bolesnike podelimo u grupu sa i grupu bez prisutnih kardiovaskularnih komorbiditeta, nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na pojavu otežanog disanja ( $p=0.748$ ), noćnog gušenja ( $p=1.000$ ) i bola u grudnom košu ( $p=0.202$ ). Na osnovu ovoga je zaključeno da prisustvo navedenih tegoba zahteva dodatna dijagnostička ispitivanja i da ne ukazuje specifično na zahvaćenost određenog organskog sistema (170).

Mi smo kardiovaskularne tegobe procenjivali i na drugi način i dobili interesantne rezultate. Simptomi koji bi mogli da se odnose na kardiotoksičnost-otežano disanje, bol u grudnom košu, noćno gušenje su evaluirani pre terapije, prilikom svakog hemioterapijskog

cikusa i na kontrolnim pregledima kroz upitnik QLQ-C30 Evropske organizacije za istraživanje lečenje karcinoma (European Organisation for Research and Treatment of Cancer -EORTC) koji se sastoji od 13 pitanja prilagođenih bolesnicima sa karcinomom bronha (158). Srednja vrednost skora upitnika QLQ-LC13 je ispitivana u odnosu na postojanje ranije kardiovaskularne bolesti i vrstu hemioterapije. Ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i grupu sa kardiovaskularnim komorbiditetima ustanovljena je statistički značajna razlika skora upitnika pre započinjanja hemioterapije ( $4.25 \pm 3.06$  naspram  $5.11 \pm 3.63$ ) i na poslednjem kontrolnom pregledu ( $2.09 \pm 3.10$  naspram  $1.13 \pm 2.57$ ),  $p=0.050$  i  $p=0.0090$  respektivno. U odnosu na vrstu hemioterapije, ustanovljen je statistički značajno veći skor kod bolesnika koji su primali gemcitabin/cisplatin u odnosu na bolesnike koji su primali paclitaxel/carboplatin u svim momentima praćenja tegoba (pre započinjanja hemioterapije, nakon drugog ciklusa hemioterapije na trećem kontrolnom pregledu sa statističkom značajnošću  $p=0.001$ ,  $p < 0.0005$  i  $p < 0.0005$  respektivno). Potpuno drugačije podatke je dobio Wachters i saradnici, koji nije ustanovio statistički značajnu razliku u odnosu na pojavu za kardiovaskularni sistem značajnih simptoma poredeći hemioterapiju cisplatin/gemcitabin i epirubicin/gemcitabin kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC (171). Možemo zaključiti da su se kod naših bolesnika tegobe smanjivale vremenom, odnosno da je skor bio veći pre započinjanja terapije, te se sukcesivno smanjivao, te da je njihova interpretacija otežana jer iste mogu biti uslovljene i samom malignom bolešću.

Prema vodećim domaćim i svetskim preporukama hemioterapiju treba aplikovati kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim stadijumom NSCLC, ukoliko je dobar performans status (ECOG 0,1) (24,28,59,72-74). U sklopu našeg istraživanja 240 bolesnika je primilo hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin, a 30 bolesnika je primilo hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin.

Praćenje terapijskog odgovora je sprovedeno prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije na osnovu radiološkog nalaza: kompletan odgovor na terapiju (CR-complete response), delimičan radiološki odgovor (PR-partial response), bez promena, stabilna bolest (SD-stable disease) i progresija bolesti (PD-progressive disease). U istraživanju Chojniak-a i saradnika 2006. godine u praćenju primarnog karcinoma bronha i plućnih metastaza nije dokazana razlika između kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije i kriterijuma za terapijski odgovor solidnih tumora (RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) koji se danas zbog preciznosti više koriste (1,172).

Nakon drugog hemioterapijskog ciklusa parcijalan terapijski odgovor je bio prisutan kod 205 bolesnika (75.9%), a stabilna bolest kod 65 bolesnika (24.1%). Najbolji terapijski odgovor je bio u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju paclitaxel/carboplatin, a najlošiji u grupi bolesnika koji su primali terapiju druge linije, prema protokolu docetaxel/cisplatin. Međutim, statistička povezanost sa grupama nije ustanovljena ( $p=0.691$ ). Nakon četvrtog ciklusa hemioterapije radiološki parcijalan odgovor ima 209 bolesnika (77.4%), a stabilnu bolest 61 bolesnik (22.6%). Najbolji terapijski odgovor je tada kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin, a najlošiji kod bolesnika koji su primali hemioterapiju docetaxel/cisplatin. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na radiološki odgovor na primenjenu hemioterapiju ( $p=0.487$ ). Na kontrolnom pregledu 6 meseci nakon aplikacije hemioterapije radiološki odgovor je bio takav da je kod 4 bolesnika (1.5%) ustanovljena kompletna remisija bolesti (potvrđeno kompjuterizovanom tomografijom), kod 209 parcijalna remisija (77.4%) i kod 57 (21.1%) stabilna bolest. Najbolji terapijski odgovor je i dalje kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin, a najlošiji kod bolesnika koji su primali hemioterapiju docetaxel/cisplatin. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na radiološki odgovor na primenjenu hemioterapiju ( $p=0.123$ ). Takođe, ukoliko bolesnike podelimo na grupu bez i grupu sa prisutnim kardiovaskularnim komorbiditetima, nije ustanovljena statistički značajna razlika ni u jednom trenutnu praćenja odgovora na hemioterapiju, nakon drugog, nakon četvrtog ciklusa i na kontrolnim pregledu ( $p=1.000$ ,  $p=1.000$  i  $p=0.600$  respektivno), što znači da prisustvo kardiovaskularnog komorbiditeta u našem istraživanju nije imao uticaja na odgovor na terapiju. U našem istraživanju iz 2008. godine od 80 konzervativno lečenih bolesnika njih 29 ili 36.25% je imalo stabilnu bolest, 49 ili 61.25% parcijalnu remisiju, a 2 bolesnika ili 2.55% progresiju bolesti. Stopa odgovora je bila 35%. Nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju među navedenim grupama,  $p=0.32987$ . Takođe, u istom istraživanju nije ustanovljena statistički značajna razlika u odgovoru na terapiju vezane za pol, starost ( $p=0.55454$ ), performans status ( $p=0.97569$ ), pušenje ( $p=0.50539$ ), alkohol ( $p=0.81588$ ), respiratorne komorbiditete ( $p=0.32987$ ) i kardiovaskularne komorbiditete ( $p=0.23262$ ) (166).

Ukupna stopa odgovora (RR-response rate) na hemioterapiju gemcitabin/cisplatin nakon četiri hemioterapijska ciklusa je 80%. Ukupna stopa odgovora na hemioterapiju paclitaxel/carboplatin nakon prva četiri hemioterapijska ciklusa je 76.7%. U istraživanju Crino i saradnika ukupna stopa odgovora kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC na

primenjenu hemioterapiju gemcitabin/cisplatin je bila 54% (173), a u ispitivanju Fan i saradnika 88.9% (174). U istraživanju Shimizu i saradnika kod bolesnika u uznapredovalom NSCLC lečenih paclitaxel/carboplatin hemioterapijom su opisana dva pojma, ukupna stopa odgovora 37% i stopa kontrole bolesti (disease control rate), koja iznosi 74%, a u čije računanje je uključen stabilan radiološki odgovor (175). U zaključku možemo reći da se naši rezultati uglavnom slažu sa dostupnim podacima iz literature u odnosu na terapijski odgovor na primenjenu hemioterapiju.

U našem istraživanju smo ispitivali i preživljavanje bolesnika, uključujući razne faktore koji mogu imati uticaja na njega. Ukupno preživljavanje za sve bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije je bilo 11.6 meseci. Bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije smo podelili na grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta. Bolesnici bez kardiovaskularnih komorbiditeta su imali neznatno duže srednje preživljavanje (11,66 naspram 11,56 meseci), ali bez statističke značajnosti ( $p=0.548$ ). U istraživanju Tammemagija i saradnika na preko 1.150 bolesnika je dokazao da prisustvo komorbiditeta ima uticaj na kraće preživljavanje bolesnika sa lokalno uznapredovalim i metastatskim NSCLC (167). U radu Chrischilles i saradnika objavljenom na American Society of Clinical Oncology-ASCO sastanku 2013. godine su objavljeni rezultati ispitivanja na skoro 1.500 bolesnika. Dokazano je da je preživljavanje bolesnika sa komorbiditetima kao što su cerebrovaskularni insult, srčana insuficijencija i šećerna bolest kraće za 120 dana (176). U našoj prethodnoj analizi je dokazan uticaj kardiovaskularnih komorbiditeta na preživljavanje kako operabilnih tako i inoperabilnih bolesnika u drugom stadijumu NSCLC sa statistički značajnom razlikom,  $p=0.04448$  (166).

Kaplan-Meier kriva pokazuje da između bolesnika koji su primali gemcitabin/cisplatin hemioterapiju i bolesnika koji su primali paclitaxel/carboplatin hemioterapiju postoji statistički značajna razlika u preživljavanju ( $p=0.036$ ) u korist hemioterapije paclitaxel/carboplatin. Cox-ova regresija pokazuje da vrsta hemoterapije utiče na pojavu smrtnog ishoda ( $p=0.038$ ). Hazard ratio za vrstu hemoterapije je 0.583 (0.349–0.971). Bolesnici koji su primali paclitaxel/carboplatin terapiju imaju skoro upola manji rizik od pojave smrtnog ishoda (41.7%). Ne postoji mnogo objavljenih radova koji su upoređivali preživljavanje bolesnika lečenih hemioterapijom gemcitabin/cisplatin naspram hemioterapije paclitaxel/carboplatin. U ispitivanju Kosmidisa i saradnika je dokazano srednje preživljavanje bolesnika u IIIA, IIIB I IV stadijumu koji su lečeni primenom paclitaxel/carboplatin hemioterapije od 10.4 meseci (177). U ispitivanju Comella i saradnika



je dokazano preživljavanje bolesnika u lokalno uznapredovalom i metastatskom NSCLC koji su primali hemioterapiju gemcitabin/cisplatin 10.5 meseci (178). U našem istraživanju srednje preživljavanje bolesnika lečenih hemioterapijom paclitaxel/carboplatin je 11.8 meseci naspram 11.4 kod bolesnika lečenih hemioterapijom gemcitabin/cisplatin. Nešto duže preživljavanje koje smo dobili u našem istraživanju se može objasniti time da su bolesnici sa kraćim preživljavanjem isključeni iz studije zbog potrebe praćenja kardiovaskularne toksičnosti nakon hemioterapije u prvih 9 meseci.

Kaplan-Meier kriva pokazuje da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju ( $p=0.114$ ) u odnosu na patohistološki tip karcinoma, uzimajući u obzir sve bolesnike koji su uključeni u ispitivanje. U ispitivanju Clements i saradnika objavljenom 2010. godine koje je obuhvatilo 2.644 bolesnika sa IIIB I IV stadijumom NSCLC nije ustanovljena statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na patohistološki tip karcinoma bronha (179). Iste rezultate je objavio u svom istraživanju Campobasso sa saradnicima još 1974. godine (180). Međutim, neka istraživanja su dokazala da adenokarcinom bronha ima duže preživljavanje. U istraživanju Koquire-a i saradnika sprovedenom na preko 2.500 bolesnika u IIIB I IV stadijumu NSCLC je dokazano da je srednje preživljavanje najduže kod bolesnika sa adenokarcinomom koji su nepušači-17.9 meseci (181).

U odnosu na pušački status među našim ispitanicima je bilo 186 (68.9%) pušača, 66 (24.4%) bivših pušača i 18 (6.7%) nepušača. Cox-ova regresija je pokazala da godine pušenja ne utiču na pojavu smrtnog ishoda ( $p=0.909$ ). U ispitivanju Koquire-a i saradnika su interesantni podaci da pušenje utiče na lošiju prognozu adenokarcinoma, kod bolesnika sa IIIB I IV stadijumom NSCLC. Srednje preživljavanje ovih bolesnika je bilo 12.8 meseci, naspram 17.9 meseci kod bolesnika sa adenokarcinomom koji su bili nepušači (181). Bhatt i saradnici su u okviru American Society of Clinical Oncology-ASCO sastanka 2013. godine objavili istraživanje u kojem su dokazali da pušački status ne utiče na preživljavanje bolesnika u III I IV stadijumu bolesti (182).

Od ukupnog broja ispitanika bilo je 209 (77.4 %) muškaraca i 61 (22.6%) žena; odnos 3.4:1 u korist muškaraca. Kaplan-Meier kriva pokazuje da između bolesnika muškog pola i bolesnika ženskog pola ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju ( $p=0.146$ ), iako je preživljavanje kod bolesnica duže. U istraživanju Batevik-a i saradnici je dokazan pozitivan uticaj ženskog pola na preživljavanje bolesnika sa nemikocelularnim karcinomom bronha (183). Možemo zaključiti da se rezultati preživljavanja naših bolesnika, kao i faktori koji na njih utiču uglavnom slažu sa dostupnim literaturnim podacima.

Za pojavu kardiotsičnosti u sklopu istraživanja su uzete sledeće pojave:

- a) povećanje vrednosti NT-proBNP ili
- b) povećanje vrednosti troponina T ili
- c) smanjenje vrednosti EF ili

d) neka od kliničkih manifestacija kardiotsičnosti (arterijska hipertenzija, infarkt miokarda, kardijalna dekompenzacija, venski tromboembolizam, poremećaji srčanog ritma).

Ukoliko zbirno posmatramo sve navedene faktore vidimo da se najčešće javilo povećanje vrednosti NT-proBNP (44.85%), potom poremećaji ritma (26.18%), venski tromboembolizam (9.19%), smanjenje istisne frakcije (6.96%), arterijska hipertenzija (6%), atrijalna fibrilacija (2.9%), kardijalna dekompenzacija (1.7%), porast troponina T (1.5%) i akutni infarkt miokarda (0.6%).

Istraživanja o kardiotsičnosti su se do sada uglavnom sprovodila na polju primene hemioterapije karcinoma dojke, s obzirom da se lekovi kod kojih se ispoljila kardiotsičnost (doxorubicin i trastuzumab) najviše koriste upravo u lečenju te maligne bolesti. Međutim, vremenom se interes za kardiotsičnost proširio na sve lekove koji se koriste u medicinskoj onkologiji. U velikom registru koji obuhvata preko 40.000 bolesnica sa karcinomom dojke iz SEER baze podataka, je dokazano da koronarna arterijska bolest, emfizem, dijabetes, arterijska hipertenzija i periferna vaskularna bolest predstavljaju signifikantne faktore rizika za pojavu srčane insuficijencije nakon aplikacije hemioterapije (184).

Wachters i saradnici su ispitivali pojavu kardiotsičnosti kod bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji su lečeni hemioterapijom prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin i epirubicin/gemcitabin. Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 68 bolesnika, sa IIIA, IIIB I IV stadijumom NSCLC, ECOG performans statusa 0-2, sa prosečno 61 godinu starosti, koji su primali navedenu terapiju. U istraživanje su uključeni bolesnici bez i bolesnici sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima. Pojava kardiotsičnosti je evaluirana merenjem istisne frakcije leve komore MUGA skeniranjem, pre kao i 12 nedelja posle hemioterapije. Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin kardiotsičnost u vidu smanjenja EF se javila kod 23% bolesnika ( kod 16% bolesnika od 10%-20% , a kod 7% bolesnika smanjenje EF je bilo veće od 20% od bazičnih vrednosti). U grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju prema

protokolu gemcitabin/epirubicin kardiotoksičnost se javila kod 55% bolesnika (kod 42% bolesnika smanjenje EF je bilo od 10%-20%, a kod 13% bolesnika smanjenje EF je bilo veće od 20% u odnosu na bazične vrednosti). Do većeg smanjenja vrednosti istisne frakcije je došlo kod bolesnika koji su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, kao što je infarkt miokarda, aortna stenoza ili mitralna regurgitacija. U jednom od zaključaka ove studije autori su naglasili da gemcitabin u sklopu polihemioterapijskih protokola može dovesti do supkliničkih oštećenja srca (171). S obzirom na širu definiciju kardiotoksičnosti koju smo mi primenili u našem istraživanju, pridržavajući se preporuka Nacionalnog instituta za karcinom-National Cancer Institute, mi smo dobili širi spektar kardiotoksičnih pojava. Smanjenje istisne frakcije se javilo kod ukupno 50 bolesnika (18.5%).

Hardy i saradnici su 2010. godine objavili rezultate velikog istraživanja koje je obuhvatilo preko 34.000 bolesnika sa NSCLC stadijuma I-IV koji u vreme postavljanja dijagnoze maligne bolesti nisu imali prethodne kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su bili podeljeni u tri grupe; bolesnike koji su dobijali samo hemioterapiju, bolesnike koji su dobijali samo radioterapiju i bolesnike koji su lečeni hemioradioterapijom. Nama je posebno interesantna grupa bolesnika (9.4%) koja je primala samo hemioterapiju, s obzirom da su bolesnici praćeni u toku 12 meseci, što je bio dizajn i našeg ispitivanja. U toku tih 12 meseci bolesnici nisu dobijali nikakav drugi vid terapije, što je omogućilo adekvatno praćenje poremećaja kardiovaskularnog aparata. Ishemijska bolesti srca i srčana insuficijencija su bili najčešći kardiovaskularni poremećaji koji su se javili u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju (185).

U našem istraživanju pojava kardiotoksičnosti raste tokom primene hemioterapije, svoj vrhunac dostiže upravo na poslednjem hemioterapijskom ciklusu, da bi nakon toga došlo do njenog pada. Ovaj rezultat može da nam ukaže na značaj kumulativnog efekta hemioterapije, kao i delimičnu reverzibilnost kardiološkog oštećenja. Sprovedena su brojna istraživanja na polju kumulativnog efekta kardiotoksičnosti, posebno antraciklinskih derivata. Gharib i saradnici u svom radu koji se odnosu na aktuelnu praksu i profilaksu kardiotoksičnosti naglašavaju da su faktori rizika za pojavu hronične progresivne kardiotoksičnosti kumulativna doza, brzina administracije, ženski pol, mlađa i starija životna dob jednako, te prethodne kardiovaskularne bolesti (srčana slabost i arterijska hipertenzija) i zračna terapija medijastinuma (186).

Posmatrali smo učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u odnosu na prisustvo

kardiovaskularnih komorbiditeta i ustanovili da se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena (po hemioterapijskim ciklusima i kontrolnim pregledima statistička značajnost je bila  $p=0.792$ ,  $p=0.796$ ,  $p=0.434$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.792$ ,  $p=0.584$  i  $p=0.542$ , respektivno). Kardiotoksičnost se češće javila kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin, ali nije ustanovljena statistička značajnost (po hemioterapijskim ciklusima i kontrolnim pregledima statistička značajnost je bila  $p=0.313$ ,  $p=0.222$ ,  $p=0.371$ ,  $p=0.347$ ,  $p=0.278$ ,  $p=1.000$  i  $p=0.718$ , respektivno). U istraživanju Wacheters-a i saradnika koji su ispitali pojavu kardiotoksičnosti kod bolesnika sa uznapredovalim i metastatskim NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolima gemcitabin/cisplatin i epirubicin/gemcitabin ustanovljena je češća pojava kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti kao što su je infarkt miokarda, aortna stenoza ili mitralna regurgitacija, ali takođe bez statističke značajnosti,  $p=0.265$  (171).

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali je statistički značajna razlika ustanovljena na prvom kontrolnom pregledu (mesec dana nakon završetka hemioterapije  $p=0.037$ ). Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistički značajna razlika nije utvrđena (statistička značajnost u toku hemioterapijskih ciklusa i kontrolnih pregleda je bila  $p=0.228$ ,  $p=0.371$ ,  $p=0.390$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.129$ ,  $p=0.488$  i  $p=0.448$  respektivno). U svom radu Rowinski i saradnici naglašavaju da u toku aplikacije paclitaxela, bez obzira da li se radi o monoterapiji ili polihemioterapiji, može doći do različitih reakcija u vidu bradikardije, tahikardije, AV blokova i ishemijskih pojava (187). Prema izveštaju Agencije za hranu i lekove (FDA-Food and Drug Administration) iz maja 2014.godine od 21.486 bolesnika koji su imali nuspojave prilikom primene paclitaxela 26 bolesnika (0.12%) je imalo kardiotoksičnost. Taj broj predstavlja 0.55% od svih bolesnika koji su imali kardiotoksičnost uopšte (188).

U našem istraživanju, kada smo zbirno posmatrali sve bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, ali je statistička značajnost ustanovljena samo pri prvom kontrolnom pregledu, mesec dana nakon aplikacije hemioterapije ( $p=0.022$ ). U studiji Gianni i saradnika povećan rizik za pojavu

srčane insuficijencije kao posledice primene paclitaxela su imali bolesnici sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima i radioterapijom grudnog koša (189). U našem istraživanju nismo imali bolesnike koji su lečeni primenom radioterapije, ali to može biti značajno za nastavak istraživanja.

U okviru ispitivanja je bilo 30 bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije prema protokolu docetaxel/cisplatin, sa i bez kardiovaskularnih komorbiditeta. Učestalost kardiotoksičnosti je bila veća kod bolesnika sa kardiovaskularnim komorbiditetima, ali je statistički značajna razlika ispoljena samo prilikom četvrtog ciklusa hemioterapije,  $p=0.028$ , što ukazuje na kumulativni efekat lekova.

Docetaxel može uzrokovati sinusnu bradikardiju i tahikardiju, AV blokove, ventrikularne poremećaje ritma, a cisplatin ishemijske promene, aritmije, blok leve grane Hisovog snopa. Njihovi zajednički kardiotoksični efekti su najčešće poremećaji električne osovine srca (190). Palma sa saradnicima je 2002. godine opisao slučaj bolesnice koja je imala atrijalnu fibrilaciju u toku primene docetaxela, sa naglaskom na to da je procenat kardiotoksičnosti docetaxela u kontrolisanim ispitivanjima nizak (191). Prema izveštaju Agencije za hranu i lekove (FDA-Food and Drug Administration) iz maja 2014. godine u odnosu na ukupan broj bolesnika koji je primao cisplatin, arterijska hipertenzija se javila kod 1.56% slučajeva pretežno kod bolesnika sa NSCLC koji su primali kombinovanu hemioterapiju. Kardiomiopatija se javila kod 0.22% bolesnika, venski tromboembolizam kod 0.19% bolesnika, infarkt miokarda kod 0.02%, atrijalna fibrilacija kod 1.64%, i ventrikularni poremećaji ritma kod 0.03% bolesnika. Prema istim izvorima podataka koji se ažuriraju gotovo svakodnevno arterijska hipertenzija se javila kod 2.75% bolesnika koji su primali docetaxel, najviše kod bolesnica sa karcinomom dojke. Venski tromboembolizam se javio kod 0.06% od svih bolesnika koji su primali docetaxel, infarkt miokarda kod 0.86% bolesnika, atrijalna fibrilacija kod 1.49%, ventrikularna aritmija kod 0.68% bolesnika i kardiomiopatija kod 0.82% pretežno bolesnica sa karcinomom dojke unutar 6 meseci od primene (188).

Učestalost kardiotoksičnosti smo posmatrali u odnosu na to da li su bolesnici primali hemioterapiju prve (prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) ili druge linije (prema protokolu docetaxel/cisplatin). Statistički značajno češća kardiotoksičnost u toku hemioterapije druge linije u odnosu na hemioterapiju prve linije se javila u toku prvog ciklusa hemioterapije ( $p=0.049$ ).

Ukoliko izdvojeno posmatramo bolesnike sa prethodnim kardiovaskularnim komorbiditetima kardiotsičnost se statistički češće javila nakon četvrtog ciklusa terapije kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti. Statistička značajnost pojave kardiotsičnosti druge linije hemioterapije u odnosu na prvu liniju hemioterapije je bila  $p=0.020$ . Istraživanja koja su se bavila uticajem prethodne hemioterapije na pojavu kardiotsičnosti se uglavnom odnose na primenu trastuzumaba u karcinomu dojke. Prema podacima ACC/AHA kao i vodiču ESMO jedan od faktora visokog rizika za pojavu srčane slabosti je prethodna kardiotsična terapija (124, 192). Naši rezultati koji ukazuju da se kardiotsičnost češće javlja u toku primene hemioterapije druge linije se uklapaju u navedene literaturne podatke.

Jedan od bitnih elemenata istraživanja je i ispitivanje uticaja pojave kardiotsičnosti na preživljavanje bolesnika sa uznapredovalim i metastatskim NSCLC. Rezultati do kojih smo došli ukazuju na to da bolesnici koji su imali pojavu kardiotsičnosti u toku prvog ( $p=0.004$ ) drugog ( $p=0.020$ ), četvrtog ( $p=0.030$ ) ciklusa hemioterapije, na drugom ( $p=0.051$ ) i trećem kontrolnom pregledu ( $p<0.0005$ ) imaju statistički kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike bez pojave kardiotsičnosti. Cox-ovom multivarijantnom regresijom (proportional hazards regression) smo analizirali uticaj više varijabli na preživljavanje, odnosno način na koji faktori rizika zajedno utiču na pojavu konačnog ishoda. S sklopu početne analize smo obuhvatili sve pojave kardiotsičnosti od prvog ciklusa hemioterapije do poslednje kontrole da bi ustanovili kakav je njihov istovremeni uticaj na pojavu konačnog ishoda (smrt). Cox-ova multivarijantna regresija je pokazala da kardiotsičnost nakon treće kontrole utiče na preživljavanje ( $p=0.004$ ). Hazard ratio za kardiotsičnost nakon treće kontrole je 2.186 (1.276–3.746), odnosno bolesnici koji su imali kardiotsičnost nakon treće kontrole imaju za 2 puta veći rizik od pojave lošeg ishoda (smrt). U našem istraživanju smo krenuli od pretpostavke da preživljavanje bolesnika sa NSCLC može biti kraće zbog pojave kardiovaskularnih komplikacija hemioterapije nezavisno od same maligne bolesti. Dosadašnja ispitivanja su se uglavnom bavila detekcijom i lečenjem kardiotsičnosti, a manje ukupnim preživljavanjem bolesnika sa ovom komplikacijom hemioterapije.

Bolesnici sa malignim bolestima koji razviju kardiološke komplikacije hemioterapije zahtevaju dijagnostički i terapijski pristup kao i svi ostali bolesnici sa poremećajima kardiovaskularnog sistema. Upravo zbog ovoga, multidisciplinarni pristup je i u području kardioonkologije postao univerzalni pristup malignom bolesniku sa najboljim rezultatima. Uspostavljanje ravnoteže između efektivnosti hemioterapije i rizika od oštećenja

kardiovaskularnog sistema zahteva blisku saradnju onkologa i kardiologa, sa ciljem kreiranja individualne terapije za svakog bolesnika.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Preživljavanje bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su imali pojavu kardiotsičnosti tokom hemioterapije prve i druge linije je kraće u odnosu na bolesnike bez pojave kardiotsičnosti.
2. Kardiotsičnost kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena.
3. Kardiotsičnost kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu paclitaxel/carboplatin se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, a statistička značajnost utvrđena prilikom prvog kontrolnog pregledu kod bolesnika u III stadijumu ( $p=0.037$ ).
4. Kod bolesnika u III i IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolima gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin kardiotsičnost se češće javila ukoliko su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, a statistička značajnost je ustanovljena prilikom prvog kontrolnog pregleda ( $p=0.022$ ).
5. Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju druge linije kardiotsičnost se statistički značajno češće javila u toku prvog ciklusa hemioterapije ( $p=0.049$ ) u odnosu na bolesnike koji su primali hemioterapiju prve linije.



6. Kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti u toku druge linije hemioterapije kardiotoxicnost se statistički značajno češće javila u odnosu na prvu liniju hemioterapije u toku četvrtog ciklusa hemioterapije ( $p=0.020$ ).

## 7. PRILOZI

### Prilog 1. TNM klasifikacija karcinoma bronha (69)

Tabela 1. T komponenta klasifikacije karcinoma bronha

Tx	Primarni tumor nije utvrđen ili je pozitivan nalaz malignih ćelija u sputumu ili ispirku bronhija, bez vizualizacije radiološkim tehnikama i bronhoskopijom
T0	Primarni tumor nije evidentan
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Tumor 3 cm ili manji u najvećem dijametri, okružen plućnim tkivom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopski vidljive invazije proksimalno od lobarnih bronha  T1a tumor $\leq 2,0$ cm u najvećem dijametri T1b tumor $>2$ cm i $\leq 3$ cm u najvećem dijametri
T2	Tumor veći od 3 cm, ali manji od 7 cm, ili tumor koji zahvata glavni bronh na udaljenosti od 2 cm ili većoj od karine traheje, zahvata visceralnu pleuru, udružen je sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi na hilarnu regiju, ali ne zahvata cela pluća  T2a tumor $> 3$ cm i $\leq 5$ cm T2b tumor $> 5$ cm i $\leq 7$ cm
T3	Tumor veći od 7 cm ili direktno zahvatanje: zida grudnog koša (uključujući i tumor gornjeg sulkusa), dijafragme, freničnog nerva, medijastinalne pleure, parijetalnog perikarda; ili tumor u glavnom bronhu na manje od 2 cm distalno od karine traheje bez zahvatanja karine; ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom celih pluća ili odvojen(i) tumorski nodus(i) u istom režnju kao i primarni tumor
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvata: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, rekurentni nerv, jednjak, kičmene pršljenove i karinu traheje; odvojeni nodusi u različitiom režnju istog pluća kao primarni tumor

Tabela 2. N komponenta klasifikacije karcinoma bronha

Nx	Regionalne limfne žlezde nisu određivane
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u ipsilateralnim, peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim žlezdama kao i intrapulmonalnim limfnim žlezdama uključujući direktno zahvatanje rastom
N2	Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnom limfnom čvoru
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim; u ipsilateralnim i/ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

Tabela 3. M komponenta klasifikacije karcinoma bronha

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

## Prilog 2. Klasifikacija tumora pluća Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) (55)

EPITELNI TUMORI
<u>Benigni tumori</u>
Papilomi Skvamozni papilom Žlezdani papilom Mešoviti žlezdani i skvamozni papilom  Adenomi Alveolarni adenom Papilarni adenom Adenomi tipa pljuvačnih žlezda Mucinozni cistadenom  Preinvazivne lezije Skvamozna displazija Atipična adenomatozna hiperplazija Difuzna idiopatska pulmonalna hiperplazija neuroendokrinih ćelija
<u>Maligni tumori</u>
Skvamozni karcinom Papilarni Svetloćelijski Sitnoćelijski Bazaloidni  Mikrocelularni karcinom Kombinovani mikrocelularni karcinom  Adenokarcinom Acinarni Papilarni Bronhioloalveolarni (nemucinozni, mucinozni i mešoviti) Solidni adenokarcinom sa produkcijom sluzi Adenokarcinom - mešoviti  Makrocelularni karcinom Neuroendokrini karcinom krupnih ćelija Bazaloidni karcinom Limfoepiteliomu - sličan karcinom Karcinom svetlih ćelija Karcinom krupnih ćelija sa rabdoidnim fenotipom  Adenoskvamozni karcinom Sarkomatoidni karcinom Karcinom sa vretenastim ćelijama Gigantocelularni karcinom Pleomorfni karcinom Karcinosarkom Plućni blastom

<p>Karcinoid tumor  Tipični karcinoid  Atipični karcinoid</p> <p>Karcinomi tipa pljuvačnih žlezda  Mukoepidermoidni karcinom  Adenoid cistični karcinom  Epitelni - mioepitelni karcinom</p> <p>Neklasifikovani karcinomi</p>
<b>MEZENHIMALNI TUMORI</b>
<p>Epiteloidni hemangioendoteliom  Angiosarkomi  Pleuropulmonalni blastom  Hondrom  Kongenitalni peribronhijalni miofibroblastni tumor  Difuzna pulmonalna limfangiomatoza  Inflamatorni miofibroblastni tumor  Limfangiolejomimotoza  Sinovijalni sarkom  Sarkom plućne arterije  Sarkom plućne vene</p>
<b>REĐI TUMORI</b>
<p>Hamartom  Sklerozirajući hemangiom  Tumor svetlih ćelija  Germinativni tumori (teratom, ostali)  Intrapulmonalni timom  Maligni melanom  Drugi</p>
<b>LIMFOPROLIFERATIVNE BOLESTI</b>
<p>Difuzni krupoćelijski B limfom  B ćelijski limfomi marginalne zone MALT porekla  Limfomatoidna granulomatoza  Langerhans ćelijska histiocitoza</p>
<b>METASTATSKI TUMORI</b>
<b>NEKLASIFIKOVANI TUMORI</b>
<b>TUMORIMA SLIČNE LEZIJE</b>
<p>Tumorlet  Multipli meningoepitelijalni čvorovi  Lokalizovana organizovana pneumonija  Amiloidni tumor  Hijalinizovani granulom  Limfangiolejomimotoza  Mikronodularna hiperplazija pneumocita  Endometrioza  Bronhijalni inflamatorni polip  Drugi</p>

**Prilog 3. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) skala kardioloških toksičnosti (91)**

	<b>Gradusi toksičnosti</b>				
	1	2	3	4	5
Akutni koronarni sindrom		simptomatska, progresivna angina pektoris; srčani enzimi normalni; hemodinam. stabilan	simptomatska nestabilna angina pektoris i / ili akutni infarkt miokarda, srčani enzimi povišeni, hemodinam. stabilan	simptomatska anestabilna angina pektoris i / ili akutni infarkt miokarda, srčani enzimi povišeni, hemodinam. nestabilan	smrt
Atrijalna fibrilacija	asimptomatska, intervencija nije indikovana	neurgentna, intervencija indikovana	simptomatska nepotpuno medicinski kontrolisana, ili kontrolisana sa pacemakerom ili ablacijom	posledice opasne po život potrebna hitna intervencija	smrt
Kardijalna dekompenzacija	asimptomatska sa labor. [B-NP] ili imiging abnormalnostima	simptomi sa blagim do umerenim smanjenjem aktivnosti	teška sa simptomima u miru ili sa minimalnim aktivnostima, intervencija indikovana	posledece opasne po život, hitna intervencija potrebna (kont. IV terapija ili hemodinam. podrška)	smrt
Arterijska hipertenzija	prehipertenzija (sistolni pritisak 120 -139 mm Hg ili dijastolni pritisak 80-89 mm Hg)	Faza 1 (sistolni pritisak 140 -159 mm Hg ili dijastolni pritisak 90-99 mm Hg); medicinska intervencija potrebna	Faza 2 (sistolni pritisak $\geq$ 160 mm Hg ili dijastolni pritisak $\geq$ 100 mm Hg); medicinska intervencija potrebna	posledice opasne po život maligna hipertenzija, prolazni ili trajni neurološki deficit, hipertenz. krize, hitna intervencija neophodna	smrt

Venski tromboembolizam	venska tromboza (površna tromboza)	venska tromboza (nekomplik. tromboza dubokih vena), medicinska intervencija potrebna	tromboza (nekomplik. embolija pluća-venski tromb, muralni trombi srca-arterijski tromb), medicinska intervencija potrebna	posledice opasne po život (plućna embolija, cerebrovask. događaji, arterijska insuf. hemod. ili neurološka nestabilnost) hitna intervencija neophodna	smrt
Infarkt miokarda		asimptom. srčani enzimi minimalno povišeni i nema EKG promena	teški simptomi, srčani enzimi povišeni; hemodinam. stabilan, EKG promene prisutne	posledice opasne po život hemodinam. nestabilan	smrt
Bradikardija i srčani blokovi		indikovana neurgentna intervencija	simptom. i nepotpuno medicinski kontrolisana, ili kontrolisano sa pacemaker-om	posledice opasne po život, hitno intervencija neophodna	smrt
Smanjenje istisne frakcije		EF 40-50%, ili smanjenje za 10-19% od osnovne	EF 20-39% ili smanjenje za više od 20% od osnovne	EF ispod 20%	

Gradus 1 – lak poremećaj, Gradus 2 – srednje težak poremećaj, Gradus 3 – težak poremećaj, Gradus 4 – životno ugrožavajući poremećaj, Gradus 5 – smrt uzrokovana neželjenim efektom

## Prilog 4. Upitnik o kvalitetu života, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC, QLQ-30 (158)

SERBIAN



### EORTC QLQ - LC13

Pacijenti se povremeno žale da imaju dole pomenute simptome ili probleme. Molimo Vas da označite koliko ste jako osećali ove simptome ili probleme u toku poslednje nedelje. Molimo Vas da zaokružite odgovor koji se u najvećoj meri odnosi na Vas.

<b>Tokom prošle nedelje :</b>		<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Mnogo</b>
31.	Koliko ste kašljali?	1	2	3	4
32.	Da li ste iskašljavali krv?	1	2	3	4
33.	Da li ste ostajali bez daha dok se odmarate?	1	2	3	4
34.	Da li ste ostajali bez daha dok hodate?	1	2	3	4
35.	Da li ste ostajali bez daha kada se penjete uz stepenice?	1	2	3	4
36.	Da li ste osećali da vas peku usta ili jezik?	1	2	3	4
37.	Da li ste imali probleme prilikom gutanja?	1	2	3	4
38.	Da li ste osećali da vas peckaju šake ili stopala?	1	2	3	4
39.	Da li gubite kosu?	1	2	3	4
40.	Da li ste osećali bol u grudima?	1	2	3	4
41.	Da li ste osećali bol u ruci ili ramenu?	1	2	3	4
42.	Da li ste osećali bol u drugim delovima tela?	1	2	3	4
	Ako ste osećali bolove, upišite u kojim delovima tela _____				
43.	Da li ste uzimali neki od lekova protiv bolova?				
<b>1</b>	<b>Ne</b>	<b>2</b>	<b>Da</b>		
	Ukoliko ste uzimali, koliko vam je lek pomogao?	1	2	3	4



**Prilog 5. Definicija objektivnog odgovora solidnih tumora na terapiju (159)**

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

**Prilog 6. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2011. Non-Small cell Lung Cancer (24)**

paclitaxel 1. dan 200 mg/m <sup>2</sup> , i carboplatin AUC 6, 1dan	protokol se ponavlja na tri nedelje
gemcitabin 1000mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan, i cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan	protokol se ponavlja na tri nedelje
docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> 1. dan, i cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> 1.dan	protokol se ponavlja na tri nedelje

## 8. LISTA SKRAĆENICA

AAH -Atipična adenomatozna hiperplazija  
ACCP -American College of Chest Physicians  
ACE- Angiotenzin-konvertirajući enzim  
AIS -Adenokarcinom in situ  
ALK - Anaplastic lymphoma kinase (kinaza anaplastičnog limfoma)  
AKT- v-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene  
AS – Aritmetička sredina  
BSC-Best supportive care (nabolja moguća nega)  
BNP-Brain natriuretic peptide (moždani natriuretski peptid)  
CDC42-Cell division cycle 42  
CT -Kompjuterizovana tomografija  
CTCAE-Common Terminology Criteria for Adverse Events  
EBUS-Endobronhijalni ultrazvuk  
ECOG -Eastern Cooperative Oncology Group  
EGFR – Epidermal growth factor receptor (receptor epidermalnog faktora rasta)  
EHO-Ehokardiografija  
EKG-Elektrokardiografija  
EML4 -Echinoderm microtubule-associated protein-like 4  
EUS- Endoezofagealni ultrazvuk  
5-FU-5-fluorouracil  
HER2 -Human epidermal growth factor receptor 2  
IGF-1–Insulin like growth factor 1 (receptor insulinu sličnog faktora rasta tip 1)  
KRAS -Kirsten RAS (Rat sarcoma)  
LKB1- Liver kinase B1  
LPA-Predominantno lepidični adenokarcinom  
LVEF-Left ventricular ejection fraction (istisna frakcija leve komore)  
MET -Mesenchymal-epithelial transition  
MIA-Minimalno invazivni adenokarcinom  
mTOR -Mammalian target of rapamycin  
NCCN-National Comprehensive Cancer Network  
NCI-National Cancer Institute  
NYHA-New York Heart Association Functional Classification  
NSCLC –Non-small cell lung cancer (nemikrocelularni karcinom bronha)  
PA- posteroanteriorni  
PET-CT -Positron emission tomography-computerised tomography  
PI3K -Fosfatidil inozitol 3 kinaza  
Pro-BNP- prohormon moždanog natriuretskog peptide  
RAS - Rat sarcoma-sarkom pacova  
TKI – Tirozin kinaza inhibitori  
TNM -Tumor-node-metastasis  
SD – Standardna devijacija  
SE – Standardna greška  
SEER- Surveillance, Epidemiology and End Results  
VEGF -Vascular endothelial growth factor (vaskularni endotelni faktor rasta)  
WHO-World Health Organization (Svetska zdravstvena organizacija)  
VTE-Venski tromboembolizam

## 9. LITERATURA

1. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, Marks LB, Giaccone G. Non–Small Cell Lung Cancer. In DeVita VT, Lawrence RS, Rosenberg SA editors. eds Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia. Pa: Lippincott, Williams & Wilkins 2011;799–847.
2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61: 69–90.
3. Incidencija i mortalitet od karcinoma u Centralnoj Srbiji 2011. Institut za javno zdravlje Srbije “ Dr Milan Jovanović Batut”. Beograd, 2013.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from <http://globocan.iarc.fr> Accessed august 2013.
5. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012 Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 , Section of Cancer Information (Accessed 14/4/2014)
6. Registar za karcinom bronha, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica
7. Glynn T, Seffrin JR, Brawley OW, Grey N, Ross H. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. CA Cancer J Clin 2010;60(1):50.
8. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. Carcinogenesis 2010;31(1):100.
9. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol 2007;25(5):472.
10. Sexton K, Balharry D, BeruBe KA. Genomic biomarkers of pulmonary exposure to tobacco smoke components. Pharmacogenet Genomics 2008;18(10):853.
11. Siwicky MD, Petrik JJ, Moorehead RA. The function of IGF-IR in NNK-mediated lung tumorigenesis. Lung Cancer 2011;71(1):11-8.
12. Đorđević MV, Stellman SD, Zang E. Doses of nicotine and lung carcinogens delivered to cigarette smokers. J Natl Cancer Inst 2000;92(2):106.
13. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. BMJ 2004;328(7431):72.
14. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. J Natl Cancer Inst 2004;96(2):99.
15. Samet JM, Vila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res 2009;15(18):5626.
16. Hemminki K, Li X. Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: evidence for recessive inheritance. Exp Lung Res 2005;31(2):205.
17. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer 2005;93(7):825.
18. Landi S, Gemignani F, Canzian F, et al. DNA repair and cell cycle control genes and the risk of young-onset lung cancer. Cancer Res 2006;66(22):11062.

19. Larsen JE, Colosimo ML, Yang IA, Bowman R, Zimmerman PV, Fong KM. Risk of non- small cell lung cancer and the cytochrome P4501A1 Ile462Val polymorphism. *Cancer Causes Control* 2005;16(5):579.
20. Jang JS, Lee SJ, Choi JE, et al. Methyl-CpG binding domain 1 gene polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2474.
21. Eldridge L, Environmental Causes of Lung Cancer, Updated September 25,2012, About.com Lung cancer, Assesed april 2014.
22. Paris C, Clement-Duchene C, Vignaud JM, et al. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer* 2010;68(2):146.
23. Lacasse Y, Martin S, Gagne D, Lakhil L. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20(6):925.
24. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer (Version 2.2012). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bone.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf) Accessed February 6, 2012.
25. Ke Q, Davidson T, Chen H, Kluz T, Costa M. Alterations of histone modifications and transgene silencing by nickel chloride. *Carcinogenesis* 2006;27(7):1481.
26. Smith AH, Ercumen A, Yuan Y, Steinmaus CM. Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19(4):343.
27. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(12):920.
28. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse;Karcinom pluća.Beograd 2012.
29. Environmental Protection Agency (EPA). Web site: [www.epa.gov](http://www.epa.gov). Assesed june 2014.
30. Bikit I, Slivka J, Vesković M, Žikić-Todorović N, Varga E, Ćurčić S i sar. Izveštaj o monitoringu koncentracije radona u zatvorenim prostorijama na teritoriji Vojvodine. Katedra za nuklearnu fiziku Departman za fiziku Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, novembar 2003.
31. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 2008;19(5):702.
32. Reungwetwattana T, Dy GK. Targeted therapies in development for non-small cell lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:22.
33. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-81.
34. Janku F et al. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer—is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(7):401-14.
35. Ishikawa Y, Matsubara O. *Molecular Biology and Pathology of Lung Cancer: Genotype–Morphology Correlation Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine*, 2013. Lippincott Williams and Wilkins
36. Blanco R, Iwakawa R, Tang M, et al. A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat* 2009;30:1199-206.
37. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-33.
38. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM. et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-74.

39. Chong CR et al The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer, *Nature Medicine* 2013;19:1389–400.
40. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non- small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26:2442-9.
41. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEKERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett* 2009; 283:125-34.
42. Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002;62:6997-7000.
43. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:187-98.
44. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4- ALK fusion gene in nonsmall-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
45. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK\_ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:2259-67.
46. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:13-7.
47. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.
48. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:1667-74.
49. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:915-25.
50. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
51. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Annu Rev Biochem* 2006;75:137-63.
52. Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 2007;26:5911-8.
53. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009; 30:586-623
54. Glubb DM, Cerri E, Giese A, Zhang W, Mirza O, Thompson EE. Novel Functional Germline Variants in the VEGF Receptor 2 Gene and Their Effect on Gene Expression and Microvessel Density in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(16):5257-67.
55. 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.
56. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Yet al. International Aassociation 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.
57. Travis WD, Brambilla E, and Riely GJ, New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials, *J Clin Oncol* 2013;31(8):992-1001.
58. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:149–60.
59. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer (Version 2.2014). <http://www.nccn.org/professionals/physician> Accessed May 5, 2014.

60. 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;5:649-55.
61. Rivera MP, Mehta AC and Wahidi MM, Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 2013;143(5):142S-165S
62. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* 2010;394(20):2296–7.
63. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(2):294–9.
64. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission Tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. *JNCI* 2007;99(23):1753–67.
65. Plekker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Different techniques of bronchoscopy. *Eur Respir Mon*, 2010;48:1–17.
66. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non- small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90(2):427–34.
67. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H, et al. Combined videothoroscopic and Videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(2):343–7.
68. Smulders SA, Smeenk FWJM, Janssen-Heijnen MLG, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005;47:243–51.
69. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? *J Thorac Oncol* 2009;4(6):671–3.
70. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat M-C, Daurès J-P and Pujol JL. for the oncoLR health network A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index, *British Journal of Cancer* 2005;93:1098-105.
71. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, Lantuejoul S, Fournieret P, Brambilla E, Brambilla C and Brichon P Y , Comorbidities and Charlson score in resected stage I non small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2005;26(3):480-6.
72. Kozower DB et al. Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013;143(5):369–9.
73. Howingto JA, Blum MG Chang AC . Balekian AA and . Murthy SC, Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013;143(5):278–313.
74. Vansteenkiste J, Ruyscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S et al Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(6):89-98.
75. Sečen N Palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Savremeni stavovi u respiratornoj medicini. Seminar za Jugoistočnu Evropu. European Respiratory Society, Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet, Beograd,11-13. novembra 2004 31-32.

76. Rapp E, Pater JL, Wilan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988;6(4):633.
77. Stewart LA, Pignon JP: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated individual patient data from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899–909.
78. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced NSCLC: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617–25.
79. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
80. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al; on behalf of the Spanish Lung Cancer Group in collaboration with the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and the Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
81. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123.
82. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
83. 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;355:2542–50.
84. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an openlabel randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–31.
85. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):abstract 7514.
86. Yang C, Shih J, Su W, et al. A phase II study of BIBF 2992, in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung2). *J Clin Oncol* 2010;28(15):abstract 7521. Available at: [www.asco.org](http://www.asco.org). Accessed: October 11, 2011.
87. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *CHEST* 2013;143(5):314–40.
88. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA et al, Treatment of Stage IV Non- small Cell Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013; 143(5):341–68.
89. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):56-64.
90. Tipton JM. Side effects of chemotherapy and molecular targeted therapy in Skeel RT et al. *Handbook of Cancer Chemotherapy*, Philadelphia. Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011;543-63.
91. Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE. Version 4.03.2010.

92. Skeel RT. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy. in Skeel RT et al. Handbook of Cancer Chemotherapy, Philadelphia. Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011;1-15.
93. Freter CE et al. Principles of chemotherapy in Perry MC. The Chemotherapy Source book 4th edition. Philadelphia. Pa: Lippincott, Williams & Wilkins 2008;30-6.
94. Sheppard RJ, Berger, J and Sebag IA, Cardiotoxicity of Cancer Therapeutics: Current Issues in Screening, Prevention and Therapy. *Cardiotoxicity of Cancer Therapeutics, Front Pharmacol* 2013;4:19.
95. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, and Noonan DG. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention, *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14–25.
96. Yeh E, Onco-Cadiology: The Time Has Come, *Texas Heart Institute Journal, A Special Section* 2011;38(3):246-7.
97. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215-21.
98. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130(5):688-95.
99. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263-302.
100. Kovčič V. Kardiotoksičnost citotoksičnih lekova. 6. Konferencija Udruženja medikalnih onkologa Srbije, Beograd 26.-27. Maj 2012.
101. Plana J. Et al. Chemotherapy and the Heart. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:409-15
102. Khakoo AY et al. Cardiotoxicity due to Cancer Therapy. *Tex Heart Inst J* 2011; 38(3): 253–6.
103. Jensen BC, McLeod HL. Pharmacogenomics as a Risk Mitigation Strategy for Chemotherapeutic Cardiotoxicity. *Pharmacogenomics* 2013;14(2):205-13.
104. Beauclair S, Formento P, Fischel JL, et al. Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2007;18(8):1335–41.
105. Rashid T, Hasan I. Cardiotoxicity of Non Cardiovascular Drugs: A Mechanistic Point of View. *Birdem Medical Journal* 2013;3(1):35-43.
106. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer Genetics and the Cardiotoxicity of the Therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):267-74.
107. AHA The American Heart Association, Available at: <http://www.heart.org/HEARTORG/> (updates 2011, Date last accessed 01.maj,2014)
108. Yusuf SW, Ilias-Khan NA and Durand JB. Chemotherapy-induced cardiomyopathy, *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2011;9(2):231–43.
109. Nešković N. Srčana insuficijencija u onkoloških bolesnika. 6. Konferencija Udruženja medikalnih onkologa Srbije, Beograd 26.-27. Maj 2012
110. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije Beograd jul 2012.
111. Obradović S et al. Uticaj intrakoronarne primene mononuklearnih ćelija poreklom iz koštane srži na ishod velikog infarkta miokarda: veličina inicijalne nekroze je ključ. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(12):998–1004.
112. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Sep-Oct;53(2):121-9.
113. Matunović R, et al. Natriuretski peptidi u kliničkoj praksi. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(2):147-53.



114. Klinge R, Hystad M, Kjekshus J, Karlberg BE, Djoseland O, Aakvaag A et al. An experimental study of cardiac natriuretic peptides as markers of development of congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(8):683-91.
115. Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis* 2003;5(3):215-23.
116. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3):161-7.
117. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51(8):1405-10.
118. Wu AH, Lu QA, Todd J, Moecks J, Wians F. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009;55:52-8.
119. Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, Psaty BM, Kuller LH, Crowley PM, Cruise RG, Theroux S. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1995;5(4):278-85.
120. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109(22):2749-54.
121. Yeh E et al, Cardiovascular Complications of Cancer Therapy, Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *Journal of The American College of Cardiology*, 2009; 53:2231-47.
122. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
123. Kalay N, Basar E. Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclines-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
124. Curigliano G, Cardinal D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M. T et al, Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2012;23(7):155-66.
125. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies *Br J Haematol* 2005;131:561-78.
126. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fosser V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy *Bone Marrow Transplant* 2005;35:323-34.
127. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics *Circulation* 2008;118:84-95.
128. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
129. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy *Oncology* 1996;53:461-70.
130. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction *J Intern Med* 2002;251:228-34.
131. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200:159-68.

132. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil Pharmacotherapy 1997;17:729-36.
133. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol J Clin Oncol 1991;9:1704-12.
134. Arbuck SG et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. J Natl Cancer Inst Monogr 1993;117-30.
135. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer N Engl J Med 2007;357:1695-704.
136. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab J Natl Cancer Inst 2007;99:1232-9.
137. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group J Clin Oncol 2007;25:1960-6.
138. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study J Cancer Res Clin Oncol 2008;134:75-82.
139. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer Br J Cancer 2007;96:1788-95.
140. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes Cancer 2007;109:621-7.
141. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2008;9(2):117-23.
142. FBurstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, Lehman M, Adams BJ, Bello CL, DePrimo SE, Baum CM, Miller KD. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2008;26(11):1810-6.
143. FDA at: <http://www.fda.gov/medwatch/> or 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).
144. James PA et al, 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) . JAMA 2014;311(5):507-20.
145. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab Anticancer Res 2007;27:3465-3470.
146. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients Curr Probl Cardiol 2008;33:163-96.
147. Mandala M , Falanga A and Roila F, Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011;22(6):85-92.
148. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy J Urol 1998;160:2021-4.
149. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:307-15.
150. Kahn S et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141(2):195-226.

151. Fahdi, IE. Et al., et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol* 2004;93:1052–5.
152. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval *J Clin Oncol* 2007;25:3362-71.
153. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract* 2005:4–7.
154. Lainscak M, Dagnes N, Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT . Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? *Int J Cardiol* 2008;128(3):311-5.
155. Van der Hoof CS, Heeringa J, Van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH . Drug- induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2117-24.
156. Guzzetti S, Costantino G, Fundaro C . Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation* 2002;106(9):40.
157. Farmakis D, Parissis J, Filippatos, G. Insights Into Onco-Cardiology : Atrial Fibrillation in Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(10):945–53.
158. EORTC, European Organisation for Research into Quality of life. Study Group on Quality of life. Available from. <http://groups.eortc.be/qol/links.htm> (updates 2011, Date last accessed 20 oct.2011)
159. Miller AB. Definition of Objectice Response in Solid Tumors-WHO Criteria. *Cancer* 1981;47:207.
160. SEER Cancer Statistics Factsheets: Lung and Bronchus Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> Last date accessed 6.may 2014
161. Lung cancer incidence statistics. Cancer Research UK, section updated 20/03/149, Last date accessed 6.may 2014
162. Sečen N. Prognostički faktori u planiranju tretmana bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha, Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1997.g.
163. Budišin E., Uticaj komorbiditeta na tok i preživljavanje pacijenata obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha, doktorska disertacija, Novi Sad, 2007.
164. Perin B, Potic M, Zaric B, Stojisic V, Carapic V, Lalic N, Stojanovic G, Potic Z. Changing pattern of lung cancer. *J Thorac Dis* 2012;4(S1):AB95. DOI: 10.3978/j.issn.2072- 1439.2012.s095
165. Postmus PE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):686-93.
166. Bursać D. Preživljavanje konzervativno lečenih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha u prvom i drugom stadijumu bolesti, magistarski rad, Novi sad 2008.
167. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P, In lung cancer patients, age, race- ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, wich in turn predict treatment and survival, *J Clin Epidemiol* 2004;57:597-609.
168. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Srpsko lekarsko društvo Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prevencija kardiovaskularnih bolesti. Novembar, 2005.
169. Čemerlić-Adić N., Pavlović K, Jevtić M, Velicki R, Kostovski S, Velicki L. Uticaj gojaznosti na rani mortalitet nakon koronarne bypass hirurgije. *Vojnosanit pregl* 2014;71(1):27-32.
170. Ost DE et al. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2013;143(5):121-41
171. Wachters FM et al. Cardiotoxicity in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum and Non-platinum Based Combinations as First-line Treatment. *Anticancer Research* 2004;24:2079-84.
  172. Chojniak R et al. Response to chemotherapy in patients with lung metastases: how many nodules should be measured? *Cancer Imaging* 2006;6:107–12
  173. Crino L et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *JCO* 1997;15(1):297-303.
  174. Fan Y et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31:746–52.
  175. Shimizu T et al. Comparative analysis of carboplatin and paclitaxel combination chemotherapy schedules in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Letters* 2013;56 (3):761-7.
  176. Chrischilles EA et al. Comorbidity and survival for patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31 2013 (suppl; abstr e19065)
  177. Kosimidis P et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Gemcitabine Plus Paclitaxel in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Trial. *JCO* 2002;20 (17):3578-85.
  178. Comella Pet al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007;18(2):324-30.
  179. Clements KM et al. Does Type of Tumor Histology Impact Survival among Patients with Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Doublet chemotherapy? *Chemotherapy Research and Practice*, vol. 2010, Article ID 524629, 8 pages, 2010. doi:10.1155/2010/524629
  180. Campobasso O et al. Survival rates of lung cancer according to histological type. *Br. J. Cancer* 1974;29:240.
  181. Koqure Y et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol* 2013;8(6):753-8.
  182. Bhatt VT et al. Effect of smoking on survival from non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 1570)
  183. Batevik R et al. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005 ;47(2):173-81.
  184. Pinder, M. C., Duan, Z., Goodwin, J. S., Hortobagyi, G. N., and Giordano, S. H. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3808–15.
  185. Hardy D. et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer *Ann Oncol* 2010 first published online March 8, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq042
  186. Gharib MI et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):235-42.
  187. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol *J Clin Oncol* 1991;9:1704-12.

188. eHealthMe FDA and Social Media, Personalized Available from: <http://www.ehealthme.com/> , Date last accessed 20 oct.2014)
189. Gianni L., Munzone E., Capri G.; Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer. high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 13 1995:2688- 99.
190. Inanc M. et al. Acute pericarditis during 5-fluorouracil, docetaxel and cisplatin therapy. *Arck Turk Soc Cardiol* 2012;40(6):532-5.
191. Palma M. et al. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori* 2002;88(6):527-9.
192. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):147-239.