



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLINIČKA MEDICINA

**PATOHISTOLOŠKA PROCENA TUMORSKE REGRESIJE
KOD NEMIKROCELULARNIH KARCINOMA PLUĆA POSLE
NEOADJUVANTNE TERAPIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: **Prof. Dr Živka Eri**
Prof. Dr Jelena Stanić

Kandidat: **Dr Golub Samardžija**

Novi Sad, 2016.

**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.,dok.): VR | Doktorska disertacija |
| Ime i prezime autora: AU | Golub Samardžija |
| Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN | Prof. Dr sci. med Živka Eri, redovan profesor Prof. Dr sci. med Jelena Stanić, redovan profesor |
| Naslov rada: NR | Patohistološka procena tumorske regresije kod nemikrocelularnih karcinoma pluća posle neoadjuvantne terapije. |
| Jezik publikacije: JP | Srpski/latinica |
| Jezik izvoda: JI | Srpski/engleski. |
| Zemlja publikovanja: ZP | Republika Srbija |
| Uže geografsko područje: UGP | Vojvodina |
| Godina: GO | 2016. godina |
| Izdavač: IZ | autorski reprint |
| Mesto i adresa: MA | Medicinski fakultet Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad. |
| Fizički opis rada: FO | 10 poglavlja, 129 stranica, 20 slika, 19 grafikona, 47 tabela, 182 reference |
| Naučna oblast: NO | Medicina |
| Naučna disciplina: ND | Patologija |

| | |
|--|---|
| Predmet odrednica, ključne reči: PO | nemikrocelularni karcinom pluća; neoadjuvantna terapija; neoplazme pluća; stadijum neoplazmi; metode grudne hirurgije; prognoza; ishod terapije; rezidualna neoplazma; patološki procesi |
| UDK | 616.24-006.6-08-037 616.24-006.6-091.8 |
| Čuva se: ČU | Biblioteka, Medicinski fakultet Novi Sad, Hajduk Veljkova 3 |
| Važna napomena: VN | |
| Izvod: IZ | Karcinomi pluća su najčešći uzrok oboljevanja i umiranja od malignih tumora u Svetu. Neoadjuvantna terapija kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim (IIIA-IIIB) karcinomom pluća i zahvaćenim N2 limfnim čvorovima jedan je od modusa multimodalnog lečenja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomima pluća (NSCLC) u cilju poboljšanja ishoda njihovog lečenja. Ovakav pristup podrazumeva prevođenje bolesnika iz višeg u niži stadijum bolesti - „downstaging”. Do danas nije utvrđena povezanost između pojedinih obrazaca tumorskog odgovora i vrste terapije. S obzirom na značaj kompletnog patološkog odgovora i tumorske regresije u prognozi ishoda lečenja, iznalaženje ove povezanosti je od značaja za dizajniranje budućih neoadjuvantnih trajala. Prilikom utvrđivanja histološke slike tumorske regresije veoma je važno i merenje areje rezidualnog tumora (ART). Kako je veličina tumora jedan od prognostičkih faktora za bolesnike sa NSCLC koji nisu primali neoadjuvantnu terapiju tako je i merenje ART, za razliku od makroskopske veličine tumora, jedan od prognostičkih faktora za bolesnike sa NSCLC koji su primali neoadjuvantnu terapiju. Krajnji cilj neoadjuvantne terapije trebalo bi da bude resektabilnost i „downstaging” koji bi mogao da obezbedi u specifičnim kliničkim situacijama i sveukupni onkološki benefit. Osnovni ciljevi ove doktorske disertacije su bili: da se objektivizira procena veličine ART u tumorskom tkivu pluća i limfnih čvorova; da se proceni povezanost površine ART sa veličinom tumora na postoperativnom hirurškom materijalu posle neoadjuvantne terapije; da se analizira i proceni povezanost histomorfoloških parametara kod tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i spontane tumorske regresije u tumorima pluća i limfnih čvorova na |

| | |
|--|--|
| | <p>postoperativnom hirurškom materijalu i u zavisnosti od histološkog tipa karcinoma; da se proceni povezanost kliničkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju prema kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije i histoloških parametara u tumorima pluća i limfnim čvorovima na postoperativnom hirurškom materijalu nakon neoadjuvantne terapije; da se proceni povezanost patološkog ypTN sa kliničkim ycTN stadijumom bolesti i stepena tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i patološkog ypTN i da se proceni povezanosti između kliničke i patološke zahvaćenosti N2 limfnih čvorova posle neoadjuvantne terapije. Merenje ukupne veličine očuvanih ART je najznačajniji objektivni parametar u proceni stepena tumorske regresije. Veličina rezidualnog tumora nije u korelaciji sa veličinom tumora posle neoadjuvantne terapije. Postoji signifikantna razlika u patohistološkoj slici tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i spontane tumorske regresije. Ne postoji signifikantna razlika između histološkog tipa tumora i histološke slike tumorske regresije. Ne postoji signifikantna povezanost između kliničkog odgovora i stepena tumorske regresije nakon neoadjuvantne terapije. Ne postoji korelacija između kliničkog i patološkog stadijuma bolesti posle neoadjuvantne terapije. Ne postoji korelacija između stepena tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i ypTN stadijuma bolesti. Ne postoji korelacija između kliničke i patološke zahvaćenosti N2 limfnih čvorova posle neoadjuvantne terapije. Stepenn regresije tumora i merenje ART posle neoadjuvantne terapije određen histopatološkom analizom reseciranog tumora je najobjektivniji kriterijum za procenu hemioterapijskog odgovora i predviđanja ishoda lečenja pacijenata.</p> |
| Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP | 07.03.2013. |
| Datum odbrane: DO | |
| Članovi komisije: (ime i prezime/titula/zvanje/naziv organizacije/status) KO | |

University of Novi Sad
Faculty
Key word documentation

| | |
|--------------------------------|---|
| Accession number: ANO | |
| Identification number: INO | |
| Document type: DT | Monograph documentation |
| Type of record: TR | Textaul printed material |
| Contens code: CC | Ph.D. Thesis, Medical faculty |
| Author: AU | Golub Samardžija |
| Mentor: MN | Prof. Živka Eri, MD, PhD. Prof. Jelena Stanić, MD, PhD. |
| Title: TI | Histopathologic assessment of tumor regression in non-small cell lung cancer after neoadjuvant therapy. |
| Language of text: LT | Serbian (latin) |
| Language abstract: LA | Eng./srp. |
| Country of publication: CP | Serbia |
| Locality of publication: LP | Vojvodina |
| Publication year: PY | 2016 |
| Publisher: PU | Author's reprint |
| Publication place: PP | Medical Faculty of Novi Sad, 3, Hajduk Veljko St., 21000 Novi Sad. |
| Physical description: PD | Ph.D Thesis contents: chapters: 10; pages: 129; pictures 20; graphs: 19; tables: 47; references 182 |
| Scientific field: SF | Medicine |
| Scientific discipline: SD | Pathology |
| Subject, Key words SKW | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Neoadjuvant Therapy; Lung Neoplasms; Neoplasm Staging; Thoracic Surgical Procedures; Prognosis; Treatment Outcome; Neoplasm, Residual; Pathologic Processes |

| | |
|---------------------|--|
| UC | 616.24-006.6-08-037 616.24-006.6-091.8 |
| Holding data: HD | The Library of the Medical Faculty of Novi Sad. |
| Note: N | |
| Abstract: AB | <p>Lung cancers are the most common cause of morbidity and mortality from malignant tumors in the World. The neoadjuvant therapy in patients with locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer and affected N2 lymph nodes is one of the modes of multimodal treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in order to improve the outcome of their treatment. This involves converting patients from a higher to a lower stage of the disease - "downstaging". There has been no significant connection between some forms of tumor response and types of therapy. Given the importance of complete pathological responses and tumor regression in the prediction of treatment outcomes, finding this relationship is of importance for the design of future neoadjuvant trails. In determining the histological tumor regression is very important measurement of area of residual tumor (ART). As the size of the tumor is one of the prognostic factors in patients with NSCLC who did not receive neoadjuvant therapy so the measurement of ART, as opposed to the macroscopic size of the tumor, one of the prognostic factors in patients with NSCLC, who had received neoadjuvant therapy. The ultimate goal of neoadjuvant therapy should be resectability and "downstaging" that could provide overall oncology benefit in specific clinical situations. The main objectives of this thesis were: to objectively estimate the size of ART in tumor tissue of lung and lymph nodes; to estimate the relation between the surface of ART with the size of the tumor on postoperative surgical material after neoadjuvant therapy; to analyze and estimate the relation between histomorphological parameters in tumor regression induced by neoadjuvant therapy and spontaneous tumor regression in tumors of the lung and lymph nodes in the postoperative surgical material and depending on the histological type of cancer; to estimate the relation between clinical response to neoadjuvant therapy according to criteria of the World Health Organization and histological parameters in lung tumors and lymph nodes in the postoperative surgical material after neoadjuvant therapy; to estimate the correlation of the pathological ypTN with clinical ycTN stage of the disease and the degree of tumor</p> |

| | |
|------------------------------|---|
| | <p>regression induced by neoadjuvant therapy and pathological ypTN and estimation of the relation between clinical and pathological involvement of N2 lymph nodes after neoadjuvant therapy. Measurement of the total size of the preserved ART is the most important objective parameter in the assessment of the grade of tumor regression. Size of residual tumor did not correlate with the size of the tumor after neoadjuvant therapy. There was a significant difference in the histological picture of tumor regression induced by neoadjuvant therapy and spontaneous tumor regression. There was no significant difference between the histologic type of tumor and histological tumor regression. There is no significant correlation between clinical response and the grade of tumor regression after neoadjuvant therapy. There is no correlation between clinical and pathological staging of the disease after neoadjuvant therapy. There is no correlation between the grade of tumor regression induced by neoadjuvant therapy and ypTN stage of the disease. There is no correlation between the clinical and the pathological involvement of the N2 lymph nodes to neoadjuvant therapy. The grade of tumor regression and measurement ART after neoadjuvant therapy determined by histopathological analysis of the resected tumor is the most objective criterion for evaluation of chemotherapeutic response and prediction of treatment outcome in patients.</p> |
| Accepted on Senate on: AS | 07.03.2013. |
| Defended: DE | |
| Thesis defend Board: DB | President: Member: Member: |

SADRŽAJ

| | |
|--|-----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Epidemiologija karcinoma pluća | 2 |
| 1.2 Etiologija karcinoma pluća | 10 |
| 1.3 TNM klasifikacija karcinoma pluća i stadijumi bolesti | 17 |
| 1.4 Najnovija klasifikacija tumora pluća | 25 |
| 1.5 Klasifikacija tumora pluća Svetske Zdravstvene Organizacije | 30 |
| 1.6 "Staging", "restaging" i "downstaging" karcinoma pluća | 34 |
| 1.7 Terapija nemikrocelularnih karcinoma pluća | 39 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 46 |
| 3. HIPOTEZE RADA | 47 |
| 4. MATERIJAL I METODE | 48 |
| 4.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka | 48 |
| 4.2 Patohistološka evaluacija tkivnih uzoraka | 50 |
| 4.3 Određivanje patohistološke slike tumorske regresije | 52 |
| 4.4 Merenje areje rezidualnog tumora (ART) | 55 |
| 4.5 Statistička obrada (analiza) podataka | 58 |
| 5. REZULTATI RADA | 59 |
| 5.1 Osnovne karakteristike ispitanika, dijagnoza i karakteristike primarnog tumora | 59 |
| 5.2 Analiza karakteristika kod pacijenata kontrolne grupe | 61 |
| 5.3 Analiza karakteristika kod pacijenata ispitivane grupe | 66 |
| 5.4 Usporedna analiza kontrolne i ispitivane grupe | 70 |
| 5.5 Patohistološka slika regresije kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe | 76 |
| 5.6 Dodatne analize | 83 |
| 6. DISKUSIJA | 93 |
| 7. ZAKLJUČCI | 109 |
| 8. PRILOG | 110 |
| 9. LITERATURA | 112 |
| 10. LISTA SKRAĆENICA | 128 |

1. UVOD

Karcinom pluća je značajan zdravstveni problem u celom svetu. U Sjedinjenim Američkim Državama je trenutno među vodećim uzrocima smrtnih slučajeva uzrokovanim karcinomom.

Uprkos poboljšanjima u lečenju u prethodnih nekoliko decenija, preživljavanje pacijenata sa karcinomom pluća je i dalje loše. Jednogodišnja stopa preživljavanja je povećana sa 34% u 1975 godini na 41% u 1996 godini, međutim petogodišnja stopa preživljavanja za sve stadijume zajedno je samo oko 14%. Petogodišnja stopa preživljavanja je oko 50% za pacijente sa lokalizovanom bolešću, 20% za pacijente sa regionalno uznapredovalom bolešću i samo 2% za pacijente sa udeljenom metastatskom bolešću. Prevencija i rano otkrivanje karcinoma pluća su dosta teški. Skrining stanovništva radiografijom grudnog koša, citološkim pregledom ispljuvka i bronhoskopijom za sada pokazuje samo ograničenu efikasnost. U budućnosti, osetljiviji radiografski pregledi kao što je nisko dozna spiralna kompjuterizovana tomografija ili ispitivanje molekularnih markera u biopsijskom materijalu ili sputumu mogu pokazati veću korist za skrining karcinoma pluća.

Rešavanje problema karcinoma pluća zahteva multidisciplinarni pristup lekara različitih specijalnosti u prevenciji bolesti, edukaciji o faktorima rizika, rasvetljavanju mehanizma procesa bolesti, dijagnostici i lečenju. Lokalne i sistemske metode lečenja (hirurgija, radioterapija i hemoterapija) mogu poboljšati preživljavanje kod pacijenata sa karcinomom pluća. Međutim uspešan tretman zahteva precizan patološki stadijum bolesti pre započinjanja definitivne terapije. Kod pacijenata sa bolešću ograničenoj na plućni parenhim optimalni pristup je resekcija zahvaćenog režnja i medijastinalnih limfnih čvorova dok je kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću najbolji način da se osigura optimalan tretman multidisciplinarni pristup u evaluaciji bolesti od strane hirurga, onkologa i radiologa. Iako se resekcija često samo izvodi za lokalizovanu bolest, dugoročno preživljavanje može biti smanjeno kod pacijenata sa velikim tumorima u odnosu na one sa manjim tumorima. Zbog toga i ovi pacijenti zahtevaju multidisciplinarni pristup lečenju. Sve veća znanja o molekularnim promenama u karcinomima pluća dovešće do tretmana usmerenog na genetske promene u samom karcinomu. Trenutno su u toku brojna klinička ispitivanja koja imaju za cilj da procene različite kombinacije multidisciplinarnih tretmana (1).

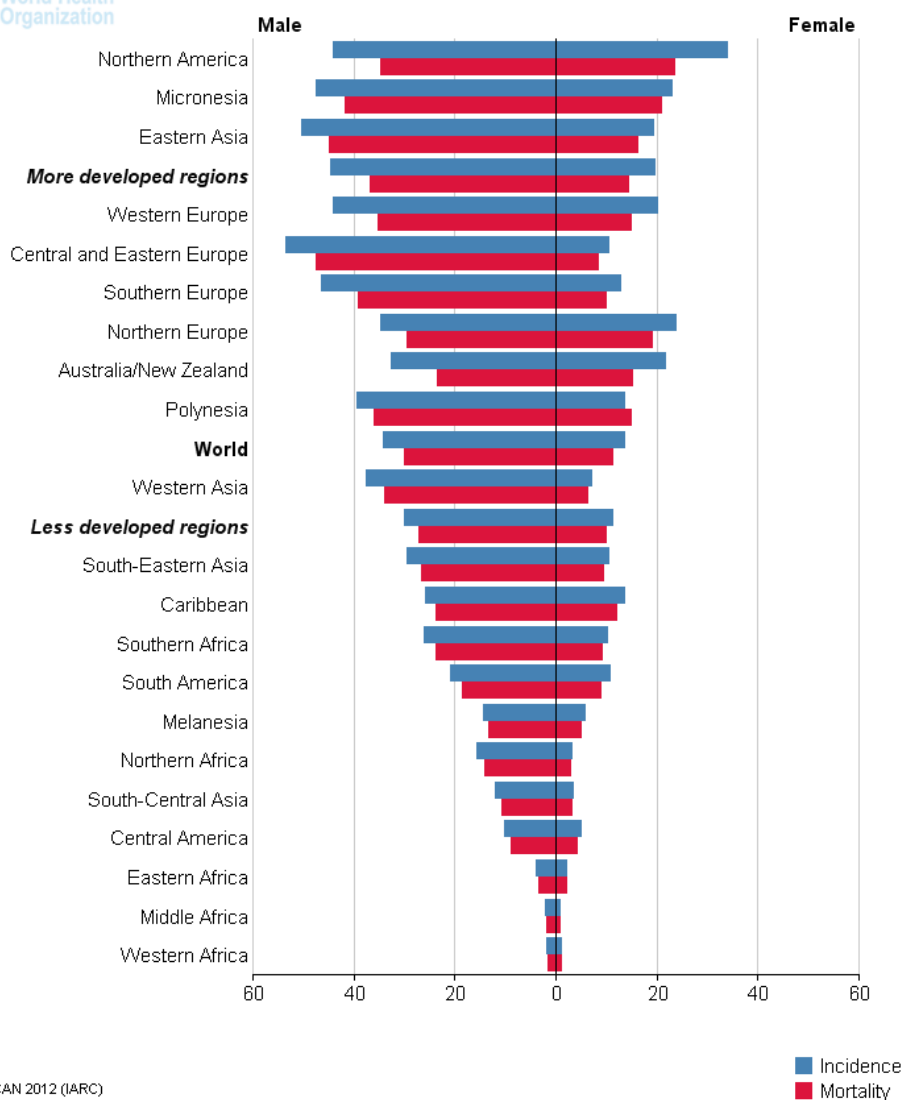
1.1 EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA PLUĆA

Karcinom pluća je najčešći karcinom na svet već nekoliko decenija. U 2012 godini je bilo 1,8 miliona novih slučajeva (12,9% od ukupnog broja), od kojih se 58% slučajeva javilo u manje razvijenim regionima (grafikon 1).

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



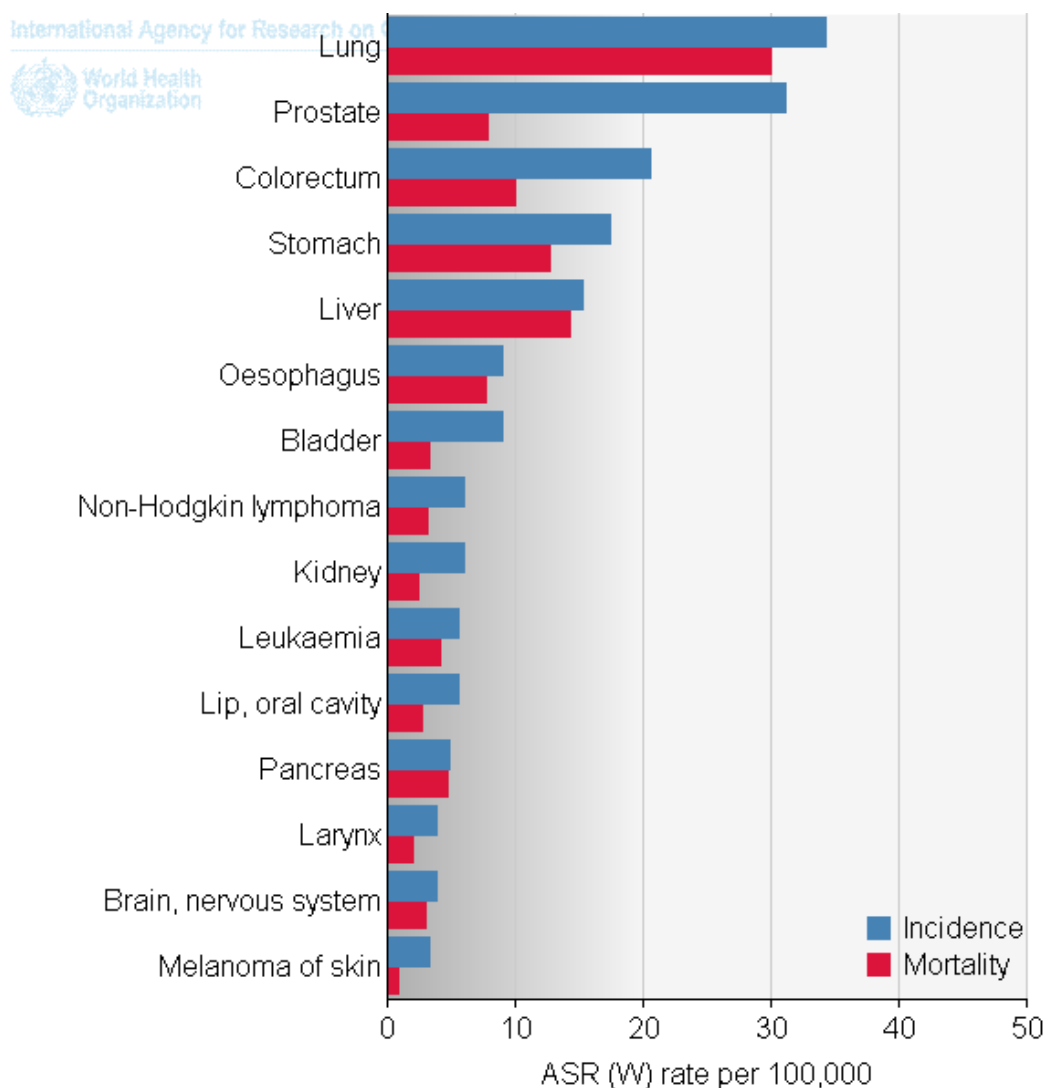
GLOBOCAN 2012 (IARC)

■ Incidence
■ Mortality

Grafikon 1. Stopa učestalosti i mortaliteta uzrokovana karcinomom pluća kod žena i muškaraca u Svetu. (Izvor: GLOBOCAN 2012)

Bolest je i dalje najčešći karcinom u muškaraca širom sveta (1,2 miliona ili 16,7% od ukupnog broja) sa najvišom procenjenom stopom učestalosti u centralnoj i istočnoj Evropi

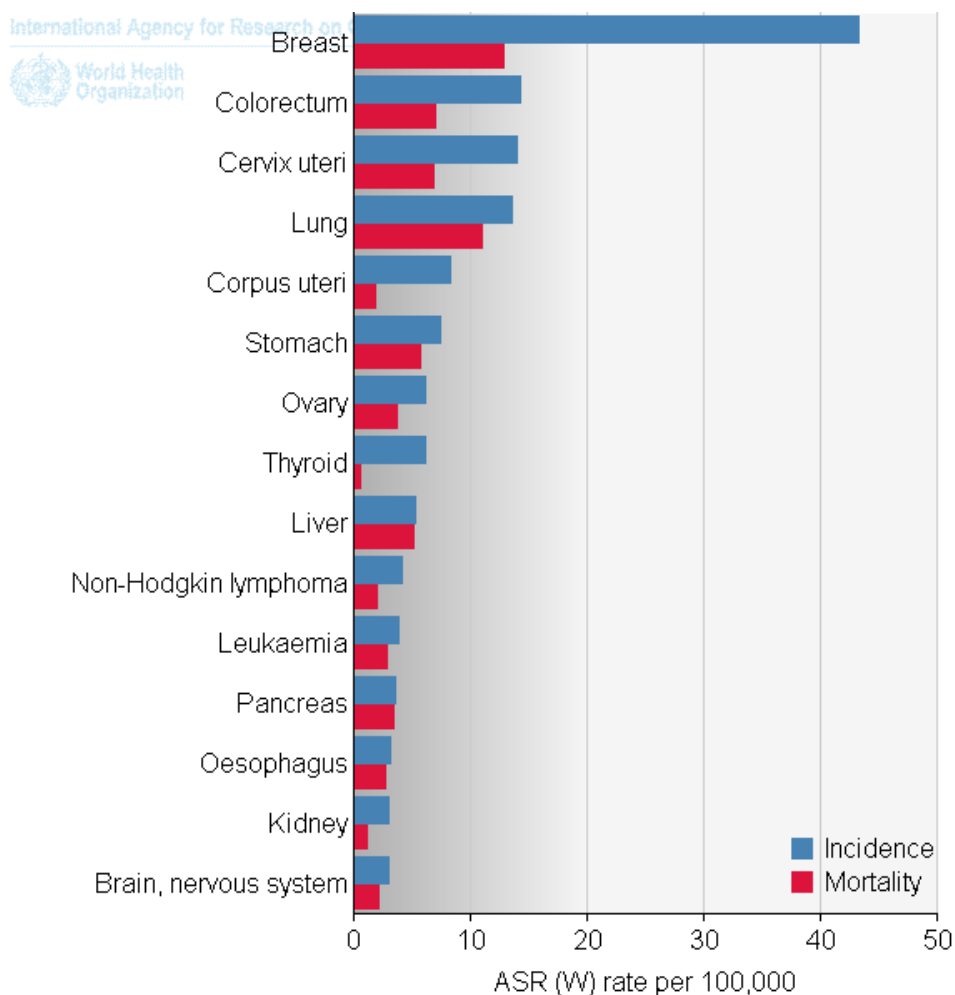
(53,5 na 100.000) i istočnoj Aziji (50,4 na 100.000). Najniže stope učestalosti su u srednjoj i zapadnoj Africi (2,0 i 1,7 na 100.000) (grafikon 2).



Grafikon 2. Stopa učestalosti i mortaliteta uzrokovana malignim bolestima kod muškaraca u Svetu. (Izvor: GLOBOCAN 2012)

Karcinom pluća je kod žena četvrti po učestalosti, posle karcinoma dojke, debelog creva i grlića materice (grafikon 3). Kod žena stopa učestalosti je uglavnom niža i geografska zastupljenost je malo drugačija, uglavnom zbog različite istorijske izloženosti pušenju duvana.

Tako da su najviše stope učestalosti karcinoma pluća za žene u Severnoj Americi (33,8 na 100.000) i severnoj Evropi (23,7 na 100.000) sa relativno visokom stopom učestalosti u istočnoj Aziji (19,2 na 100.000) i najnižom stopom učestalosti u zapadnoj Africi i Bliskom Istoku (1,1 i 0,8 na 100.000).



Grafikon 3. Stopa učestalosti i mortaliteta uzrokovana malignim bolestima kod žena u Svetu. (Izvor: GLOBOCAN 2012)

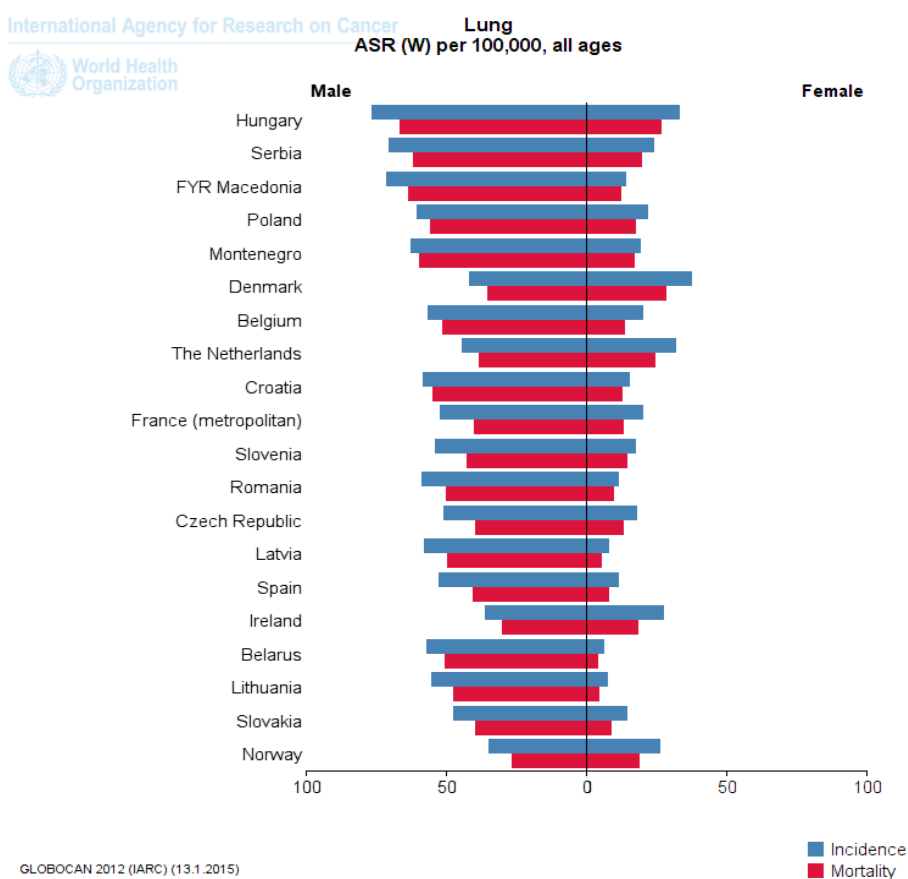
Učestalost karcinoma pluća u Evropi se dramatično promenila od sedamdesetih godina prošlog veka. Uzasno standardizovana stopa za muškarce u Danskoj, Finskoj, Nemačkoj, Italiji, Holandiji, Švajcarskoj i Velikoj Britaniji se povećavala do ranih 1980-ih a zatim je počela da opada. U većini zemalja južne i istočne Evrope učestalost karcinoma pluća je povećavana do kasnih 1980-ih ili čak do kasnih 1990-ih.

U periodu od 1978 do 1982 godine učestalo karcinoma pluća među muškarcima je bila veoma visoka (100 na 100.000) u velikoj Britaniji, Finskoj, Nemačkoj, Italiji, Holandiji, Poljskoj i Švajcarskoj dok je u periodu od 1993 do 1997 godine učestalost bila vrlo visoka u Estoniji, Italiji, Holandiji, Poljskoj i Škotskoj.

Među ženama je učestalost karcinoma pluća, pošto je mnogo manja nego za muškarce, počela da raste kasnije i dalje je u porastu u većini zemalja. Povećanje stope učestalosti među

ženama je bilo najviše dramatično u Danskoj, Velikoj Britaniji i Islandu, gde je stopa učestalosti u periodu od 1993 do 1997 godine postala veća od 30 na 100.000 stanovnika.

Prema epidemiološkim podacima Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (*International Agency for Research on Cancer*) i GLOBOCAN 2012 najviša stopa učestalosti u Evropi 2012 godine je za muškarce bila u Mađarskoj (76,6 na 100.000), Makedoniji (71,3 na 100.000) i Srbiji (70,3 na 100.000). Najviša stopa učestalosti za žene u Evropi 2012 godine je bila u Danskoj (37,6 na 100.000), Mađarskoj (33,2 na 100.000) i Holandiji (31,5 na 100.000). I u svetskim okvirima Mađarska ima najveću stopu učestalosti za muškarce u 2012 godini dok je za žene to Danska (grafikon 4).



Grafikon 4. Stopa učestalosti i mortaliteta uzrokovana karcinomom pluća u Evropi. (Izvor: GLOBOCAN 2012)

U Evropi u 2012 godini najnižu stopu učestalosti karcinoma pluća kod muškaraca imali su Kipar i Švedska (26,0 i 19,4 na 100.000) dok su kod žena to Belorusija i Ukrajina (6,2 i 6,1 na 100.000) (2).

U pogledu vodećih lokalizacija karcinoma, Srbija se ne razlikuje u mnogome od ostalih zemalja u razvoju. Od raka bronhija i pluća u proseku godišnje u Srbiji oboli 5.200 i

umre 4.600 osoba. Maligni tumori pluća i bronhija vodeća su maligna lokalizacija i u obolevanju (21,3%) i u umiranju (31,3%) među našim muškarcima. Posle raka dojke i kolona i rektuma, rak pluća je treći (8,1%) po učestalosti uzrok obolevanja i posle raka dojke, drugi (12,1%) uzrok umiranja među ženama sa dijagnozom raka u Srbiji. Uz izvesne varijacije u vrednostima standardizovanih stopa incidencije, u periodu od 1999. do 2008. godine, u Srbiji je zabeležen porast u obolevanju od raka pluća za 27,4% (od 54,0/100.000 do 42,4/100.000 stanovnika). Ovaj porast bio je više nego duplo veći kod žena nego kod muškaraca. U navedenom periodu među našim stanovnicima standardizovane stope mortaliteta od raka pluća porasle su za 27,6% (od 39,9/100.000 do 50,9/100.000), skoro duplo više kod žena (za 50,7%, od 14,8/100.000 do 22,3/100.000) nego kod muškaraca (za 22,2%, od 69,9/100.000 do 85,4/100.000 stanovnika).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „*Dr Milan Jovanović Batut*“ u Centralnoj Srbiji je standardizovana stopa učestalosti karcinoma pluća za muškarce u 2011 godini iznosila 75,7 na 100.000 stanovnika dok je za žene iznosila 18,9 na 100.000 stanovnika. U istom periodu standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma pluća je za muškarce iznosila 51,7 na 100.000 stanovnika dok je za žene iznosila 16,0 na 100.000 stanovnika (3).

Podaci za Vojvodinu

Prema neobjavljenim podacima Instituta za onkologiju Vojvodine u periodu od 2002 do 2011 godine u Vojvodini je od karcinoma pluća obolelo 16994 pacijenta od čega 13022 muškarca i 3972 žene. Najviše obolelih je bilo 2010 godine 1937 pacijenata a najmanje 2002 godine 1434 pacijenta (tabela 1).

Tabela 1. Broj obolelih od karcinoma pluća u Vojvodini u periodu od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Broj obolelih | 1434 | 1520 | 1564 | 1698 | 1715 | 1833 | 1770 | 1597 | 1937 | 1926 |

U periodu od 2002 do 2011 godine daleko veći broj obolelih je starije životne dobi a najveći broj obolelih je u starosnoj dobi od 55 do 59 godina i iznosi 3028 obolelih.

U navedenom periodu, što se tiče histološke dijagnoze, najviše je bilo obolelih sa skvamoznim karcinomom (4273), zatim adenokarcinomom (3519), i mikrocelularnim karcinomom (2109). Ostali histološki tipovi karcinoma su se javljali u značajno manjem broju.

Standardizovana stopa učestalosti za žene u Vojvodini je bila najmanja 2002 godine i iznosila je 15,6 na 100.000 stanovnika a najviša 2011 godine i iznosila je 27,8 na 100.000 stanovnika (tabela 2).

Tabela 2. Standardizovana stopa učestalosti za žene u Vojvodini od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| Stopa učestalosti | 15,6 | 16,3 | 18,3 | 20,7 | 21,4 | 23,3 | 21,5 | 21,7 | 27,7 | 27,8 |

Standardizovana stopa učestalosti za muškarce u Vojvodini je bila najmanja 2009 godine i iznosila je 73,8 na 100.000 stanovnika a najviša 2010 godine i iznosila je 92,5 na 100.000 stanovnika (tabela 3).

Tabela 3. Standardizovana stopa učestalosti za muškarce u Vojvodini od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|-------------|------|
| Stopa učestalosti | 74,1 | 76,3 | 79,1 | 83,2 | 82,9 | 86,1 | 86,3 | 73,8 | 92,5 | 82,1 |

U periodu od 2002 do 2011 godine u Vojvodini je od karcinoma pluća umrlo 14151 pacijent od čega 11079 muškarca i 3072 žene. Najviše umrlih je bilo 2011 godine 1654 pacijenta a najmanje 2002 godine 1237 pacijenata (tabela 4).

Tabela 4. Broj umrlih od karcinoma pluća u Vojvodini u periodu od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| Broj umrlih | 1237 | 1258 | 1316 | 1357 | 1498 | 1490 | 1412 | 1465 | 1464 | 1654 |

Standardizovana stopa mortaliteta za žene u Vojvodini je bila najmanja 2003 godine i iznosila je 12,5 na 100.000 stanovnika a najviša 2011 godine i iznosila je 21,7 na 100.000 stanovnika (tabela 5).

Tabela 5. Standardizovana stopa mortaliteta za žene u Vojvodini od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|-------------------|------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| Stopa mortaliteta | 12,7 | 12,5 | 13,9 | 14,2 | 17,8 | 17,6 | 15,1 | 18,4 | 18,1 | 21,7 |

Standardizovana stopa mortaliteta za muškarce u Vojvodini je bila najmanja 2003 godine i iznosila je 64,1 na 100.000 stanovnika a najviša 2010 godine i iznosila je 73,6 na 100.000 stanovnika (tabela 6).

Tabela 6. Standardizovana stopa mortaliteta za muškarce u Vojvodini od 2002 do 2011 god.

| Godina | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|-------------------|------|-------------|------|------|------|------|------|------|-------------|------|
| Stopa mortaliteta | 64,3 | 64,1 | 67,8 | 68,2 | 73,5 | 71,6 | 72,1 | 69,1 | 73,6 | 72,2 |

Analizirajući podatke za Vojvodinu u periodu od 2002 do 2011 godine primećujemo trend porasta kako učestalosti tako i mortaliteta od karcinoma pluća. Sa ovakvim standardizovanim stopama incidencije i mortaliteta od karcinoma pluća, Srbija se i dalje nalazi u grupi zemalja Evrope pa i Sveta sa visokim stopama obolevanja i smrtnosti od karcinoma pluća.

Širom Sveta, u odnosu na učestlost po starosti, karcinom pluća se dijagnostikuje u 5% slučajeva u periodu od 0 do 44 godina života, 14% u periodu od 45 do 54 godina života, 25% u periodu od 55 do 64 godine života a 55% slučajeva kod ljudi starijih od 65 godina života. Ove proporcije su dosta uniformne za oba pola. Uzasno specifična stopa incidencije je između 1,5 do 2,3 puta veća za razvijene zemlje u poređenju sa manje razvijenim zemljama, unutar svake starosne grupe. Znatno veći procenat obolelih od karcinoma pluća kod osoba starijih od 65 i više godina se dijagnostikuje u razvijenim zemljama (62%) u poređenju sa manje razvijenim zemljama (49%). Na ovaj procenat pre svega utiče očekivani viši životni vek i drugačija starosna struktura stanovništva u razvijenim zemljama u poređenju sa manje razvijenim zemljama.

Iako su pušači izloženi povećanom riziku za razvoj karcinoma pluća u odnosu na nepušače u svakoj starosnoj grupi (20 – 25 puta veća kod muškaraca i 10 – 12 puta veća među ženama) izgleda da nema jasne veze između prosečne starosti u vreme postavljanja dijagnoze i pušenja. Moguće je da je očigledna jednakost u starosti u vremenu postavljanja dijagnoze kod pušača i nepušača proističe iz bioloških razlika između karcinoma pluća kod pušača u poređenju sa onima koji nikad nisu pušili (4,5).

Iako se pod pojmom ne-mikrocelularni karcinom pluća podrazumeva izuzetno heterogena grupa tumora, daleko najznačajnija su dva pod tipa: skvamozni karcinom i adenokarcinom pluća. Skvamozni karcinom pluća je pretežno povezan sa pušenjem, ima tendenciju da raste u centru pluća i kapacitet da raste do velikih dimenzija i mnogo veći procenat se dijagnostikuje kod muškaraca nego kod žena (6). Među muškarcima skvamozni karcinom pluća je najčešći histološki tip u Koreji (46%), Francuskoj (41%) i Velikoj Britaniji (40%). Iako je adenokarcinom pluća najčešći tip karcinoma pluća koji se javlja kod nepušača, u novije vreme je pušenje sve više povezano kao uzrok i adenokarcinoma. Adenokarcinomi se obično javljaju na periferiji pluća i obično se daleko više dijagnostikuju kod žena nego kod muškaraca. Adenokarcinomi čine najveći procenat karcinoma pluća kod žena za većinu zemalja u rasponu od 38% u SAD do 69% u Japanu (7).

Karcinom pluća je obično bez simptoma u ranim stadijumima bolesti a čak i kada se pojave simptomi oni su obično nespecifični (8). Kao rezultat toga, u odnosu na učestalost po stadijumima bolesti, karcinomi pluća se obično dijagnostikuju u uznapređenoj fazi bolesti. U Sjedinjenim Američkim Državama je u periodu između 1996 - 2003 godine samo 16% karcinoma pluća u vreme postavljanja dijagnoze bilo lokalizovano (u poređenju sa 91% karcinom prostate, 80% melanom ili 61% karcinoma dojke kod žena), 35% su bili regionalni, 41% sa udaljenim metastazama a u preostalih 8% nije bio određen stadijum bolesti. Kod žena je nešto češće bio dijagnostifikovan lokalizovan karcinom pluća (18%) dok su muškarci u većem procentu imali udaljene metastaze u vreme postavljanja dijagnoze (43% muškarci, 39% žene) (9).

U odnosu na učestalost karcinoma pluća po rasnoj i etničkoj pripadnosti, učestalost karcinoma pluća je slična među afro-amerikankama i belkinjama dok se karcinom pluća oko 50% češće javlja kod afro-amerikanaca u odnosu na belce. U poslednje vreme došlo je do značajnog smanjenja pušenja kod mladih afroamerikanaca i ako se ovaj trend nastavi može se očekivati i opadanje učestalosti karcinoma pluća kod njih.

Stope mortaliteta od karcinoma pluća su kod latino-amerikanaca, američkih domorodaca, azijata i stanovnika Pacifičkih ostrva znatno niže od stopa među afro-amerikancima i belcima. Ipak karcinom pluća se javlja dovoljno često i među ovim grupama da predstavlja značajan zdravstveni problem (10-13).

1.2 ETIOLOGIJA KARCINOMA PLUĆA

Faktori životne sredine su gotovo isključivo uzročnici karcinoma pluća ali je vrlo verovatno da postoje značajne individualne varijacije u osetljivosti na respiratorne kancerogene. Razvoj karcinoma pluća je zbog toga uslovljen posledicama koje nastaju usled izloženosti etiološkim agensima i predispozicije pojedinca na dejstvo ovih agenasa. Faktori životne sredine mogu uticati na razvoj karcinoma pluća putem direktne izloženosti ili putem sinergističke interakcije između faktora rizika. Kao primer ove interakcije je sinergistički efekat pušenja i izloženost azbestu gde je rizik za razvoj karcinoma pluća višestruko povećan u odnosu na osobe koje su izložene pojedinačnom agensu. U razvoju karcinoma pluća značajnu ulogu ima i međusobna interakcija gena i faktora životne sredine. U Sjedinjenim Američkim Državama aktivno pušenje je odgovorno za oko 90% slučajeva karcinoma pluća, izloženost profesionalnim kancerogenima od 9 do 15% slučajeva, izloženost radonu oko 10% i aerozagađenju oko 1 – 2% (14).

Pušenje

Pušenje duvana glavni je rizik za nastanak karcinoma pluća. Povećan rizik za razvoj karcinoma pluća kod pušača objavljen je u epidemiološkim studijama 1950-tih godina u SAD i Velikoj Britaniji. Pušači imaju 20 puta veću verovatnoću da obole od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 90% muškaraca i 80% žena. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušanih cigareta, dužinom pušenja i koncentracijom katrana i nikotina koji se udahne. Takođe, dokazana je uzročno-posledična veza između pasivnog pušenja i pojave raka pluća. Nakon prestanka pušenja, rizik od raka pluća se polako s vremenom smanjuje i 30 godina nakon prestanka opada na polovinu. Veruje se da među polovima postoje razlike u osetljivosti na kancerogene efekte duvanskog dima. Rizik od razvoja karcinoma pluća se značajno povećava sa povećanjem dužine trajanja pušačkog staža i povećanjem broja cigareta popušanih na dnevnom nivou.

Ovakva zapažanja su dokazana u brojnim kohortnim studijama iz kojih su izvedeni rizik-modeli zasnovani na kvantitativnoj proceni variranja rizika za razvoj karcinoma pluća sa brojem popušanih cigareta, trajanja pušenja i starosti. Tako je na primer iz ovih modela izvedeno da trostruki porast broja cigareta popušanih dnevno povećava rizik za razvoj

karcinoma pluća takođe trostruko dok međutim trostruki porast dužine trajanja pušenja povećava rizik za razvoj karcinoma pluća i do 100 puta.

Dim koji udišu pušači cigareta i drugih duvanskih proizvoda sadrži brojne kancerogene, kao i sredstva koja izazivaju inflamaciju. U duvanskom dimu postoji najmanje 3500 hemijskih jedinjenja. Međunarodna Agencija za istraživanje karcinoma (IARC) je objavila da postoji oko 55 kancerogena u duvanskom dimu. Sam nikotin se ne smatra kancerogenim ali međutim među najznačajnim kancerogenima iz duvanskog dima pominju se policiklični aromatični ugljovodonici (*polycyclic aromatic hydrocarbons* – PAH) i nikotin-derivatni nitrozaminski ketoni (NNK). Kancerogeni kao što su PAH i NNK zahtevaju metaboličku aktivaciju a sa druge strane se eliminišu detoksikacionim putevima. Ova ravnoteža između metaboličke aktivacije i detoksikacije se razlikuje među pojedincima i utiče na rizik od razvoja karcinoma pluća. Metabolička aktivacija kancerogena dovodi do formiranja kompleksa sa DNK za koju su kovalentno vezani, obično za guanin ili adenin. Ako pomenuti kompleksi izbegnu mehanizme ćelijske popravke i dalje postoje, oni dovode pogrešnog kodiranja i prisustva stalne mutacije. Ćelije sa ovako oštećenom DNK mogu biti uklonjene programiranom ćelijskom smrću – apoptozom. Međutim ako se stalna mutacija javlja u kritičnom regionu onkogena ili tumor supresor gena dovodi može dovesti do aktivacije onkogena ili isključivanja tumor supresor gena (npr. p53, RASSF1A i FHIT). Višestruko ponavljane ovakve mutacije dovode do pojave aberantnih ćelija sa gubitkom normalne kontrole rasta i na kraju do pojave karcinoma pluća.

Pored već pomenutih kancerogena PAH i NNK u duvanskom dimu se mogu naći i radioaktivni elementi (polonijum – 210, ugljenik – 14 i kalijum – 40), teški metali (nikal, arsenik i hrom), plesni i brojni drugi aditivi (15-18).

Pušači imaju korist od prestanaka pušenja u bilo kom uzrastu jer se verovatnoća razvoja karcinoma pluća smanjuje među onima koji ostave pušenje u poređenju sa onima koji nastave da puše. Kako se rizik od apstinencije od pušenja cigareta povećava rizik od karcinoma pluća se smanjuje. Međutim, čak i za period apstinencije od preko 40 godina rizik od raka pluća među bivšim pušačima ostaje povišen u odnosu na nepušače. Benefit od prestanka pušenja takođe zavisi i od trajanja pušenja u odnosu na dati period apstinencije a smanjenje rizika raste kako se trajanje pušenja smanjuje.

Generalno, studije su pokazale značajno smanjenje rizika od razvoja karcinoma pluća usled prestanka pušenja bez obzira na pol, tip pušenja duvana i histološki tip karcinoma pluća.

Pasivni pušači udišu kompleksnu mešavinu duvanskog dima tzv."duvanski dim životne sredine". Pasivno pušenje je u početku smatrano kao mogući faktor rizika za razvoj

karcinoma pluća sve dok 80-ih godina prošlog veka nisu objavljene dve studije sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma pluća kod žena nepušača koje su bile udate za pušače. Kohortna studija u Japanu je pokazala da su žene nepušači čiji su muževi pušili cigarete pod većim rizikom za razvoj karcinoma pluća od nego one žene čiji su muževi bili nepušači. Ubrzo nakon toga slična studija u Atini je potvrdila ove rezultate. Objavljeno je da žene nepušači koje su u udate za pušače imaju za 30% veću šansu za razvoj karcinoma pluća u odnosu za iste udate za nepušače i da je ovaj odnos biološki verodostojan. Skoro jedna četvrtina slučajeva karcinoma pluća među nepušačima se pripisuje izloženosti pasivnom pušenju. Agencija za zaštitu životne sredine u SAD-u je klasifikovala tzv. "duvanski dim životne sredine" kao klasu A humanih kancerogena. Procene ukazuju da je pasivno pušenje odgovorno za oko 3000 slučajeva karcinoma pluća godišnje u SAD.

Pušenje povećava rizik za razvoj svih glavnih histoloških tipova karcinoma pluća a najveći je za skvamozni karcinom, zatim mikrocelularni karcinom i adenokarcinom. Veza između adenokarcinoma i pušenja se vremenom povećavala tako da je adenokarcinom postao najčešći tip karcinoma pluća u mnogim Zapadnim zemljama (19).

Zbog jakog kancerogenog potencijala duvanskog dima veliko smanjenje potrošnje duvana rezultiralo bi prevenciji velikog broja humanih karcinoma uključujući i karcinom pluća (19).

Jonizujuće zračenje

Epidemiološke studije među populacijom izloženom visokim dozama zračenja pokazuju da je karcinom pluća jedan od kancera povezanih sa izlaganjem jonizujućem zračenju. Dve vrste zračenja, klasifikovane po brzini prenosa energije na tkiva su relevantne za karcinom pluća: niski linearni prenos energije zračenja - *low-LET* (X-zranci i gama zranci) i visoki linearni prenos energije zračenja - *high-LET* (npr. neutroni i radon). *High LET* zračenje proizvodi jonizaciju u tkivima relativno veće gustine nego *low LET* zračenje tako da su ekvivalentne doze *high LET* zračenja prouzrokovale veća biološka oštećenja nego doze *low LET* zračenje (20).

High LET zračenje: Radon je prirodni radioaktivni gas i smatra se drugim najvažnijim uzrokom karcinoma pluća. Procenjeno je da je radon odgovoran za 2 – 9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Radon se akumulira u zemljištu, kućama i zgradama u nižim koncentracijama i u rudnicima u mnogo višim koncentracijama. Izloženost radonu rudara u rudnicima uranijuma je najstarije poznato

zanimanje povezano sa karcinomom pluća. Kao etiološki faktori koji prouzrokuju povećan rizik za karcinom pluća prvobitno su bile čestice ugljene prašine arsena i kobalta ali je kao stvarni kancerogen identifikovan radioaktivni materijal, pre svega radon i njegovi produkti raspadanja. Sam radon ima vreme polu raspada od 3,82 dana i raspada se u seriju radioizotopa koji su poznati kao proizvodi raspada radona (*radon decay products*) i imaju poluživot koji se meri sekundama i minutama. Ovi proizvodi obuhvataju polonijum 218 i polonijum 214 koji emituju alfa zračenje. Udisanje ovih proizvoda raspada radona i naknadne emisije alfa zračenja u plućima može dovesti do oštećenja ćelija i genetskog materijala (21, 22).

Low LET zračenje: X – zraci i gama zraci. Epidemiološki podaci koji se odnose na low LET zračenje kao mogući kancerogen za karcinom pluća proističu iz tri glavne populacije ljudi: stanovništvo preživelo udar atomske bombe u Japanu, pacijenti koji su u terapijske svrhe dobili zračenje i profesionalna izloženost većim dozama zračenja. Visoka doza zračenja koji su primili preziveli od udara atomske bombe povezana je sa značajnim rizikom za razvoj karcinoma pluća. Doze zračenja koje se prime u terapijske svrhe i usled profesionalne izloženosti su mnogo manje od doza posle udara atomske bombe i ako postoji rizik za razvoj karcinoma pluća on je relativno nizak. Stoga se čini da je low LET zračenje povezano sa karcinomom pluća samo usled izloženosti većim dozama (23, 24).

Industrijski kancerogeni i aerozagađenje

Istraživanja o profesionalnoj izloženosti kancerogenima iako često zahtevaju dug vremenski period pružaju značajno raumevanje kancerogenosti velikog broja hemikalija i fizičkih agenasa. Među karcinomima koji su povezani sa profesionalnom izloženošću karcinom pluća je najčešći. Procene su da je oko 9-15% slučajeva karcinoma pluća povezano sa profesionalnom izloženošću. U industrijski razvijenim zemljama doprinos profesionalne izloženosti za razvoj karcinoma pluća je mala u poređenju sa pušenjem ali je velika u poređenju sa većinom drugih kancerogena. Pušenje cigareta potencira efekat profesionalnih plućnih kancerogena (25).

Radnici izloženi katranu i čađi (koji sadrže benzopiren) u koncentracijama koje prevazilaze one u urbanom vazduhu kao što su radnici u proizvodnji koksa imaju povećan rizik od karcinoma pluća. Izloženost brojnim metalima, uključujući arsen, hrom, kobalt i nikal takođe izaziva karcinom pluća. Mehanizmi kojim joni metala pokreću proces kancerogeneze nisu dovoljno ispitani ali se zna da oni izazivaju brojne interakcije sa humanim genskim materijalom. U razvijenim zemljama su međutim izloženosti ovim kancerogenima uglavnom

dobro kontrolisane. Izloženost dizel i benzinskim izduvnim gasovima takođe je povezano sa razvojem karcinoma pluća (25). Pitanje da li je silicijumska prašina faktor rizika za razvoj karcinoma pluća je kontraverzno. Međutim, Međunarodna Agencija za istraživanje karcinoma je klasifikovala kristalni silicijum dioksid kao kancrovenu materiju ali neki i dalje nastavljaju da dovode u pitanje njegovu kancerogenost i ulogu u razvoju fibroze kod osobe sa silikozom (26, 27).

Nekoliko drugih industrijskih karcinogena, kao što su policiklični ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak raka pluća (28). Izlaganje azbestu povećava rizik za razvoj karcinoma pluća. Karcinom pluća je najčešći malignitet u pojedinaca izloženih azbestu, naročito kod pušača. Radnici izloženi azbestu koji su nepušači imaju preko pet puta veći rizik za razvoj karcinoma pluća dok oni koji su pušači imaju 50 do 90 puta veći rizik za razvoj karcinoma pluća. Latentni period pre razvoja karcinoma pluća je 10 do 30 godina (18).

Genetska predispozicija

Za sve prethodno navedene kancerogene se pretpostavlja da deluju tako što izazivaju genetske promene na nivou plućnog parenhima, koje se akumuliraju i na kraju dovedu do neoplastičnog procesa. Procenjeno je da se dogodi od 10 do 20 genskih mutacija do trenutka kliničkog ispoljavanja karcinoma pluća.

Povremena familijarna pojava karcinoma pluća predložila je genetsku predispoziciju kao jedan od faktora rizika za razvoj karcinoma pluća. Značaj genetske predispozicije za razvoj karcinoma pluća se naročito odnosi na one osobe kod kojih se karcinom pluća javi pre 60-te godine života, zatim kod mlađih osoba nepušača, kod rođaka prvog stepena osoba sa karcinomom pluća i u porodicama u kojima postoji veći broj osoba obolelih kod karcinoma pluća. U ovim slučajevima rizik je povećan dvostruko ili čak trostruko. Pokušaji definisanja markera genetske predispozicije za karcinom pluća su u toku. Identifikovana je uloga u polimorfizmu citohrom P450 gena CYP1A1.

Osobe sa odrđenim alelima CYP1A1 imaju povećan kapacitet za metabolizam prokancerogena izvedenih iz duvanskog dima i eventualno nose veći rizik za razvoj karcinoma pluća. Slično ovome, osobe čiji limfociti u perifernoj krvi pokazuju hromozomski lom usled izlaganja duvanskom dimu imaju više od deset puta veći rizik za razvoj karcinoma pluća. Pored toga velike studije ukazuju na autozomalnu predispoziciju osoba sa lokusom 6q23-25. U poslednje vreme je otkrivena povezanost polimorfizma gena za nikotinske

acetilholinske receptore koji se nalaze na hromozomu 15q25 i razvoja karcinoma pluća i kod pušača i nepušača. Treba napomenuti da 25% karcinoma pluća u svetu nastaju kod nepušača i da su patogenetski različiti. Češće se javljaju kod žena, većinom su adenokarcinomi, uglavnom imaju EGFR mutacije a skoro nikad nemaju KRAS mutacije i p53 mutacije (18, 29, 30).

Ishrana

Istraživanja o povezanosti ishrane i karcinoma pluća se sprovode više od tri decenije. Moguća uloga ishrane u smanjenju rizika od karcinoma pluća je u fokusu intenzivnog istraživanja i vođena je činjenicom da specifični mikroelementi mogu imati anti-kancerogeno dejstvo. Najviše istraženi dijetetski faktori koji u ovom trenutku izgleda da imaju najveće implikacije za prevenciju karcinoma pluća su: voće, povrće i specifični antioksidansni mikroelementi koji se često sreću u voću i povrću. Veći deo istraživanja o ishrani i karcinomu pluća je podstaknut hipotezom da ishrana bogata antioksidansnim hranjivim materijama može smanjiti oksidativno oštećenje DNK i time štititi od karcinoma. Rezultati brojnih studija imaju tendenciju da pokažu da pojedinci sa povećanim unosom voća i povrća imaju manji rizik od karcinoma pluća u odnosu na one sa niskim unosom. U EPIC studiji ali i u nekim drugim studijama je primećena jača protektivna povezanost za povećanu potrošnju voća nego povrća. Međutim, paradajz, brokoli, karfiol i kupus su povezani sa smanjenim rizikom od karcinoma pluća u velikom broju studija. Sve studije imaju za cilj da razjasne da li preporučeni unos mešavine voća i povrća može da deluje protektivno za karcinom pluća i da li protekcija može biti posledica specifičnih biohemijskih konstituenata prisutnih u određenom voću i povrću. Voće i povrće su glavni izvor antioksidantnih mikroelemenata. Nekoliko mikroelemenata kao što su selen, bakar i cink, zatim metionin, vitamin B6 i betakaroteni imaju protektivni efekat za karcinom pluća.

U skorijim studijama ispituje se uloga fito-estrogena, flavonida i glukozinoida. Smatra se da tumorska proliferacija od strane steroidnih hormona može biti blokirana fito-estrogenima. Soja je glavni izvor fito-estrogena i izoflavonida i oni takođe imaju snažnu antioksidativnu aktivnost (25, 31, 32).

Ostali etiološki faktori

Povišen rizik za nastanak karcinoma pluća primećen je kod osoba koje boluju kako od primarno plućnih bolesti tako i od drugih bolesti i stanja. Što se tiče plućnih bolesti pre svega se misli na opstruktivne (hroničnu opstruktivnu bolest pluća) i restriktivne bolesti (intersticijalna fibroza). Osobe sa Hodgkinovom bolešću naročito posle hemioterapije i radioterapije imaju povišen rizik za karcinom pluća. Osobe sa HIV infekcijom ili AIDS-om, sistemskim lupusom, plućnom tuberkulozom i Klinefelterovim sindromom, takođe imaju povećan rizik za karcinom pluća. Infekcija kao uzročni faktor karcinoma pluća je diskutabilna ali je infekcija onkogenim virusima predložena kao mogući uzrok karcinoma pluća. Najviše je ispitivana potencijalna uloga humanog paplioma virusa (HPV). Syrjänen je opisao epitelne promene u karcinomu pluća koje veoma liče na lezije izazvane sa HPV u ženskom genitalnom traktu a u ćelijama skvamoznog karcinoma nađena je DNK HPV. Sa karcinomom pluća su kao i u ženskom genitalnom traktu najviše povezani serotipovi 16 i 18. Infekcija sa HPV kod pacijenata sa karcinomom pluća pokazuje rasne i geografske varijacije. Veća učestalost HPV DNK u karcinomima pluća je primećena u Aziji, naročito kod nepušača dok studije u Zapadnoj Evropi nisu uspele da dokažu etiološku ulogu HPV u karcinomima pluća. Od ostalih infektivnih uzročnika pominju se jos i Epstein-Barr virus, Chlamydia pneumoniae i već pomenuti HIV virus (33-36).

1.3 TNM – KLASIFIKACIJA KARCINOMA PLUĆA I STADIJUMI BOLESTI

Za određivanje stadijuma svih karcinoma pa i karcinoma pluća kao osnovni kriterijum se uzima njegova anatomska proširenost. Grupisanje bolesnika po stadijumima karcinoma omogućava lakši analitički, terapijski i prognostički pristup. TNM (Tumor, Nodes and Metastases) sistem klasifikacije malignih tumora je široko prihvaćen sistem širom sveta. Ovaj sistem je još krajem četrdesetih godina prošlog veka predložio francuz Pierre Denoix (1912-1990). Prvih decenija su na njemu najviše radile dve najveće svetske organizacije koje se bave problematikom malignih oboljenja: Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (*Union Internationale Contre le Cancer-UICC*) i Američki udruženi komitet za karcinom (*American Joint Committee for Cancer-AJCC*). Posle nekoliko sopstvenih izdanja ove dve organizacije od 1987 godine nastupaju zajedno, odnosno TNM klasifikacija za obe organizacije je identična. Trenutno je u primeni, od januara 2010 godine, sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma pluća. Do tada je važila šesta revizija (objavljena 2002. godine), odnosno peta (objavljena 1997. godine), pošto u šestoj reviziji TNM sistema nije bilo promena vezanih za karcinom pluća. Peto izdanje TNM klasifikacije je bilo zasnovano na analizi podataka od 5319 pacijenata i sprovedeno je u Severnoj Americi te su postojale brojne primedbe na račun tog izdanja, najviše zbog činjenice da je ona donešena na osnovu relativno malog broja slučajeva, da je iz jedne institucije i da nije bilo prethodne spoljašnje evaluacije. S obzirom na sva ova ograničenja, 1998. godine je Međunarodno udruženje za proučavanje karcinoma pluća (*International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC*) je osnovalo Međunarodni stejdžing komitet (*International Staging Committee - ISC*) sa multidisciplinarnim članovima. Cilj ovog komiteta je bio da prikuplja podatke širom Sveta od obolelih od karcinoma pluća i da ih analizira. Nakon analize podataka i uz saglasnost Međunarodne unije za borbu protiv karcinoma (UICC) i Američkog udruženog komiteta za karcinom (AJCC) objavljeno je sedmo izdanje TNM klasifikacije (37-39).

T status

U odnosu na T status sedma revizija je donela nekoliko izmena, pre svega koje se tiču veličine tumora. Dotadašnje razgraničavanje na tumore manje od 3 cm je zamenjeno novim graničnim vrednostima veličine tumora od 2, 3, 5 i 7 cm.

Shodno tome su se pojavile i kategorije T1a, T1b, T2a i T2b kao potpuno nove u okviru T statusa dok je veličina preko 7 cm po prvi put uzela učešće i u klasifikaciji T3 tumora. Prilikom analize podataka kod pacijenata sa pT1N0M0 statistički značajna granična vrednost je bila veličina tumora od 2 cm dok je kod pacijenata sa pT2N0M0 najviša statistički značajna granična vrednost bila 7,3 cm (zaokružena na 7 cm zbog praktičnosti) dok je druga najviša statistički značajna granična vrednost bila 5 cm. Dakle, na osnovu ove tri granične vrednosti i klasične granične vrednosti od 3 cm koja razdvaja pT1 od pT2 tumora određeno je pet grupa tumora različite veličine koji imaju drugačije petogodišnje preživljavanje. Petogodišnje preživljavanje za ove grupe je iznosilo pT1 \square 2cm 77%; pT1 \square 2 cm ali \leq 3 cm 71%; pT2 \square 3cm ali \leq 5 cm 58%; pT2 \square 5 cm ali \leq 7 cm 49% i pT2 \square 7 cm 35%. Najveći T2 tumori (veći od 7 cm) su poređeni sa pT3 tumorima i klinički i patološki i petogodišnja stopa preživljavanja je bila slična tako da su tumori veći od 7 cm svrstani u T3 stadijum. Statistička poređenja su pokazala da pT3 stadijum i pT4 stadijum (tumor sa odvojenim nodusom u istom režnju) imaju slično petogodišnje preživljavanje te su ovi tumori svrstani u pT3 stadijum. Isto tako je statistički dokazano da tumori sa čvorom u istom plućnom krilu ali u drugom režnju koji su do sada bili M1 imaju sličnu stopu petogodišnjeg preživljavanja sa pT4 stadijumom i njega su i raspoređeni. Takođe je primećena potreba za reklasifikacijom pleuralne diseminacije (maligni pleuralni ili perikardni izliv, pleuralni nodusi) te su oni iz ranijeg pT4 stadijuma prbačeni u M1 stadijum.

U svetlu ovih zapažanja izvršene su sledeće izmene u TNM klasifikaciji koje su objavljene u sedmoj reviziji: subklasifikacija T1 i T2 stadijuma, prevođenje u viši rang velikih T2 tumora, prevođenje u niži rang T4 i M1 tumora sa opisanim dodatnim čvorom u istom režnju kao i primarni tumor ili u drugom ipsilateralnom režnju i prevođenje u viši rang pleuralne diseminacije tumora (38-42).

Primarni tumor – T

Tis Karcinom *in situ*.

T1 Tumor \leq 3,0 cm okružen plućima ili visceralnom pleurom, i bez bronhoskopske evidencije o invaziji proksimalno od lobarnog bronha.

T1a – tumor \leq 2,0 cm u najvećem dijametru.

T1b – tumor \square 2 cm i \leq 3 cm u najvećem dijametru.

T2 Tumor \square 3,0 cm i \leq 7 cm u najvećem dijametri ili tumor sa bilo kojom od sledećih karakteristika:

- zahvata glavni bronh \geq 2 cm distalno od karine.
- zahvata visceralnu pleuru
- udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji zahvataju hilarnu regiju ali ne i celo pluće.

T2a – tumor \square 3 cm i \leq 5 cm.

T2b – tumor \square 5 cm i \leq 7 cm

T3 Tumor \square 7,0 cm u najvećem dijametri ili tumor sa bilo kojom od sledećih karakteristika:

- direktno zahvata: grudni zid, dijafragmu, nervus frenicus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, glavni bronh na manje od 2 cm od karine bez njenog zahvatanja.
- atelektaza ili opstruktivni pneumonitis celog pluća.
- odvojeni tumorski nodusi u istom režnju.

T4 Tumor bilo koje veličine koji zahvata: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, nervus recurens, ezofagus, kičmene pršljenove, karinu ili sa odvojenim tumorskim nudusima u drugom ipsilateralnom režnju.

N status

U okviru N statusa nije bilo bitnijih promena samo je izvršena podela već postojećih lokalizacija po zonama (slika 1 i 2) (43).

Zahvatanje limfnih čvorova – **N**

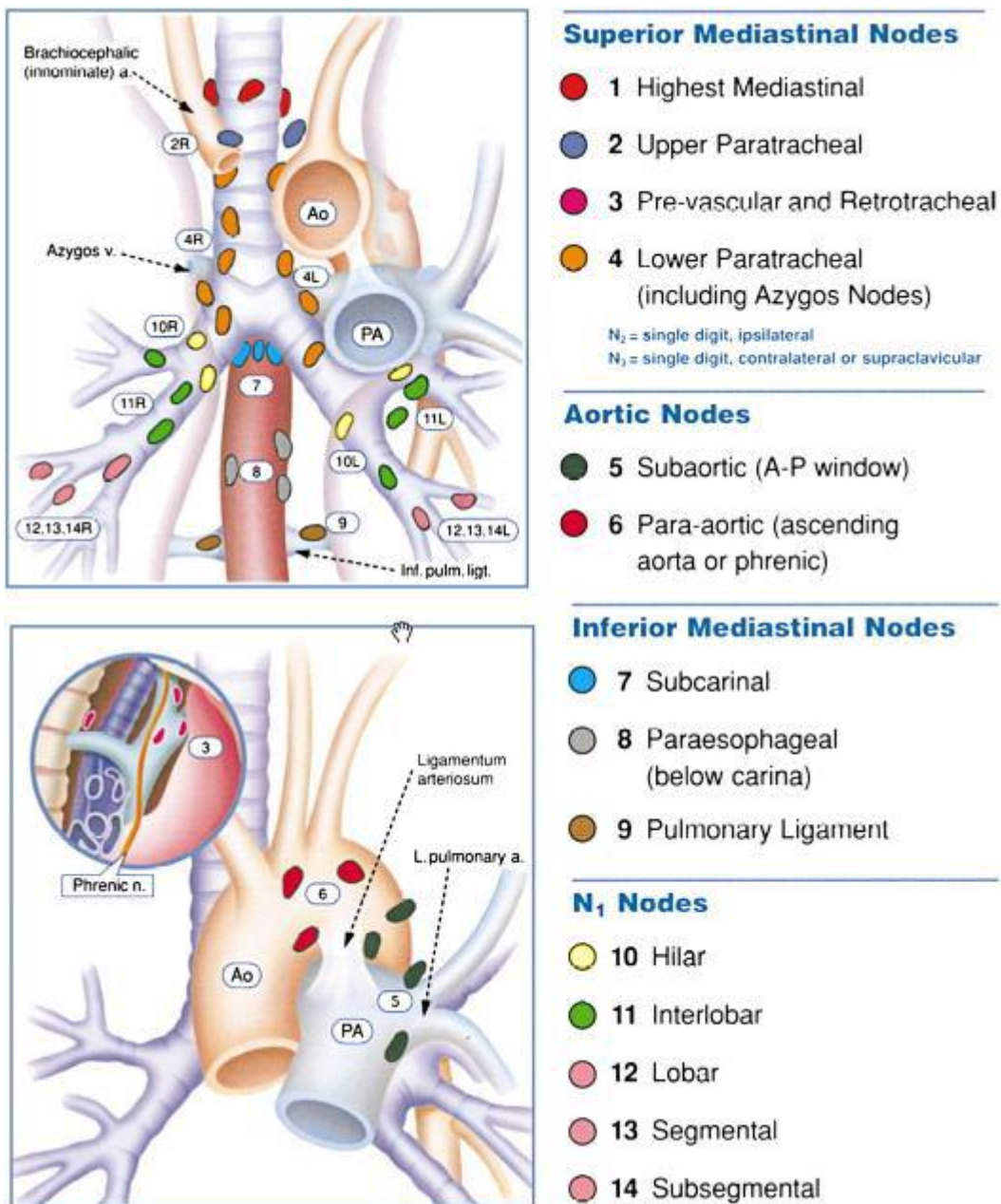
N0 Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.

N1 Metastaze bilo u ipsilateralnim peribronhijalnim ili hilarnim limfnim čvorovima, bilo i u jednim i u drugim, uključujući direktno zahvatanje.

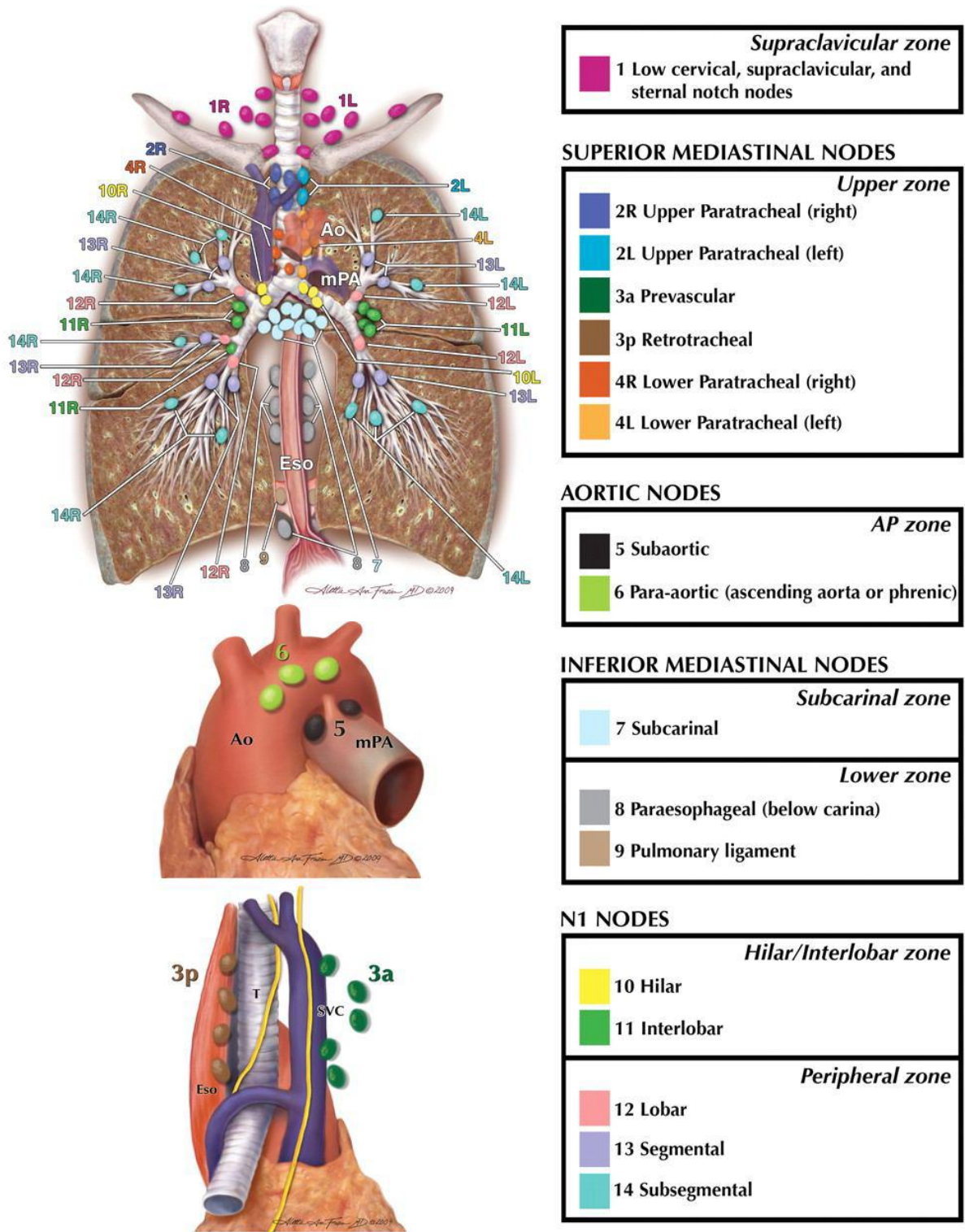
N2 Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnom limfnom čvoru.

N3 Metastaze u kontralateralnim mediastinalnim, kontralateralnim hilarnim, u ipsilateralnim i/ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima.

Slike 1 i 2. Mountain Dresler mapa limfnih čvorova.



Slika 1.



Slika 2.

M status

Što se tiče M statusa statističke analize su pokazale da tumori sa dodatnim čvorom u drugom ipsilateralnom režnju imaju najbolju prognozu, da tumori sa pleuralna invazijom i tumori sa dodatnim kontralateralnim čvorom imaju slično petogodišnje preživljavanje a da tumori sa udaljenim (ekstratorakalnim) metastazama imaju izuzetno loše petogodišnje preživljavanje. Iz tih razloga izvršena je subklasifikacija na M1a stadijum (tumori sa dodatnim kontralateralnim čvorom i tumori sa pleuralnim čvorovima, maligni pleuralnim i/ili perikardnim izlivom) i na M1b stadijum (udaljene ekstratorakalne metastaze) (38).

Udaljene metastaze – M

M0 Bez udaljenih metastaza

M1 Udaljene metastaze.

M1a – odvojen tumorski nodul(i) u kontralateralnom režnju, tumor sa pleuralnim nodulima ili maligni pleuralni ili perikardni izliv.

M1b – udaljene metastaze

TNM - STADIJUMI

| | | | |
|------------------|-----|----|----|
| Okultni karcinom | Tx | N0 | M0 |
| Stadijum 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadijum IA | T1a | N0 | M0 |
| | T1b | N0 | M0 |
| Stadijum IB | T2a | N0 | M0 |
| Stadijum IIA | T1a | N1 | M0 |
| | T1b | N1 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| Stadijum IIB | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| Stadijum IIIA | T3 | N0 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |

| | | | |
|---------------|-------------|-------------|-------|
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Stadijum IIIB | bilo koji T | N3 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| Stadijum IV | bilo koji T | bilo koji N | M1a,b |

Stejdžing mikrocelularnog karcinoma

Ograničena bolest

LD (*Limited Disease*) – lokalizovan u jednom plućnom krilu

- korespondira sa stadijumima I-IIIa u TNM sistemu

Proširena bolest

ED (*Extensive Disease*) prošireniji od LD stadijuma (oba plućna krila, udaljeni limfni čvorovi ili organi)

- korespondira sa stadijumima IIIB i IV u TNM sistemu

VRSTE STEJDŽINGA

cTNM - Kliničko-dijagnostički stejdžing - baziran na bilo kom dijagnostičkom postupku sem torakotomije (fizički pregled, rutinski i specijalni rendgenogrami, bronhoskopija, ezofagoskopija, medijastinoskopija, medijastinostomija, torakocenteza, torakoskopija, kao i bilo koji drugi postupak za dokazivanje ekstratorakalnih metastaza). Konačni stejdžing za bolesnike koji nisu torakotomirani.

ycTNM - Tokom i posle inicijalne (neoadjuvantne) terapije.

sTNM - Hirurško-evaluativni stejdžing - baziran na informacijama dobijenih za vreme eksplorativne torakotomije, uključujući rezultate biopsija urađenih za to vreme.

pTNM - Posthirurški-patološki stejdžing - baziran na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata.

- ypTNM** - Posthirurški-patološki stejdžing baziran na nalazima torakotomije i patološkog pregleda resektata posle inicijalne (neoadjuvantne terapije).
- rTNM** - Retretmanski stejdžing - kod bolesnika sa progresivnom bolesti; svi dostupni dijagnostički postupci pre daljeg tretmana.
- aTNM** - Autopsijski stejdžing - postmortalno ispitivanje

1.4 NAJNOVIJA KLASIFIKACIJA TUMORA PLUĆA

Klasifikacija tumora pluća se menjala tokom godina. Najšire prihvaćena klasifikacija tumora pluća je klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO). U praktične svrhe često se koristi klinički zasnovana podela tumora pluća na sitnoćelijske - mikrocelularne karcinome (SCLC-small cell lung carcinom) i ne-sitnoćelijske karcinome - nemikrocelularne karcinome (NSCLC- non small cell lung carcinom). NSCLC karcinomi pluća zastupljeni su u 80% slučajeva obolelih pacijenata, dok se SCLC javlja u 19%, a ostali tipovi u 1% slučajeva. Svi karcinomi pluća pokazuju histološku heterogenost što znači da u svakom tumoru postoji različito citološko ispoljavanje skoro svake pojedinačne ćelije. U brojnim radovima se navodi da se 2- 45% karcinoma bronha sastoji od dva ili više histoloških tipova (44).

Svetska Zdravstvena Organizacija je 2015. godine objavila najnoviju klasifikaciju tumora pluća, pleure, tumusa i srca sa brojnim važnim promenama u odnosu na klasifikaciju iz 2004 godine. Najznačajnije promenene u ovom izdanju uključuju:

1. Upotreba imunohistohemije prilikom klasifikacije tumora.
2. Novi naglasak na genetskim istraživanjima, posebno na upotrebi molekularnih testiranja u cilju personalizovanja strategije lečenja za pacijente sa uznapredovalim karcinomom pluća.
3. Novu klasifikaciju tumora u sitnim biopsijama i citologiji sličnu onoj koja je predložena 2011 godine od strane IASLC / ATS / ERS.
4. Potpuno drugačiji pristup adenokarcinomima pluća kao što je takođe predložen 2011. godine od strane IASLC / ATS / ERS.
5. Ograničavanje dijagnoze krupnoćelijskih karcinoma samo na resecirane tumore koji nemaju jasnu morfološku i imunohistohemijsku diferencijaciju sa reklasifikacijom prethodnih podtipova krupnoćelijskih karcinoma u različite kategorije.
6. Reklasifikacija skvamoznih karcinoma u keratinizirajući, nekeratinizirajući i bazaloidni podtip, sa tim da nekeratinizirajući skvamozni karcinomi zahtevaju imunohistohemijski dokaz skvamozne diferencijacije.
7. Grupisanje neuroendokrinih tumora u jednu zajedničku kategoriju.
8. Dodavanje NUT karcinoma.
9. Izmena pojma sklerozirajući hemangiom u sklerozirajući pneumocitom.
10. Izmena hamartom u plućni hamartom.

11. Stvaranje grupe PEComatozni tumori koji uključuju a) limfangioleiomiomatosu, b) benigni PECom (sa svetloćelijskim tumorom kao varijantom), i c) maligni PECom.
12. Uvođenje entiteta plućni miksoidni sarkom sa EWSR1–CREB translokacijom.
13. Dodavanje entiteta mioepitelioma i mioepitelijalnih karcinoma koji pokazuju EWSR1 genski rearanžman.
14. Priznavanje korisnosti WWTR1–CAMTA1 fuzije u dijagnostici epiteloidnih hemangioendotelima.
15. Dodavanje *Erdheim–Chester* bolesti u grupu limfoproliferativnih tumora.
16. Uključivanje u grupu tumora ektopičnog porekla tumore germinativnih ćelija, intrapulmonalni timom, melanom i meningeom (45).

U najnovijoj klasifikaciji tumora pluća posebne smernice su date klasifikaciji tumora u sitnim biopsijama i citološkim razmazima. Ove smernice su značajne jer su dve trećine pacijenata sa karcinomom pluća u odmaklom stadijumu bolesti a njihova dijagnoza se obično uspostavlja na osnovu sitnih biopsija i citoloških razmaza (46). Osim toga moglo bi se očekivati da će uvođenjem skrininga za karcinom pluća biti sve više pacijenata sa ranim stadijumom bolesti tj. biće dijagnostikovani na sitnim biopsijama. Ovi sitni bioptički uzorci su potrebni ne samo za klasifikaciju nego i za molekularna testiranja (46-48). Takođe, ovo je prva SZO klasifikacija koja je obezbedila standardizovane kriterijume i terminologiju za dijagnozu karcinoma pluća u sitnim biopsijama i citološkim razmazima. Prethodne SZO klasifikacije (1967, 1981, 1999 i 2004 godine) su bile zasnovane pre svega na resekcionim uzorcima. Citologija je prvi put bila uključena u klasifikaciji iz 2004. godine, međutim praktična pitanja dijagnoze karcinoma pluća u sitnim biopsijama nisu bila obuhvaćena (49).

Međutim tokom poslednjih nekoliko godina se situacija drastično promenila jer je za primenu specifične terapije bilo neophodna tačna histološka dijagnoza i molekularno ispitivanje u sitnim biopsijama. Takođe, preporučeno je da se što je više moguće smanji upotreba dijagnoze NSCLC NOS i da se tumori klasifikuju prema njihovom specifičnom histološkom podtipu (46, 50).

Preporučeno je da se u sitnim biopsijama tumori koji imaju jasne morfološke obrasce adenokarcinoma (acinarni, papilarni, lepidični, mikropapilarni) ili skvamoznog karcinoma (nedvosmisljena keratinizacija ili formiranje intercelularnih mostića) dijagnostikuju kao adenokarcinom ili skvamozni karcinom bez upotrebe imunohistohemije osim ako se primenom TTF-1 ne želi isključiti metastatski adenokarcinom (51,52).

Kod slabo diferentovanih tumora, koji ne pokazuju jasnu diferencijaciju na rutinskoj svetlosnoj mikroskopiji preporučuje se primena imunohistohemije sa tim da se ako je moguće sačuva što više tkiva za molekularno testiranje.

Većina tumora može biti klasifikovana pomoću pojedinačnih markera za adenokarcinom (npr. TTF-1 ili mucin) i pojedinačnih markera za skvamozni karcinom (npr. p40 ili p63). Nemikrocelularni karcinomi koji ne pokazuju jasnu morfološku i imunohistohemijsku diferencijaciju prema adenokarcinomu ili skvamoznom karcinomu treba da se klasifikuju kao nemikrocelularni karcinom koji nije drugačije sepcifikovan (NOS). Na ovaj način, primenom imunohistohemije povećava se preciznost dijagnoze i dijagnoza NSCC NOS se izbegava u 90% slučajeva (51,52).

Promene u klasifikaciji adenokarcinoma na resekcionim uzorcima

Klasifikacija adenokarcinoma pluća pretrpela je značajne promene 2011. godine od strane međunarodnih asocijacija za proučavanje karcinoma pluća (IASLC / ATS / ERS). U radne grupe su bili uključeni onkolozi/pulmolozi, patolozi, radiolozi, molekularni biolozi i torakalni hirurzi. Ove preporuke su gotovo u potpunosti uključene u SZO klasifikaciju karcinoma pluća iz 2015 godine.

Glavne promene su uključivale:

1. Ukidanje pojmova bronhioloalveolarni karcinom (BAC) i mešani podtip adenokarcinoma.
2. Dodavanje pojma adenokarcinoma in situ (AIS) kao preinvazivne lezije kojem se pridružuje i atipična adenomatozna hiperplazija.
3. Dodavanje pojma minimalno invazivni adenokarcinom (MIA)
4. Klasifikacija invazivnih adenokarcinoma prema dominantnom histološkom podtipu određenom semikvantitativno procentualnom procenom i dodavanje svih ostalih podtipova prisutnih više od 5%.
5. Upotreba termina “lepidični” za neinvazivnu komponentu (ranije klasifikovanu kao BAC) prisutne kao deo invazivnog adenokarcinoma.
6. Uvođenje termina “invazivni mucinozni adenokarcinom” za adenokarcinome ranije klasifikovane kao mucinozni BAC, isključujući tumore koji ispunjavaju kriterijume za AIS ili MIA.
7. Ukidaju se podtipovi “*clear cell*” i “*signet ring*” adenokarcinoma i značaj njihovog prepoznavanja u bilo kojoj količini je mali.

8. Ukidanje termina mucinozni cistadenokarcinom, uključujući i one pod kategorijom koloidnog karcinoma (46,49,50,53).

Dijagnostički kriterijumi za adenokarcinom in situ (AIS):

1. Veličina tumora ≤ 3 cm.
2. Solitarni adenokarcinom.
3. Čist lepidični tip rasta.
4. Odsustvo stromalne, vaskularne i pleuralne invazije.
5. Odsustvo paterna invazivnih adenokarcinoma (kao što su acinarni, papilarni, mikropapilarni, solidni, koloidni, enterični, fetalni ili invazivni mucinozni adenokarcinom)
6. Odsustvo širenja kroza alveolarne prostore.
7. Uglavnom nemucinozni tip ćelija (pneumociti tip II i Klara ćelije), retko mogu biti prisutne mucinozne ćelije (visoko cilindrične ćelije sa bazalno smeštenim jedrima i obilnim citoplazmatskim mucinom, ponekad podsećaju na peharaste ćelije).
8. Nuklearna atipija je odsutna ili neupadljiva.
9. Proširene septe sa sklerozom/elastozom su uobičajene, naročito u nemucinoznom adenokarcinomu in situ (19,46,50).

Dijagnostički kriterijumi za minimalno invazivni adenokarcinom (MIA):

1. Veličina tumora ≤ 3 cm.
2. Solitarni adenokarcinom.
3. Čist lepidični tip rasta.
4. Invazivna komponenta $\leq 0,5$ cm u najvećoj dimenziji u jednom fokusu.
5. Izmerena invazivna komponenta uključuje:
 - bilo koji histološki podtip izuzev lepidičnog (kao što su acinarni, papilarni, mikropapilarni, solidni, koloidni, fetalni ili invazivni mucinozni adenokarcinom)
 - infiltraciju miofibroblastne strome tumorskim ćelijama
6. Dijagnoza minimalno invazivnog adenokarcinoma je isključena ako tumor:
 - infiltruje limfne i krvne sudove, vazdušne prostore i pleuru.
 - sadrži područja nekroze.
 - širi se kroz vazdušne prostore

7. Uglavnom nemucinozni tip ćelija (pneumociti tip II i Klara ćelije), retko mogu biti prisutne mucinozne ćelije (visoko cilindrične ćelije sa bazalno smeštenim jedrima i obilnim citoplazmatskim mucinom, ponekad podsećaju na peharaste ćelije) (19,46,50).

Što se tiče termina lepidični, resecirani primarni invazivni adenokarcinom pluća u kojem preovlađuje lepidični obrazac rasta treba da se zove “adenokarcinom lepidičnog podtipa” ili “lepidični adenokarcinom” sa pominjanjem procenta lepidične komponente i spiskom procentualne zastupljenosti svih ostalih obrazaca.

Dijagnoza AIS ili MIA se može jedino postaviti na reseciranim tumorima koji su u potpunosti uzeti za histološku evaluaciju jer se samo potpunim pregledom mogu tražiti žarišta invazije. Stoga, kada imamo sitnu biopsiju sa nemucinoznim tumorom lepidičnog obrasca rasta, dijagnoza bi trebalo da bude “adenokarcinom sa lepidičnim obrascem rasta” uz komentar da bi to mogla da bude lezija koja predstavlja AIS, MIA ili invazivni adenokarcinom lepidičnog podtipa (45).

1.5 KLASIFIKACIJA TUMORA PLUĆA SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE (SZO-WHO 2015 godina)

1. EPITELNI TUMORI

Adenokarcinomi:

- Lepidični adenokarcinom
- Acinarni adenokarcinom
- Papilarni adenokarcinom
- Mikropapilarni adenokarcinom
- Solidni adenokarcinom
- Invazivni mucinozni adenokarcinom
 - Mešani invazivni mucinozni i nemucinozni adenokarcinom
- Koloidni adenokarcinom
- Fetalni adenokarcinom
- Enterični adenokarcinom
- Minimalno invazivni adenokarcinom
 - Nemucinozni
 - Mucinozni
- Preinvazivne lezije
 - Atipična adenomazna hiperplazija
 - Adenokarcinom in situ
 - Nemucinozni
 - Mucinozni

Skvamozni karcinomi:

- Keratinizirajući skvamozni karcinom
- Nekeratinizirajući skvamozni karcinom
- Bazaloidni skvamozni karcinom
- Preinvazivne lezije
 - Skvamozni karcinom in situ

Neuroendokrini tumori:

- Mikrocelularni karcinom
 - Kombinovani mikrocelularni karcinom
- Krupnoćelijski neuroendokrini karcinom
 - Kombinovani krupnoćelijski neuroendokrini karcinom
- Karcinoidi
 - Tipični karcinoid
 - Atipični karcinoid
- Preinvazivne lezije
 - Difuzna idiopatska plućna neuroendokrini hiperplazija

Krupnoćelijski karcinom

Adenoskvamozni karcinom

Pleomorfni karcinom

Vretenastoćelijski karcinom

Gigantocelularni karcinom

Karcinosarkom

Pulmonarni blastom

Drugi i neklasifikovani karcinomi:

- Limfoepitelioma like karcinom
- NUT karcinom

Tumori tipa pljuvačnih žlezda:

- Mukoepidermoidni karcinom
- Adenoid cistični karcinom
- Epitelijalni-mioepitelijalni karcinom
- Pleomorfni adenom

Papilomi:

- Skvamozni papilom
 - Egzofitni
 - Inveterirani
- Glandularni papilom
- Mešani skvamozni i glandularni papilom

Adenomi:

- Sklerozirajući pneumocitom
- Alveolarni adenom
- Papilarni adenom
- Mucinozni adenom
- Adenom tipa pljuvačnih žlezda

2. MEZENTHIMALNI TUMORI

Pulmonarni hamartom

Hondrom

PEComatozni tumori

- Limfangioleiomyomatosis
- Benigni PECom
 - Svetlo ćelijski tumor
- Maligni PECom

Kongenitalni peribronhijalni miofibroblastični tumor

Difuzna pulmonarna limfangiomatoza

Inflamatorni miofibroblastični tumor

Epiteloidni hemangioendoteliom

Pleuropulmonarni blastom

Sinovijalni sarkom

Sarkom plućne arterije

Pulmonarni miksoidni sarkom sa EWSR1-CREB1 translokacijom.

Mioepitelijalni tumori

- Mioepitelioma
- Mioepitelijalni karcinom

3. LIMFOHISTIOCITNI TUMORI

Ekstranodalni B ćelijski limfom marginalne zone MALT porekla

Difuzni krupnoćelijski B limfom

Limfomatoidna granulomatoza

Intravaskularni krupnoćelijski B limfom
Pulmonarna Langerhans ćelijska histiocitoza
***Erdheim-Chester*-ova bolest**

4. TUMORI EKTOPIČNOG POREKLA

Germinativni ćelijski tumori

- Zreli teratom
- Nezreli teratom

Intrapulmonalni timom

Melanom

Meningeom, NOS

5. METASTATSKI TUMORI

1.6 „STAGING“ „RESTAGING“ I „DOWNSTAGING“ KARCINOMA PLUĆA

Adekvatan preoperativni „staging“ i „restaging“ mediјastinalnih limfnih žlezda kod obolelih od NSCLC je od ogromnog značaja, jer od toga zavisi izbor terapijskog postupka, a samim tim i prognoza i ishod lečenja. U cilju primarnog stejdžinga, mediјastinoskopija ostaje zlatni standard za sagledavanje stanja žlezda gornjeg mediјastinuma. Invazivne procedure nisu neophodne kod pacijenata sa perifernim tumorima i negativnim nalazom PET-CTa. U slučaju centralno lokalizovanih tumora, PET pozitivnog nalaza u nivou hilarnih (N1) žlezda, oskudnog preuzimanja FDG od strane primarnog tumora, kao i u prisustvu žlezda ≥ 16 mm na CT, invazivni stejdžing je neophodan. Pozitivan nalaz PET uvek treba da bude i citološki/histološki potvrđen. U tom cilju može se koristiti i EBUS-FNA, kao i EUS-FNA, tehnike koje su manje invazivne od mediјastinoskopije. Njihova specifičnost je visoka, ali je negativna prediktivna vrednost niska. Zbog toga, u slučaju negativnog nalaza dobijenog ovim postupcima, indikovani su invazivniji hirurški postupci. Što se tiče restejdžinga, invazivne tehnike, bilo hirurške, bilo endoskopske su poželjne, uprkos ohrabrujućim rezultatima PET/CT. Ako se dobije pozitivan nalaz, hirurško lečenje kod najvećeg broja bolesnika nije indikovano (54).

Hirurško lečenje je standardni vid lečenja koji se primenjuje kod bolesnika sa NSCLC u I – III A stadijumu bolesti. U daljem toku lečenja većina ovih bolesnika razvija lokalni ili udaljeni relaps bolesti tako da se petogodišnje preživljavanje može očekivati u 57% bolesnika u T1N0M0 stadijumu i 23% u T1-3N2M0 stadijumu nakon operacije. Upotreba adjuvantne hemioterapije zasnovane na cispladini i radioterapije nakon kompletne hirurške resekcije u cilju popravljanja ishoda lečenja ovih bolesnika je pokazala svoju opravdanost.

Loš ishod hirurškog lečenja se naročito odnosi na bolesnike sa preoperativno dokazanim metastazama u N2 limfnim čvorovima. U ovim okolnostima preporučuje se primena preoperativne neoadjuvantne (indukcione) hemioterapije sa ili bez konkurentne zračne terapije. Teorijska zasnovanost ovog pristupa bazira se na terapijskom odgovoru kako primarnog tumora tako i metastaza u limfnim čvorovima nakon neoadjuvantne terapije koji omogućava bezbedno hirurško lečenje. Učinak hirurškog lečenja nakon neoadjuvantne terapije u ukupnom preživljavanju bolesnika sa preoperativno dokazanim zahvatanjem N2 limfnih čvorova nije u potpunosti rasvetljen.

Neoadjuvantna terapija kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim (IIIA-IIIB) karcinomom pluća i zahvaćenim N2 limfnim čvorovima jedan je od modusa multimodalnog lečenja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomima pluća u cilju poboljšanja ishoda njihovog lečenja (55).

Ovakav pristup podrazumeva prevođenje bolesnika iz višeg u niži stadijum bolesti - "downstaging". Nakon indukciono terapije hirurško lečenje bi trebalo da omogući eradikaciju rezidualne i hemioradiorezistentne populacije malignih ćelija i omogući bolji ishod lečenja (56-59).

Na žalost, do danas ne postoje uniformni stavovi o primeni neoadjuvantne terapije i njenoj efikasnosti kod bolesnika sa zahvaćenim N2 limfnim čvorovima (60,61).

Meta-analize bazirane na publikovanim trajalima nisu potvrdile benefit u ukupnom preživljavanju bolesnika u stadijum IIIA N2 bolesti ali je potvrđen benefit u boljoj lokalnoj kontroli bolesti i produženju perioda bez bolesti (*progression-free survival*) (62,63). Zapaženo je da pacijenti kod kojih je urađena pneumonektomija nakon neoadjuvantne terapije imaju lošiju prognozu bolesti (64,65). Dodatne analize u grupama pacijenata koji su podvrgnuti multimodalnom vidu lečenja u stadijumu IIIA ukazuju na bolji ishod bolesti kod onih kod kojih je postignut "downstaging" i urađena lobektomija. Ova okolnost zahteva dodatnu validaciju i prepoznavanje prognostičkih i prediktornih faktora za dobar tumorski odgovor (66-68).

Do danas nije utvrđena povezanost između pojedinih obrazaca tumorskog odgovora i vrste terapije (hemioterapije i hemioradioterapije). S obzirom na značaj kompletnog patološkog odgovora i tumorske regresije u prognozi ishoda lečenja, iznalaženje ove povezanosti je od značaja za dizajniranje budućih neoadjuvantnih trajala (69).

Prilikom utvrđivanja histološke slike tumorske regresije veoma je važno i merenje areje rezidualnog tumora (ART). Kako je veličina tumora jedan od prognostičkih faktora za bolesnike sa NSCLC koji nisu primali neoadjuvantnu terapiju tako je i merenje areje rezidualnog tumora, za razliku od makroskopske veličine tumora, jedan od prognostičkih faktora za bolesnike sa NSCLC koji su primali neoadjuvantnu terapiju. Takođe, utvrđeno je da je pleuralna invazija značajan prognostički faktor za bolesnike sa NSCLC koji su primali neoadjuvantnu terapiju, tj. ovi bolesnici su imali lošiju prognozu (70).

Većina studija koji evaluiraju efekte neoadjuvantnog pristupa potvrđuju da se na ovakav način može omogućiti hirurško lečenje znatnog broja bolesnika koji su imali neresektabilan tumor, naročito u odnosu na nodalni status bolesti (70,71).

Dakle, krajni cilj neoadjuvantne terapije trebalo bi da bude resektabilnost i "downstaging" koji bi mogao da obezbedi u specifičnim kliničkim situacijama i sveukupni onkološki benefit (72-76).

Histopatološka slika tumorske regresije

Pojava novih modaliteta u lečenju onkoloških pacijenata i brzo menjanje trendova u modernoj medicini zahteva razvoj strategija u smislu prilagođavanje tretmana promenljivim zahtevima pacijenata. Odgovori na hemioterapiju se ne mogu sa sigurnošću predvideti. Histopatološke promene u tumorskom tkivu variraju od pacijenta do pacijenta. Različite studije su opisale razne morfološke promene vidljive nakon neoadjuvantne hemioterapije u brojnim tumorima, uključujući karcinom dojke, karcinom debelog creva, karcinom jajnika, karcinome glave i vrata, karcinom jednjaka, Vilmsov tumor i nemikrocelularne karcinome pluća (77).

Spektar histopatoloških promena u tumorskom tkivo se može podeliti na dva dela: histopatološke promene u tumorskim ćelijama i histopatološke promene u tumorskoj stromi. Promene u tumorskim ćelijama se dešavaju kako na jedrima tako i u citoplazmi i obuhvataju: degenerativne promene, povećanje ili smanjene jedara, bizarna jedra, multijedarne tumorske ćelije, vakuolizacija jedara i citoplazme i nekrozu ćelija. Pored toga opisane su i gubitak arhitektonike, diskohezija ćelija i skupljanje jedara u smislu kariorekse, kariolize i kariopiknoze (77-82).

S obzirom na prisustvo velikog broja različitih regresivnih promena veoma je značajno da se prepoznaju žive tumorske ćelije tj. da se morfološki razlikuju žive ćelije jasnog nuklearnog hromatina i netaknute nuklearne i citoplazmatske membrane od ćelja sa sigurnim kriterijumima nekroze (karioreksa, karioliza i kariopiknoza). Nekroza predstavlja najčešću i najznačajniju promenu koju posmatramo.

Promene u tumorskoj stromi obuhvataju: fibrozu, mutilantnu fibrozu, elastožu, kolagenizaciju, hijalinizaciju, mikrokalifikciju i neovaskularizaciju (78,79,81-86). Pored toga uočava se i hijalinizacija zidova stromalnih krvnih sudova sa opstrukcijom njihovog lumena. Takođe, ponekad se uočava i atrofija okolnog zdravog parenhima organa. U nekim slučajevima zabeležena su i područja fibrinoidne nekroze u stromi kao i mucinozne promene. Limfocitna reakcija, prisustvo plazma ćelija i makrofaga sa formiranjem histiocitnih džinovskih višejedarnih ćelija su primećeni kao odgovor domaćina na nekrozu tumorskog tkiva.

Najčešći zapaljenski odgovor je limfocitnog tipa, zatim mešovito tipa, plazmocitni, histiocitni i gigantocelularni. Gigantocelularna reakcija je značajno u korelaciji sa svim tipovima tumorskog odgovora.

Patohistološki slične promene su uočene kao odgovor na hemioterapiju i u drenirajućim limfnim čvorovima. Iako su ove promene bile primećene u mnogim studijama pozitivna korelacija prisustva ovih promena sa efektom hemioterapije nije bila značajna (78, 83-85,87).

Histopatološka slika terapijom indukovane i spontane regresije karcinoma pluća

Terapijom indukovane morfološke regresivne promene u karcinomima pluća slične su sa promenama u drugim tipovima karcinoma. Većina studija koje se bavi morfološkom tumorske regresije u karcinomima pluća objavile su međusobno slične rezultate kao i studije koje se bave drugima vrstama karcinoma. U određivanju stepena tumorske regresije najvažnije je odrediti količinu vijabilnog tumorskog tkiva tj. aree rezidualnog tumora (ART). Iz tog razloga neophodno je jasno razlikovati žive od nekrotičnih tumorskih ćelija.

Nekroza unutar tumorskog tkiva predstavlja veoma čestu promenu i ona može nastati dejstvom terapije ili je ishemijske prirode. Nekroza se obično dešava u centralnim delovima tumora. Oko tumorske nekroze je obično prisutan uzak rub ćelija penušave citoplazme. Klasteri ćelija penušave citoplazme mogu biti prisutni i bez tumorske nekroze. Idući ka periferiji tumorskog čvora klasteri ćelija penušave citoplazme se nadovezuju na veoma vaskularizovano nespecifično granulaciono tkivo. U tumorskom čvoru se takođe uočavaju i isprani igličasti kristali holesterola, lokalizovani uglavnom u marginalnim područjima tumorske nekroze ili oko ćelija penušave citoplazme. Ponekad su ovi isprani igličasti kristali holesterola okruženi multijedanim džinovskim ćelijama tipa oko stranog tela. Periferno od nespecifičnog granulacionog tkiva prisutno je zrelo fibrozno vezivno tkivo sa velikim područjima formiranja ožiljaka. Fibroza u nekim slučajevima može da poprimi mutilantni karakter sa velikim područjima destrukcije okolnog zdravog parenhima pluća. Unutar područja fibroze mogu da se uoče i područja kondenzacije elastičnih i kolagenih vlakana, kao i područja hijalinizacije. Na mestu primarnog tumora ali i u okolnom plućnom parenhimu zidovi krvnih sudova mogu da pokazuju promene u rasponu od endarteritisa sa fibrinoidnom nekrozom do kompletne ožiljne obliteracije lumena krvnih sudova. Opisane promene mogu biti odgovorne za nastanak ishemijske nekroze tumorskog tkiva.

Formiranje ožiljnog vezivnog tkiva može dovesti do destrukcije zida bronhija i bronhijola kao i okolnog peribronhijalnog tkiva. Može ponekad da se vidi i hiperplazija pneumocita, koji čak mogu formirati manje grupe izgleda tumorleta uklopljene u ožiljno vezivno tkivo (88,89).

U većini isečaka mogu da se vide i intraalveolarni makrofagi sa braonkastim pigmentom hemosiderinom tj. hemosiderofagi. Ovi hemosiderofagi se obično vide neposredno uz vitalno tumorsko tkivo ili u područjima koja su regresivno izmenjena ali se uočavaju i u okolnom neizmenjenom plućnom parenhimu. Uglavno su hemosiderofagi odraz pratećeg krvarenja koje se kreće od manjih ekstravazacija eritrocita do veći hemoragijskih područja.

Osim terapijski indukovanih histoloških promena u karcinomima pluća uočavaju se i citološke promene. Ove promene se u osnovi ne razlikuju od prethodno opisanih citoloških promena u tumorima porekla drugih organa i obično se svode na nuklearnu piknozu uglavnom nepravilnog obilka, značajno uvećanje i ponekad vakolizaciju jedara.

Na osnovu ovih opisani morfoloških regresivnih promena i njihovog odnosa sa vijabilnim tumorskim tkivom tj. ART-om stiče se utiska o obimu i stepenu terapijom indukovane tumorske regresije.

Spontane morfološke regresivne promene u karcinomima pluća su slične onima koje se javljaju i pod dejstvom terapije. Međutim ove promene su obično mnogo manje izražene. Nekrotična područja su okružena vijabilnim tumorskim tkivom bez ćelija penušave citoplazme. Fibroza nikad ne poprima mutilantni karakter i ne dovodi do destrukcije okolnih struktura. Takođe zidovi krvnih sudova nisu izmenjeni u smislu zadebljanja i obliteracije lumena. Klasteri penušavih makrofaga, isprani igličasti kristali holesterola i gigantoelularna reakcija se javljaju samo u pojedinačnim slučajevima (88,89).

1.7 TERAPIJA NEMIKROCELULARNIH KARCINOMA PLUĆA

Tradicionalan tretman karcinoma pluća je bio podeljen u tri pravca: operacija za one pacijente čiji su tumori izgledali operabilno nakon opsežnog kliničkog stejdžinga, agresivna hemoterapija za većinu mikrocelularnih karcinoma (tipično sa etopozidom i cisplatinom), i palijativna ili radikalna hemoterapija i/ili radioterapija za inoperabilne nesitnoćelijske karcinome pluća.

Uvođenjem neoadjuvantne terapije postiže se smanjenje veličine tumora do operabilnih proporcija tako da se postiže povoljan terapijski efekat za pacijente koji su ranije lečeni samo palijativno (90). Postoperativnom (adjuvantnom) hemoterapijom sa takođe postiže bolje preživljavanje (91). Novi hemoterapeutske lekovi se stalno uvode i agresivna hemoterapija je bila sve više u ponudi za lečenje pacijenata sa inoperabilnim nesitnoćelijskim karcinomom pluća (92,93). Međutim ovi lekovi su delovali protiv svih ćelija, kao tumorskih tako i zdravih i brojni neželjeni efekti su ograničavali njihovu dozu. Srećom, uvode se potpuno novi antikancerogeni lekovi koji deluju mnogo preciznije (94,95). Povoljna karakteristika je da su neki od njih mnogo manje toksični. Oni imaju tendenciju ne samo da usporavaju rast nego i ubiju tumorske ćelije dovodeći do ne samo stabilizacije bolesti nego i regresije, delujući često sinergistički sa konvencionalnim hemoterapeutskim agensima. Mnogi od ovih novih lekova deluju izmenom puteva transdukcije koji je važan u kontinuiranom rastu ćelija karcinoma (96). Oni uključuju antitela protiv oba receptora faktora rasta na površini tumorskih ćelija i niskomolekularne inhibitore citoplazmatskog domena receptora. Aktivacija tirozin kinaze (TK) je važan signal za rast karcinoma pluća i članovi familije epidermalnog faktora rasta poput HER2/neu, koji deluju kao TK receptori su meta od strane monoklalnog antitela cetuksimab i trastuzumab i niskomolekulnih inhibitora TK kao što su gefitinib i erlotinib (97,98). U kombinaciji sa konvencionalnom hemoterapijom gefitinib se pokazao posebno efikasan za produženje preživljavanja od karcinoma pluća koji izražavaju odgovarajuće genske mutacije (99,100). Nasuprot tome, mutacija K-ras, koja se kodira nishodno od epidermalnog faktora rasta i visoka ekspresija ERCC1 su povezane sa rezistencijom na TK inhibitore (101,102). Osetljivost genetskih markera na specifične citotoksične agense je korisna za određivanje verovatnoće odgovora na tradicionalnu hemoterapiju. Primeri su ERCC1 i BRCA1 za platinu i RRM1 za gemcitabin i antifolatne inhibitore timidilat sintaze kao što je pemetreksed (103,104). Hemoterapijski trajali usmereni

na pacijente sa karcinomom pluća koji sadrže ELM4-ALK rearanžman gena su takođe u progresiji (105).

Hirurška terapija, tj. resekcija rezervisana je pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja bilo kao deo multimodalitetnog pristupa, sa adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti (106,107, 108).

U lokalno uznapredovalo bolesti hirurgija se ređe primenjuje, posebno kao primarni pristup. Multimodalitetni pristup je osnovni terapijski princip (hemio- i radioterapija, eventualno hirurgija), a odluka o modalitetu lečenja uveliko i najpre zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti. Pritom je za odluku o terapijskom pristupu naročito od značaja za nehomogenu grupu stadijuma III, status medijastinumskih limfnih žlezda (N2), sa aspekta zahvaćenosti malignim procesom, i to ne samo zavisno od specifične lokalizacije, već i od broja zahvaćenih žlezda i vremena njihove patohistološke dijagnostike (pre- ili per-i postoperativno).

Savremena saznanja ukazuju na to da je konkurentna hemioradioterapija superiorna u odnosu na sekvencijalnu terapiju za pacijente sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC (109,110). Hirurgija se veoma retko primenjuje u pacijenata u IV stadijumu bolesti. Za obolele u IV stadijumu bolesti koji imaju dobro opšte stanje (*PS-performans status*), od koristi je primena hemioterapije na bazi platine (111,112,113).

Terapija bolesnika u III stadijumu bolesti

Lokalno uznapredovali nemikrocelularni karcinom pluća predstavlja heterogenu grupu bolesnika sa stadijumom III bolesti. Optimalan tretman bolesnika u III stadijumu bolesti nije jasno definisan i mnogi aspekti terapije su kontroverzni. Mada postoje brojne opcije za lečenje, nijedna od njih, pojedinačno ili u kombinaciji, ne dovodi do zadovoljavajućeg efekta, izlečenja.

Pristup bolesnicima u IIIA stadijumu je umnogome različit u odnosu na bolesnike u IIIB stadijumu, pošto se ovi poslednji generalno smatraju inoperabilnim (54).

Stadijum IIIA

Adjuvantna terapija

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

Trajal sproveden od strane LCSG (*Lung Cancer Study Group*) većina N1, manji broj N2/T3N0, pokazao je da lokalni recidiv, kao prvo mesto pojave relapsa bolesti, nastaje kod 20% operisanih bez adjuvantne terapije, u odnosu na samo 1% lokalnih recidiva u grupi sa postoperativnom zračnom terapijom. Međutim, ni ova, kao ni još nekoliko randomizovanih studija, nije pokazala korist ovog vida terapije u pogledu dužine preživljavanja. Iako su pojedine studije ukazale na štetan efekat zračne terapije posle operacije, njihove rezultate treba prihvatiti s rezervom. Uzimajući u obzir navedeno, postoperativna zračna terapija u ovom stadijumu opravdana je samo kod operisanih sa metastazama u više grupa medijastinalnih žlezda, ukoliko postoji ekstrakapsularna zahvaćenost žlezda i zahvaćen resekcioni rub, i to samo u cilju smanjenja rizika lokalnog recidiva. Dakle, postoperativna radioterapija primenjuje se u pN2, kao i kod rezidualne mikroskopske bolesti na resekcionim marginama (u cilju smanjenja lokalnog relapsa) kod pažljivo odabranih pacijenata sa očuvanim PS, bez većeg komorbiditeta nakon hirurgije, kao i očuvane plućne funkcije i obavezno se mora sprovoditi 3D konformalnom tehnikom u cilju smanjenja toksičnosti tretmana (54).

Neoadjuvantna hemioterapija

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

Entuzijazam za primenu neoadjuvantne (indukcione) terapije potiče nakon studija sprovedenih krajem prošlog veka gde su dobijeni pozitivni rezultati u preživljavanju bolesnika u ranim stadijumima, uključujući i IIIA stadijum, koji su pre hirurškog zahvata primili hemioterapiju (114,115). Novije studije, kao i metaanalize, pokazale su samo marginalnu korist neoadjuvantne hemioterapije, bez statistički značajnog dužeg preživljavanja pri primeni neoadjuvantne terapije (116,117). Mada je nekoliko studija pokazalo određenu korist u primeni neoadjuvantne hemioterapije, ta korist nije na planu dužeg preživljavanja, te usled toga, za sada se neoadjuvantna terapija kod resektabilnih bolesnika od I do IIIA(N1) stadijuma ne preporučuje.

Rezultati brojnih studija faze III, kao i meta-analiza ipak nisu konzistentni sa očekivanim boljim preživljavanjem pri primeni neoadjuvantne terapije. Međutim, evidentno je da se u 40–60% bolesnika njome bolest prevodi u nižu podgrupu stadijuma bolesti („downstaging“) i da se postiže kompletan odgovor u 5–10% bolesnika. Istovremena primena hemioterapije i radioterapije u neoadjuvantnom smislu poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet tretmana. Kada je u pitanju primena hemioterapije kod ovih bolesnika, komplikansa je bolja prilikom primene neoadjuvantne hemioterapije, gde više od 70% bolesnika primi sva tri planirana ciklusa hemioterapije, dok pri primeni adjuvantne hemioterapije svega 45–60% bolesnika primi planiranu hemioterapiju. Sa druge strane, nije još jasno da li hemioterapiju primeniti pre (neoadjuvantno) ili posle (adjuvantno), s obzirom na to da je meta-analizom utvrđeno da ne postoji razlika u preživljavanju (118). Kako je navedeno, pokazalo se ipak da je u grupi bolesnika koji su inicijalno procenjeni kao inoperabilni, posle neoadjuvantne terapije operacija moguća kod oko 50% bolesnika.

Tu se sada sa hirurškog aspekta postavljaju dva važna, osnovna pitanja: 1) pri kojoj vrsti radiografskog odgovora na terapiju indikovati operaciju; 2) kako proceniti obim resekcije. Što se tiče prvog pitanja, veoma je rasprostranjen stav da je hirurško lečenje

opravdano samo pri jasnoj regresiji na nivou primarnog tumora i medijastinuma. Jasan odgovor na terapiju je moguće postići u slučaju 60–75% bolesnika. U trajalu SWOG (*Southwest Oncology Group*) patološki kompletan odgovor na reseciranom materijalu konstatovan je kod 22% bolesnika uz 3-godišnje preživljavanje od 27%. Pritom je srednje preživljavanje operisanih sa kompletnim patološkim odgovorom na indukcijonu hemioterapiju bilo 30 meseci u odnosu na 10 meseci kod operisanih sa tumorski zahvaćenim limfnim žlezdama (119). U drugoj studiji, kod 28% bolesnika kod kojih je indukcijonom hemioterapijom postignut kompletan odgovor na nivou žlezda (N0), 5-godišnje preživljavanje je bilo 35,8%, u odnosu na 9% kod operisanih sa rezidualnim tumorom u žlezdama posle indukcijone hemioterapije (120).

Međutim, u mnogim centrima ovaj vid terapije se primenjuje ukoliko se pouzdano utvrdi da nema progresije radiografskog i endoskopskog nalaza na oba navedena nivoa. Drugo aktuelno pitanje, obim resekcije pluća posle indukcijone hemioterapije, svodi se na odluku da li obim resekcije planirati u odnosu na prvobitno (pre terapije) procenjenu lokalnu proširenost, ili u odnosu na proširenost posle terapije. Iako do pre nekoliko godina precizan odgovor na ovo pitanje nije postojao, izgleda je na osnovu dosadašnjeg iskustva opravdano uraditi najmanji moguć obim resekcije ukoliko ex tempore nalaz operativnog materijala potvrdi zdrave resekcione rubove. Jasno je da je i posle značajnog broja trajala izostao decidiran odgovor na pitanje da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima kategorije T3N2, u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja, bolje primeniti indukcijonu terapiju, a zatim operaciju, ili samo hemio/zračnu terapiju. Pokušaj da se odgovori na ovo pitanje predstavljaju dva velika randomizovana trajala. Prvi je Intergroup 0139 trajal, a drugi EORTC 08941 trajal (III faza). Na osnovu navedenih trajala, kao i preporuka za lečenje bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 lezijama (55), hirurško lečenje dolazi u obzir kod bolesnika kod kojih se torakotomijom utvrde neočekivane N2 lezije, ali samo ako je moguća kompletna resekcija, lečenje se mora dopuniti adjuvantnom hemioterapijom, a ako je moguće i zračnom terapijom, i kod bolesnika kod kojih je indukcijona terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma, i to samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućstvu lobektomija.

Što se tiče restejdžinga posle indukcijone hemioterapije, čak i uz korišćenje *PET scan-a*, konstatovano je oko 33% lažno pozitivnih, 15% lažno negativnih nalaza, dok je procena bila precizna samo kod 52% operisanih (121). Zbog toga se u mnogim centrima radi medijastinoskopija, tj. remedijastinoskopija, ukoliko je rađena i pre indukcijone terapije. Kako je remedijastinoskopija u ovoj situaciji tehnički znatno teža nego prva medijastinoskopija,

inicijalna procena se može izvršiti na osnovu transbronhijalne biopsije pod ultra zvukom, a procena posle hemioterapije pomoću medijastinoskopije. Specifičan je i slučaj duplog primarnog karcinoma pluća. Naime, stav je da solitarne lezije u kontra lateralnom delu pluća treba smatrati drugim primarnim tumorom i tretirati sa kurativnim ciljem (i hirurški) ako su oba tumora potencijalno kurabilna.

Stadijum IIIB

Po novoj verziji, VII reviziji TNM klasifikacije karcinoma bronha, u grupi bolesnika sa IIIB stadijumom bolesti, nema operabilnih bolesnika, odnosno ovi bolesnici se svrstavaju u grupu bolesnika s uznapredovalom bolešću, zajedno sa bolesnicima koji imaju metastatsku bolest. Iz tih razloga se kod ove grupe bolesnika primenjuju hemioterapija, radioterapija i drugi vidovi lečenja. S obzirom na to da pacijenti sa III stadijumom bolesti imaju i lokalne i udaljene relapse, teoretski, primena hemioterapije može iskoreniti mikrometastatsku bolest očigledno prisutnu, ali koja se ne može detektovati u vreme dijagnoze. Vreme primene ove hemioterapije varira, bez jasne preporuke. Takva hemioterapija može biti data izolovano, sekvencijalno ili istovremeno sa radioterapijom. Za pacijente sa neresektabilnim stadijumom IIIA ili IIIB kombinovani modalitet lečenja (hemioradioterapija) je superioran u odnosu na samo radioterapiju. No, ipak, konkurentna hemioradioterapija se pokazuje superiornom u odnosu na sekvencijalnu terapiju. Konkurentna hemioradioterapija ima veću stopu ezofagitisa gradus 3 ili 4 nego sekvencijalna (109,110).

Za pacijente sa negativnim resekcionim rubom, u najvećem broj slučajeva se primenjuje sekvencijalna hemioterapija praćena zatim radioterapijom a za pacijente sa pozitivnim resekcionim rubom u najvećem broju slučajeva se primenjuje konkurentna hemioradioterapiju sa (ili bez) hemioterapije nakon toga. Selekcija pacijenata utiče ne samo na odgovor na terapiju, već i na to koliko dobro pacijent toleriše terapiju. Konkurentni hemioradioterapijski režimi u inicijalnoj terapiji uključuju cisplatin/etopozid, cisplatin/vinblastin, i eventualno karboplatin/paklitaksel (110,122,123).

Drugi konkurentni režimi mogu biti takođe primenjivani, poput cisplatina sa gemcitabinom, ili sa paklitakselom, ili sa vinorelbinom. Studija faze II SWOG (9504) procenjivala je konkurentnu hemioradioterapiju (koristeći cisplatin/etopozid) nakon koje je sledio konsolidacioni docetaksel kod 83 pacijenta sa neresektabilnim IIIB NSCLC (124). Rezultati su bili srednje preživljavanje od 26 meseci i 5-godišnja stopa preživljavanja 29% (125).

Ipak, rezultati studije faze III u pacijenata sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC koja je procenjivala konsolidacioni docetaksel nakon cisplatin/etopozid režima u okviru konkurentne hemioradioterapije, ukazali su da nije poboljšano preživljavanje sa docetakselom, ali je bilo povećane toksičnosti (126,127). Randomizovana studija upoređivala je kod 203 neresektabilna pacijenta u IIIA ili IIIB stadijumu NSCLC, indukcionu hemioterapiju praćenu ili samo radioterapijom ili hemioradioterapijom u sklopu koje je davan paklitaksel. Srednje vreme preživljavanja je bilo 14,1 meseci naspram 18,7 meseci u prilog hemioradioterapije, nakon indukcione. Opšta saglasnost vezana za terapijske preporuke ipak postoji za IIIB stadijum bolesti (128).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Objektivizacija procene veličine areje rezidualnog tumora (ART) u tumorskom tkivu pluća i limfnih čvorova i procena povezanosti površine rezidualnog tumora (ART) sa veličinom tumora na postoperativnom hirurškom materijalu posle neoadjuvantne terapije.
2. Analiza i procena povezanosti histomorfoloških parametara kod tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i spontane tumorske regresije u tumorima pluća i limfnih čvorova na postoperativnom hirurškom materijalu i u zavisnosti od histološkog tipa karcinoma.
3. Procena povezanosti kliničkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju prema kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije i histoloških parametara u tumorima pluća i limfnim čvorovima na postoperativnom hirurškom materijalu nakon neoadjuvantne terapije.
4. Procena povezanosti patološkog ypTN sa kliničkim ycTN stadijumom bolesti i stepena tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i patološkog ypTN.
5. Procena povezanosti između kliničke i patološke zahvaćenosti N2 limfnih čvorova posle neoadjuvantne terapije.

3. HIPOTEZE REZULTATA

1. Merenje ukupne veličine očuvanih areja rezidualnog tumora (ART) bi mogao biti najznačajniji objektivni parametar u proceni stepena tumorske regresije dok veličina rezidualnog tumora nije u korelaciji sa veličinom tumora posle neoadjuvantne terapije.
2. Postoji signifikantna razlika u patohistološkoj slici tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i spontane tumorske regresije dok ona ne postoji između histološkog tipa tumora i histološke slike tumorske regresije.
3. Ne postoji signifikantna korelacija između kliničkog odgovora i stepena tumorske regresije nakon neoadjuvantne terapije.
4. Ne postoji korelacija između kliničkog i patološkog stadijuma bolesti posle neoadjuvantne terapije kao ni između stepena tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i ypTN stadijuma bolesti.
5. Postoji korelacija između kliničke i patološke zahvaćenosti N2 limfnih čvorova posle neoadjuvantne terapije.

4. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, a studija je imala retrospektivno - prospektivni karakter. Studija je obuhvatila analizu podataka 120 operisanih bolesnika u periodu od januara 2007. godine do kraja 2013. godine, od kojih je njih 60 primilo preoperativno neoadjuvantnu terapiju.

Prvi deo istraživanja obuhvatao je analizu podataka 60 bolesnika koji su primili neoadjuvantnu terapiju po standardizovanim hemioterapijskim protokolima u 4 ciklusa: Gemzar/Cistplatina, Etopozid/Cistplatina ili Taksol/Karboplatina. Kod određenog broja bolesnika sprovedena je i konkurentna hemioradioterapija. U ispitivanoj grupi bolesnika neoadjuvantna terapija je indikovana zbog lokalne proširenosti bolesti (T status) ili zbog zahvaćenosti N2 limfnih čvorova koja je utvrđena na osnovu CT (computed tomography) pregleda grudnog koša a potvrđena citološkim uzorkom transbronhijalne iglene aspiracije ili medijastinoskopijom.

Drugi deo istraživanja je obuhvatao analizu makroskopskih i patohistoloških promena u operativnom hirurškom materijalu pluća i limfnih čvorova kod bolesnika nakon primenjene neoadjuvantne terapije. Istovremeno su se analizirale i makroskopske i patohistološke promene u tumorima i limfnim čvorovima 60 operisanih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomima koji nisu prethodno primili neoadjuvantnu terapiju u stadijumu bolesti IIIA.

Za prikupljanje svih neophodnih podataka korišćen je prethodno dizajniran *Protokol za ispitivanje*. (Prilog br. 1)

4.1 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Nakon histološkog ili citološkog dijagnostifikovanja karcinoma, preterapijsko određivanje stadijuma bolesti uključuje istoriju bolesti i klinički pregled bolesnika, radiogram i CT grudnog koša, CT i/ili ultrazvučni pregled gornjeg sprata abdomena, bronhoskopiju i medijastinoskopiju sa biopsijom limfnog čvora.

U istraživanje su uključene dve grupe operisanih bolesnika:

Grupa 1. bolesnici sa preoperativnom neoadjuvantnom terapijom.

Grupa 2. bolesnici bez preoperativne neoadjuvantne terapije.

Kriterijumi na osnovu kojih su pacijenti uključeni u grupu 1 su:

1. Adekvatna kardiorespiratorna rezerva za predpostavljenu širinu operativnog zahvata stadijuma IIIA – IIIB.
2. Histološki postavljena dijagnoza nemikrocelularnog karcinoma pluća stadijuma IIIA – IIIB.
3. ECOG 0-1
4. Bez drugih komorbiditeta koji nedozvoljavaju primenu hemioterapije ili hemioradioterapije.
5. Saglasnost pacijenta.

Kriterijumi na osnovu kojih su pacijenti isključeni iz grupe 1 su:

1. Prethodno su primili zračnu ili hemioterapiju.
2. Resekcija primarne lezije.
3. Sinhroni maligni tumor druge lokalizacije.
4. Manifestna infekcija pre početka terapije.

Kriterijumi na osnovu kojih su pacijenti uključeni u grupu 2 su:

1. Histološki postavljena dijagnoza nemikrocelularnog karcinoma pluća u stadijumu IIIA.
2. Bolesnici koji pre operacije nisu primili hemioterapiju i/ili radioterapiju.

Kod obe grupe ispitanika analizirane su sledeće kliničkopatološke karakteristike:

- Pol
- Starost

- Histološki i/ili citološki tip karcinoma
- Klinički stadijum bolesti (cTN + ycTN)
- Patološki satadijum bolesti (pTN + ypTN)

Kod bolesnika sa preoperativnom neoadjuvantnom terapijom analizirani su i ovi klinički parametri:

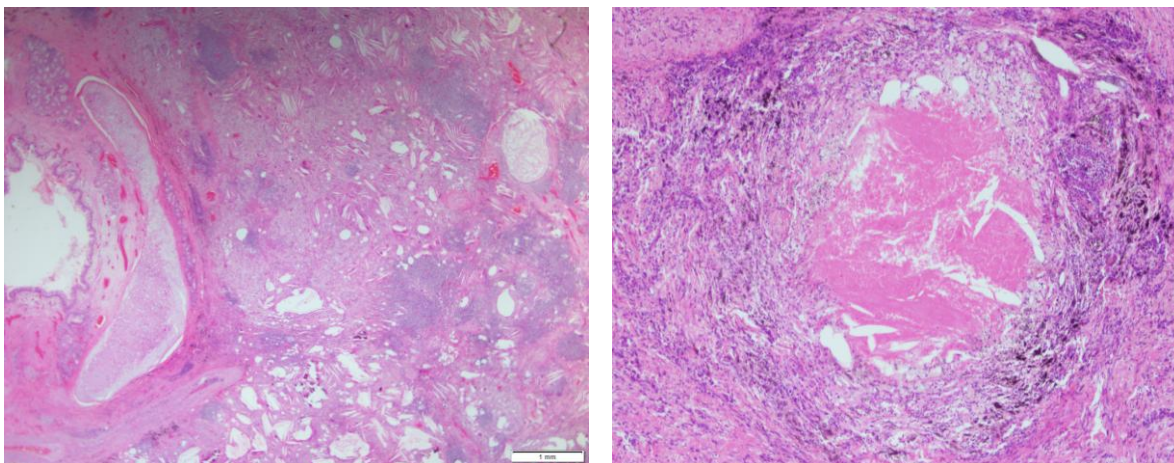
- Neoadjuvantna terapija
 - Hemioterapija
 - Hemioterapija + radioterapija
 - Radioterapija
- Klinički odgovor je vrednovan po kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO/WHO-World Health Organization):
 - Kompletan odgovor (*Complete response - CR*), nestanak svih ciljnih lezija a sve limfne žlezde bez obzira da li su bile cilj ispitivanja ili nisu, moraju imati redukciju u najkraćem dijametru ispod 10 mm.
 - Parcijalni odgovor (*Partial response – PR*), najmanje 30% smanjenja u dijametrima ciljanih lezija koji su mereni na početku ispitivanja.
 - Stabilna bolest (*Stable disease – SD*), ne postoje ni pouzdani dokaz smanjenja niti pouzdani dokaz progresije bolesti u odnosu na najmanji dijametar ili nove lezije.
 - Progresija bolesti (*Progressive disease – PD*), najmanje 20% povećanja ili najmanje uvećanje od 5 mm u ukupnim dijametrima ciljnih lezija gde je osnova najmanji dijametar na početku ispitivanja a takođe i svaka nova lezija predstavlja progresiju bolesti.

4.2 Patohistološka evaluacija tkivnih uzoraka

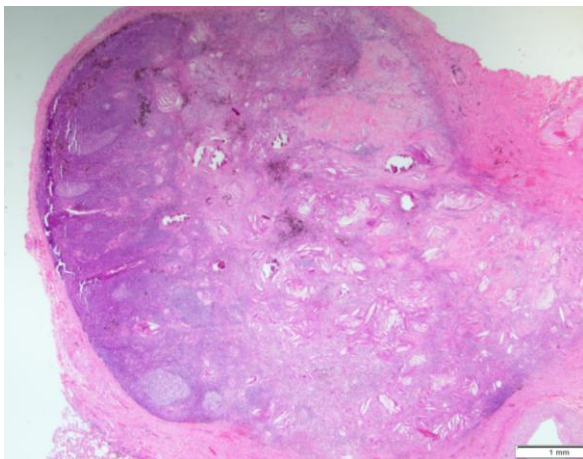
Kod svakog od 120 bolesnika, nakon operacije, hirurški materijal je pregledan radi uvida u makroskopske i histološke promene u tumorskom tkivu (slike 3 i 4) i limfnim čvorovima (slike 5 i 6) nakon neoadjuvantne terapije (Grupa 1) ili spontano nastale (Grupa 2).

Iz hirurški reseciranog materijala za histološku analizu su uzimani isečci debljine 5 do 10 mm iz svih delova tumorskog čvora koji su pokazivali različita makroskopska obeležja u odnosu na boju i čvrstinu. Limfni čvorovi su u potpunosti histološki obrađeni. U cilju detaljne evaluacije uzeti su isečci okolnog plućnog parenhima, makroskopski neizmenjenog izgleda.

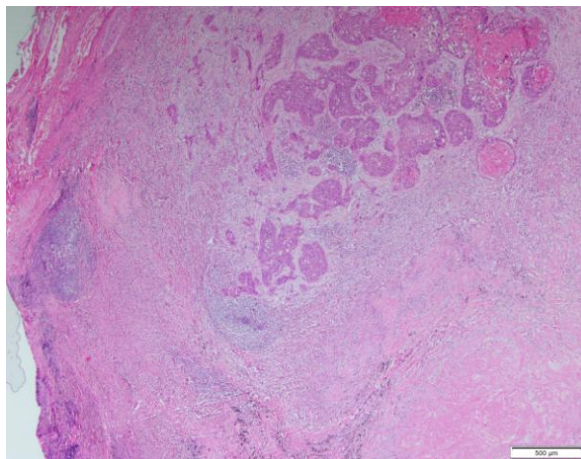
Uzorci su fiksirani u 10% pufersanom formalinu tokom 12 časova, dehidrirani u alkoholima rastuće koncentracije, prosvetljeni u hloroformu, prožeti i ukalupljeni u parafin i sečeni na kliznom mikrotomu (*Leica, Germany*) na serijske rezove debljine od 4 μ m, zatim deparafinisani, bojeni rutinskom hematoksilin-eozin (H&E) metodom i montirani DPX-om. U zavisnosti od veličine tumora načinjeno je i do 58 parafinskih blokova. Kada je postojala nedoumica oko određivanja histološkog tipa tumora urađene su standardne histoheimijske i/ili imunohistoheimijske metode bojenja (PAS i/ili *Alcian blue*-bojenje na sluz, *Victoria van Gieson*-bojenje na elastiku, CK7, p63, TTF1, CK5/6, *Synaptophysin* i *Chromogranin*) na dodatno sečenim histološkim rezovima uzoraka koji su odabrani na osnovu histoloških rezova bojenih H&E metodom bojenja.



Slike 3 i 4. Kompletna regresija tumora.(HE, 20x i 100x)



Slika 5. *Kompletna regresija tumora u u limfnom čvoru. (HE 20x)*

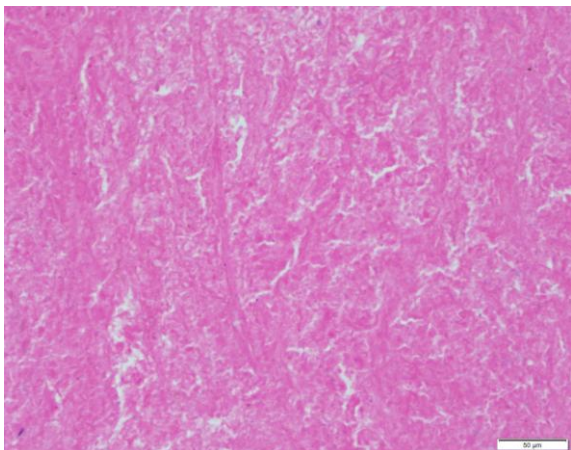


Slika 6. *Parcijalna regresija tumora u u limfnom čvoru. (HE, 40x)*

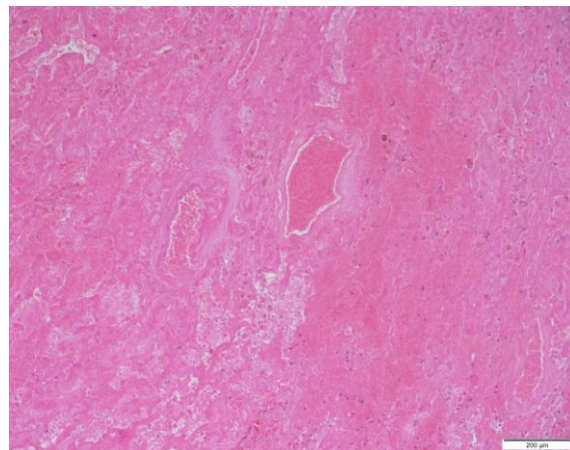
4.3 Određivanje patohistološke slike tumorske regresije

Da bi se odredila histološka slika tumorske regresije, uzeti su u obzir sledeći patohistološki kriterijumi:

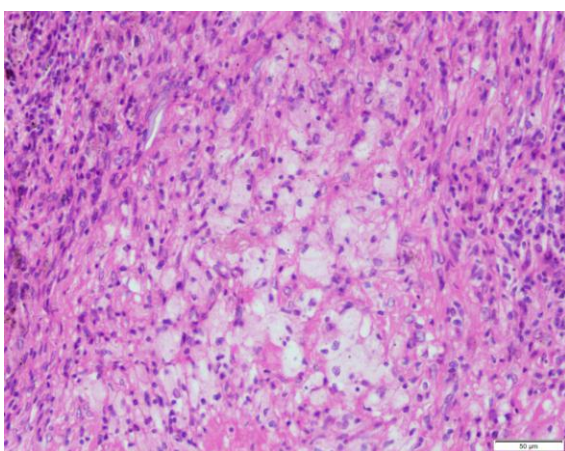
- tip, distribucija i obim očuvanog tumorskog tkiva.
- tip i obim tumorske nekroze (slike 7 i 8).
- reaktivne promene u okolini tumora.
- prisustvo ćelija penušave citoplazme (slika 9).
- infiltracija sa makrofagima saćaste citoplazme oko područja nekroze (slika 10).
- prisustvo fibroze i stromalne hijalinoze (slike 11 i 12).
- prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola (slika 13).
- prisustvo reaktivnih gigantskih višejedarnih ćelija (slika 14).
- prisustvo bizarnih jedara u više od 50% tumorskih ćelija (slika 15)
- prisustvo sluzi i kalkosferolita (slike 16 i 17).



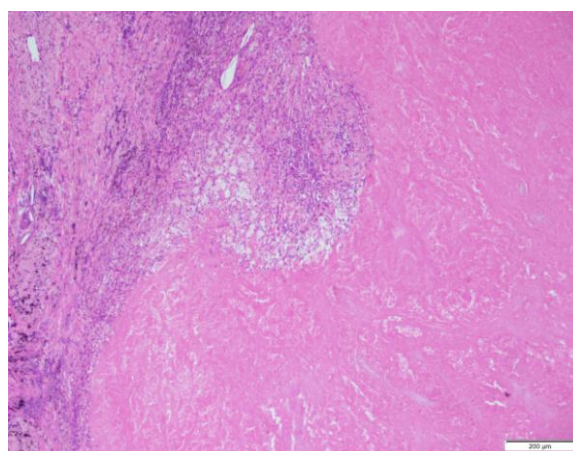
Slika 7. Koagulaciona nekroza.(HE, 400x)



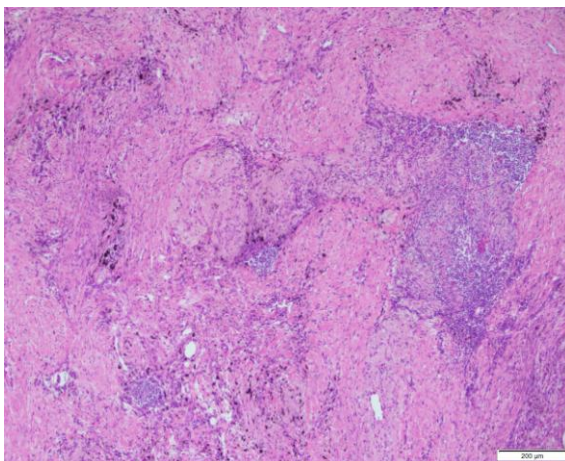
Slika 8. Ishemijska nekroza.(HE, 100x)



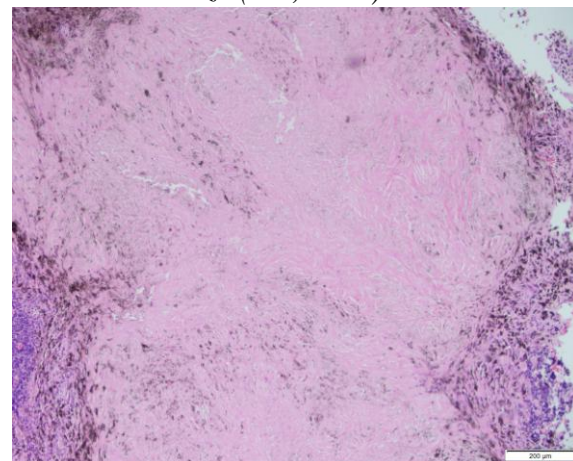
Slika 9. Penušave ćelije.(HE, 400x)



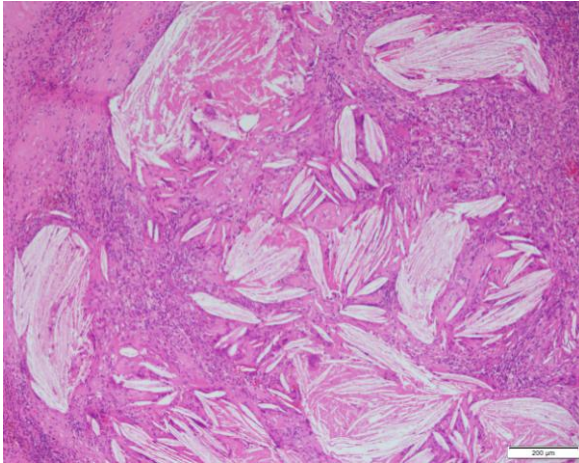
Slika 10. Penušave ćelije oko područja nekroze.(HE, 100x)



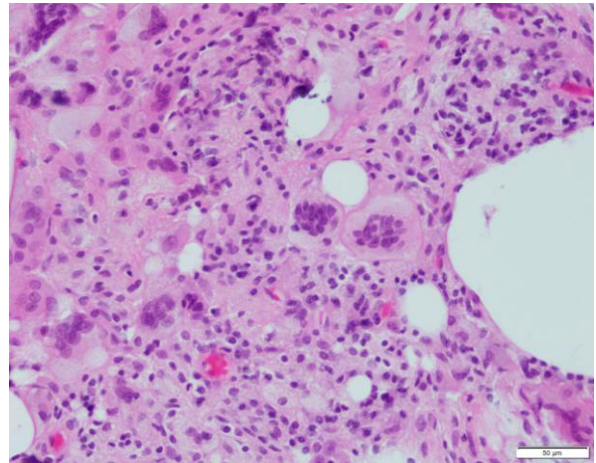
Slika 11. Fibroza.(HE, 100x)



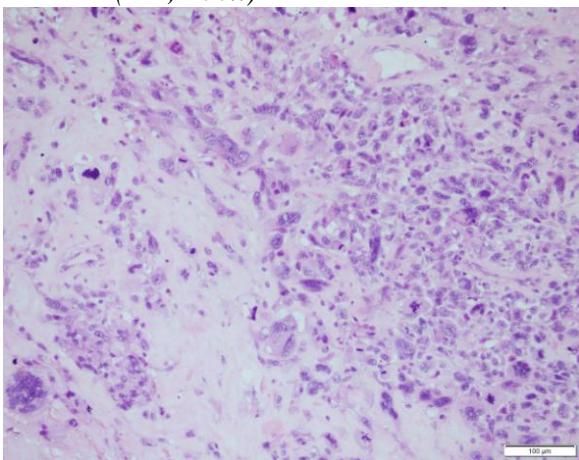
Slika 12. Stromalna hijalinoza.(HE, 100x)



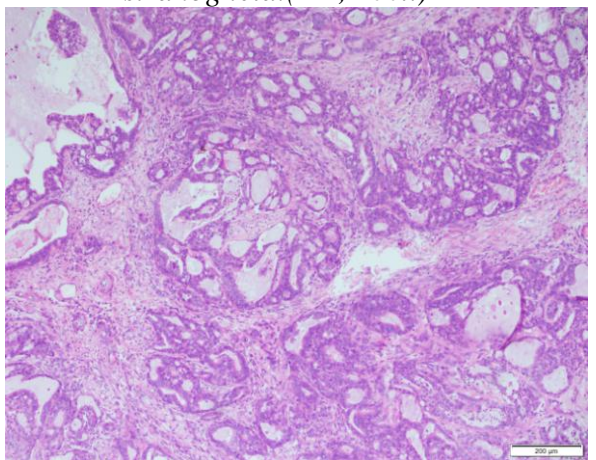
Slika 13. Igličasti kristali holesterola.
(HE, 100x)



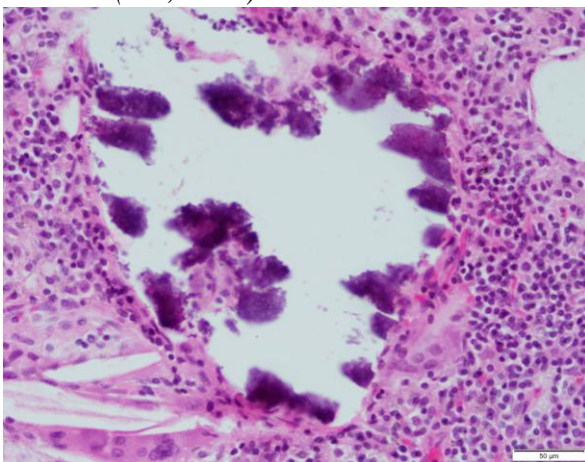
Slika 14. Džinovske višejedarne ćelije tipa oko stranog tela.(HE, 400x)



Slika 15. Bizarna jedra tumorskih ćelija.
(HE, 200x)



Slika 16. Ekstracelularna sluz unutar tumorskog tkiva.(HE, 100x)



Slika 17. Kalkosferoliti.(HE, 400x)

Stepen tumorske regresije je gradiran na osnovu količine očuvanog tumorskog tkiva:

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

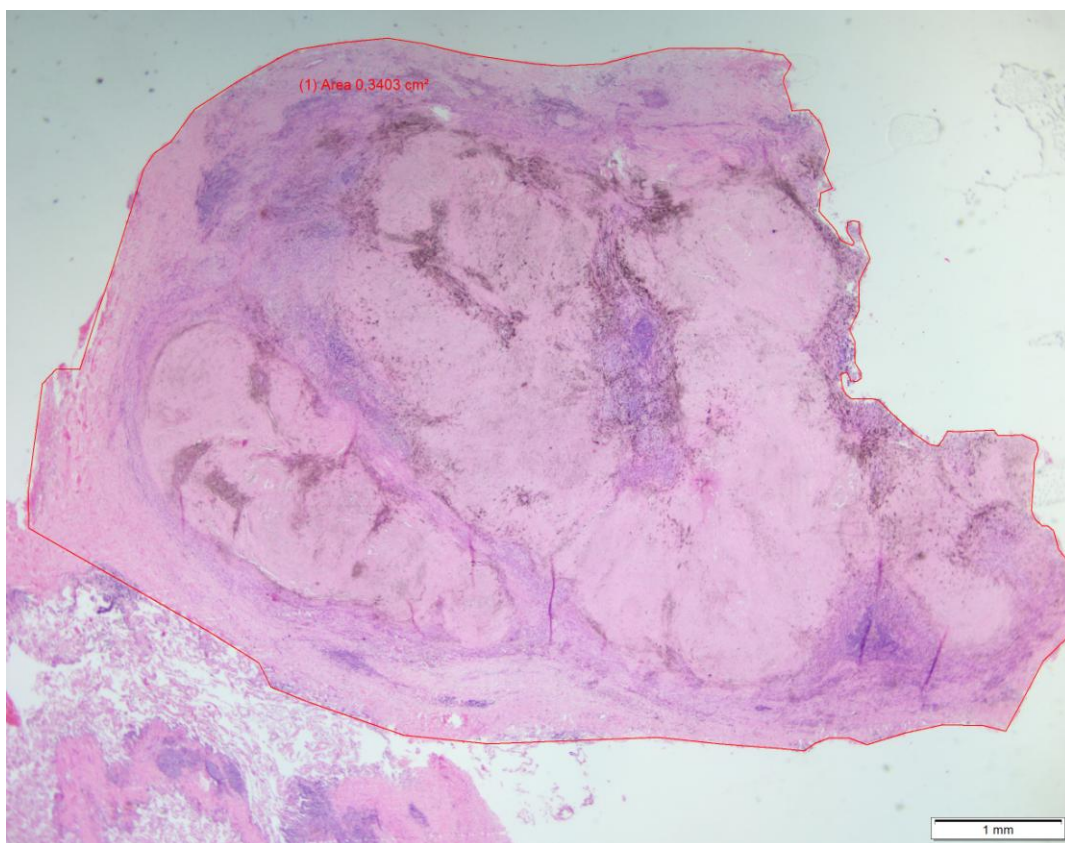
4.4 Merenje areje rezidualnog tumora (ART)

Površine očuvanog tumorskog tkiva tj. areje rezidualnog tumora (ART) su se određivale morfološki semikvantitativno i kvantitativno.

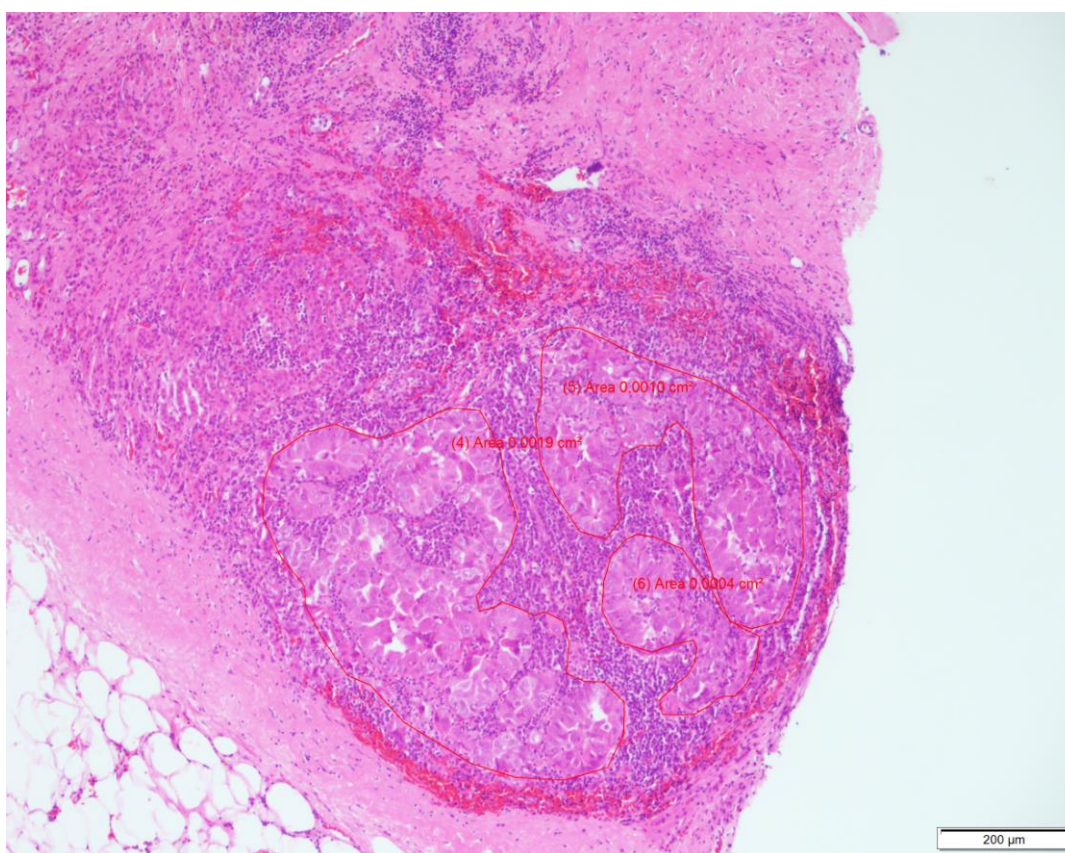
Semikvantitativna procena prisustva vitalnog tumorskog tkiva obuhvata četiri gradacije: skoro potpuno očuvano tumorsko tkivo; više od 10% očuvanog tumorskog tkiva; manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva i odsustvo vitalnog tumorskog tkiva.

Kvantitativna procena količine očuvanog tumorskog tkiva tj. areje rezidualnog tumora (ART) je urađena na hematoksilin-eozin obojenim histološkim preparatima. Sve površine isečaka su zatim pomoću programa *CellSens Standard* i kamere *Olympus DP26* prvo slikane a potom su izvršena merenja.

Da bi se odredila kvantitativna procena količine tumorskog tkiva tj. areje rezidualnog tumora (ART) prvo je izmerena površina uzorkovanog tumorskog tkiva (slika 18) izražena u cm^2 a potom se merila ART (slika 19) takođe izražena u cm^2 .



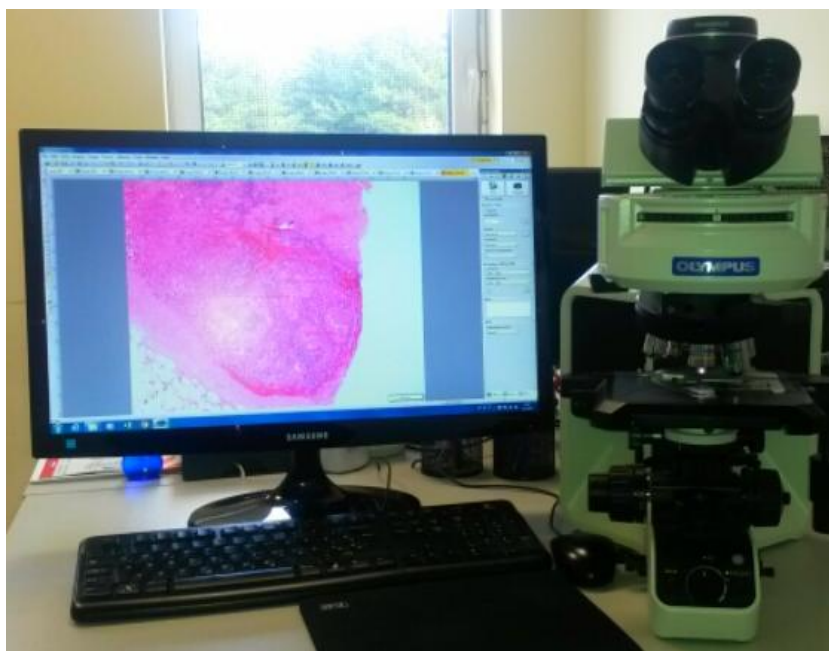
Slika 18. Način merenja ukupne površine tumora.(HE, 20x)



Slika 19. Način merenja ART.(HE, 100x)

Analizirani su svi isečci uzorkovanog tumorskog tkiva i nakon toga su sva područja ART oivičena pokazivačem i automatski je izračunata njihova površina izražena u cm^2 . Zbirom izmerenih ART površina je dobijena ukupna vrednost ART za svaki pojedinačni tumora tj. za svakog pojedinačnog pacijenta. Ovako izmerena vrednost ART predstavlja ukupnu rezidualnu površinu tumorskih ćelija u jednom tumorskom čvoru. Potom je izračunat i procenat ART za svakog ispitanika iz odnosa ukupne površine uzorkovanog tumorskog tkiva i površine ART. Procentualna vrednost ART je raspoređena u 5 grupa: I (0%), II (1-10%), III (11-50%), IV (51-90%), V (91-100%).

Sve ovo je urađeno na resekcionom materijalu kako kod ispitivane grupe tako i kod kontrolne grupe. Svi isečci su mikroskopirani pomoću mikroskopa olympus BX53, povezanog sa računarom (slika 20).



Slika 20. Mikroskop olympus BX53 povezan sa računarom i operativnim programom CellSens Standard i kamerom olympus DP26

U svim analizama učestvovala su dva nezavisna patologa zbog objektivizacije i reproducibilnosti dijagnostičkih patohistoloških parametara.

4.5 Statistička obrada (analiza) podataka

U cilju prikazivanja osnovnih karakteristika ispitanika i tumora korišćeni su elementarni pokazatelji deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardno odstupanje, minimalna, maksimalna vrednost) kao i frekvencijska analiza.

Sva izračunavanja su vršena sa rizikom od 5% i prezentovana preko p-vrednosti, gde vrednost $p < 0,05$ ukazuje na to da je razlika između posmatranih raspodela statistički značajna, tj. u slučaju $p > 0,05$ nema statistički značajne razlike među raspodelama. Vrednost $p < 0,01$ ukazuje na statistički veoma značajnu razliku.

S obzirom da u istraživanje nisu bile uključene kontinuirane varijable, za poređenje grupa podataka koji sadrže kategoričke varijable korišćen je Hi-kvadrat test nezavisnosti (X^2 test). Za ovaj test nam je bitan parameter Chi-square, međutim kada promenljive sadrže dve kategorije, umesto toga se očitava Jejtsova korekcija, koja kompenzuje preveliku vrednost Hi-kvadrata za male tabele 2x2. Što se tiče veliine uticaja, za tabele 2x2 korišćen je phi koeficijent (raspon 0-1), dok je za veće tabele korišćen Kramerov pokazatelj V (Cramers V).

Sva izračunavanja su vršena u statističkom softveru SPSS 17.

5. REZULTATI RADA

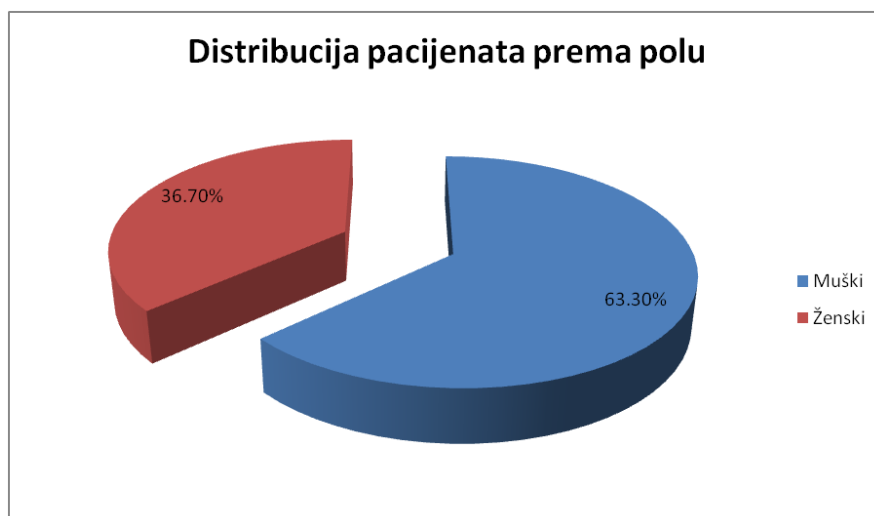
5.1 Osnovne karakteristike ispitanika, dijagnoza i karakteristike primarnog tumora

U istraživanju je ukupno učestvovalo 120 pacijenata kojima je dijagnostikovano nemikrocelularni karcinom pluća stadijuma IIIA, IIIB i IV. Od ukupnog broja pacijenata, 60 su bili ispitanici koji su primili odgovarajuću neoadjuvantnu terapiju (hemioterapija, radioterapija ili hemioterapija i radioterapija), dok je ostalih 60 ispitanika predstavljalo kontrolnu grupu u istraživanju i oni nisu primili neoadjuvantnu terapiju.

Pol i starost pacijenata

Od ukupno 120 pacijenata, nešto veći broj su činili muškarci 76 (63.3%), dok 44 (36.7%) čine žene (grafikon 5).

Grafikon 5. Distribucija ispitanika po polu



Prosečna starost celokupnog uzorka je 59.5 (Std. 8.059), a raspon godina se kretao od 37 do 78. Potom je radi lakšeg sprovođenja analiza i poređenja između grupa, uzorak prema starosti ispitanika podeljen na 5 starosnih grupa u intervalu od 10 godina. Najveći broj ispitanika zastupljen je u starosnim kategorijama od 61-70 (40.8%) i 51-60 (37.5%). Poređenjem polova po starosnim kategorijama vidi se da je najveći broj i muškaraca i žena u pomenute dve kategorije, s tim to je muškaraca najviše u kategoriji od 51-60 (42.1%), a žena u kategoriji 61-70 (40.9%) (tabela 7).

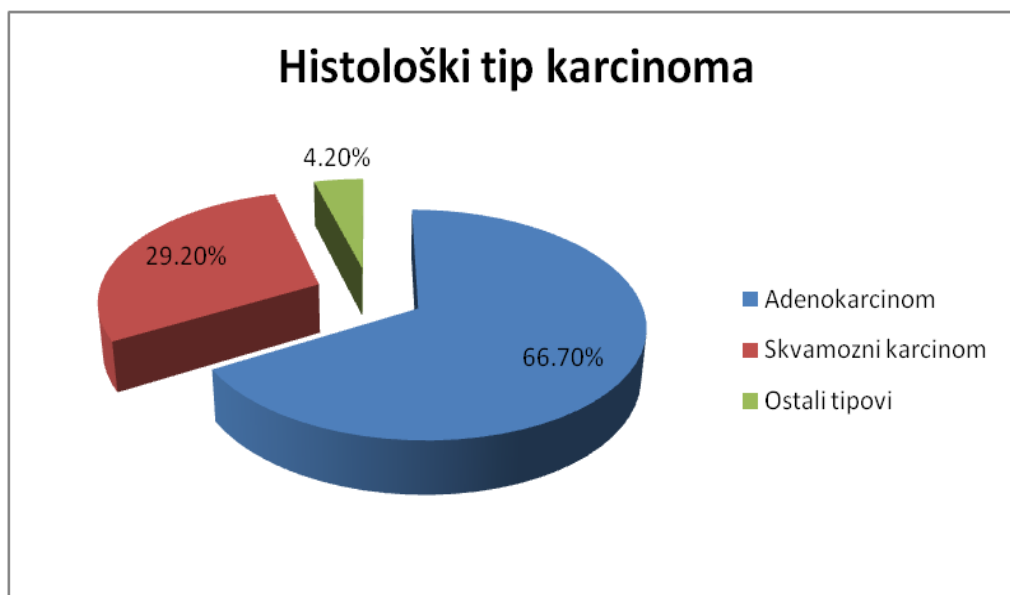
Tabela 7. Distribucija ispitanika po polu i starosti

| Pol | Muški | | Ženski | | Ukupno | |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Starost | Učestalost | Procenat | Učestalost | Procenat | Učestalost | Procenat |
| (30-40) | 2 | 2.6 | 1 | 2.3 | 3 | 2.5 |
| (41-50) | 7 | 9.2 | 6 | 13.6 | 13 | 10.8 |
| (51-60) | 32 | 42.1 | 13 | 29.5 | 45 | 37.5 |
| (61-70) | 31 | 40.8 | 18 | 40.9 | 49 | 40.8 |
| (71-80) | 4 | 5.3 | 6 | 13.6 | 10 | 8.3 |
| Total | 76 | 100.0 | 44 | 100.0 | 120 | 100 |

Tip karcinoma i postavljena dijagnoza

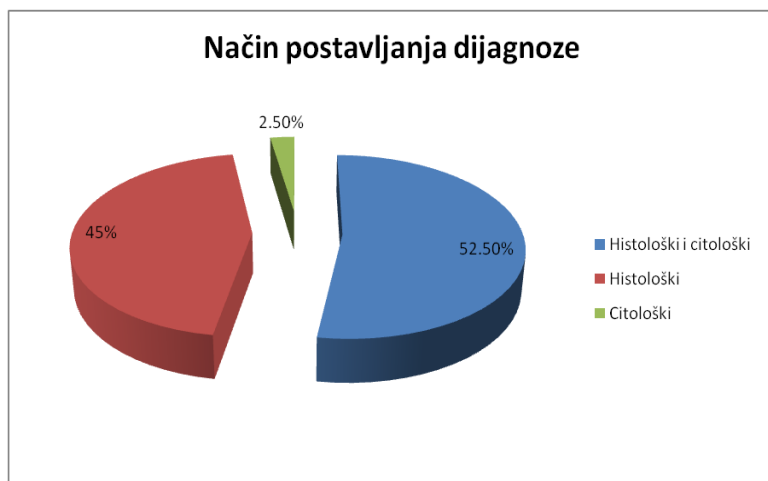
Od 120 pacijenata koji su obuhvaćeni istraživanjem, najvećem broju je dijagnostikovano adenokarcinom 80 slučajeva (66.7%), a potom skvamocelularni karcinom 35 (29.2%) i mali procenat čine ostali tipovi 5 (4.2%) (grafikon 6).

Grafikon 6. Distribucija pacijenata po histološkom tipu karcinoma



Kada je reč o načinu postavljanja dijagnoze, najvećem broju pacijenata dijagnoza je postavljena histološki i citološki 63 (52.5%), 54 (45%) samo histološki i svega 3 (2.5%) samo citološki (grafikon 7).

Grafikon 7. Distribucija pacijenata po načinu postavljanja dijagnoze



5.2 Analiza karakteristika kod pacijenata kontrolne grupe

Ako analiziramo polnu strukturu kontrolne grupe, od 60 ispitanika u kontrolnoj grupi, koji nisu primili neoadjuvantnu terapiju veći broj pacijenata čine muškarci 39 (65%), a 21 (35%) čine žene (grafikon 8).

Grafikon 8. Distribucija pacijenata kontrolne grupe prema polu



Kada je reč o starosnoj strukturi, u kontrolnoj grupi je najveći procenat ispitanika 46,7% u starosnoj kategoriji 61-70. Prosečna starost kontrolne grupe iznosi 61, 15 (Std. 8.466), a raspon godina je od 37 do 78.

Detaljna struktura po starosti se može videti na grafikonu 9, dok je distribucija muškaraca i žena po starosnim kategorijama prikazana u tabeli 8.

Grafikon 9. Distribucija pacijenata kontrolne grupe prema tipu starosti

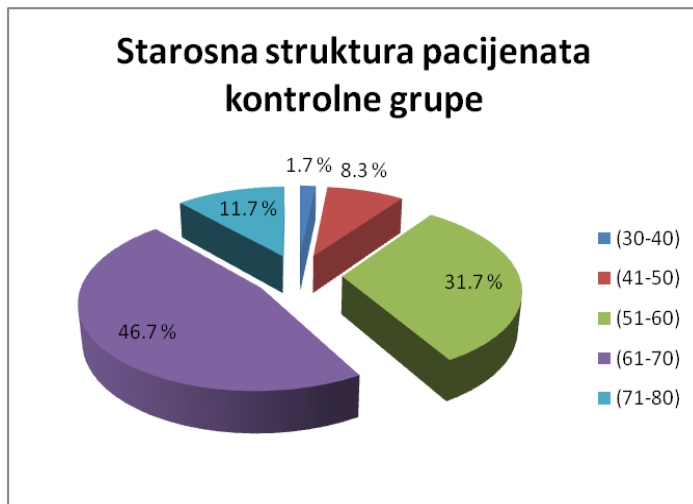
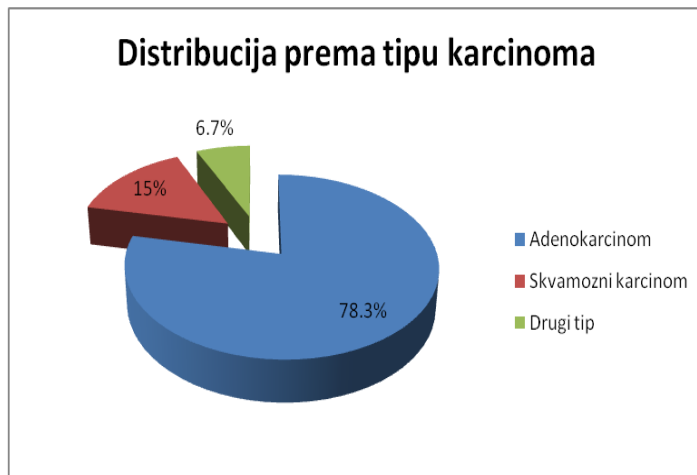


Tabela 8. Distribucija muškaraca i žena po starosnim kategorijama kontrolne grupe

| | | Godine | | | | | Ukupno |
|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | 30-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | |
| Pol | Muški | 1 | 3 | 14 | 18 | 3 | 39 |
| | Ženski | 0 | 2 | 5 | 10 | 4 | 21 |
| Ukupno | | 1 | 5 | 19 | 28 | 7 | 60 |

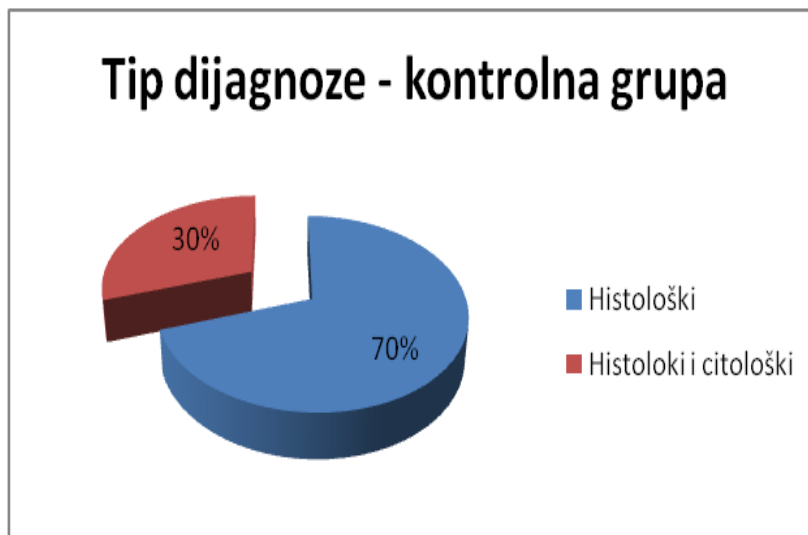
Što se tiče tipa karcinoma, u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika 47 (78.3%) ima adenokarcinom, zatim 9 (15%) ima skvamocelularni karcinom a najmanji broj ispitanika ima neki drugi oblik karcinoma 4 (6.7%) (grafikon 10).

Grafikon 10. Distribucija pacijenata kontrolne grupe prema histološkom tipu karcinoma



U kontrolnoj grupi je kod najvećeg broja ispitanika 42 (70%) dijagnoza postavljena histološki i citološki, a kod 18 (30%) ispitanika je postavljana samo histološki (grafikon 11).

Grafikon 11. Distribucija pacijenata kontrolne grupe po načinu postavljanja dijagnoze



Klinički stadijum tumora kod pacijenata kontrolne grupe

Najveći broj pacijenata kontrolne grupe svrstan u stadijum cT3 (36.7%) i cT2b (28.3%), dok je najmanji broj ispitanika zabeležen u stadijumu cT4 – 2 (3.3%) što se može videti iz tabele 9. Ako posmatramo cN status iz tabele 9. se vidi da je najveći broj pacijenata kontrolne grupe u stadijumu cN2 (55%), u stadijumu cN0 je 20 (33,3%) pacijenata dok u stadijumima cN1 i cN3 ima svega nekoliko pacijenata. Ako analizramo stadijum bolesti, primećuje se da je kod kontrolne grupe najveći procenat pacijenata u kliničkom stadijumu IIIA (61,7%), dok je najmanji procenat u stadijumu IIIB (3,3%).

Tabela 9. Klinički stadijum tumora kontrolne grupe

| | cT - status | | cN - status | | | Stadijumi bolesti | | |
|---------------|-------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------------|------------|-----------|
| | Učestalost | Procenat% | | Učestalost | Procenat % | | Učestalost | Procenat% |
| Ta1 | | | | | | IB | 5 | 8.3 |
| T1b | 6 | 10.0 | N0 | 20 | 33.3 | IIA | 7 | 11.7 |
| T2a | 13 | 21.7 | N1 | 6 | 10 | IIB | 9 | 15.0 |
| T2b | 17 | 28.3 | N2 | 33 | 55 | IIIA | 37 | 61.7 |
| T3 | 22 | 36.7 | N3 | 1 | 1.7 | IIIB | 2 | 3.3 |
| T4 | 2 | 3.3 | | | | | | |
| Ukupno | 60 | 100 | | 60 | 100 | | 60 | 100 |

Pored navedenog, analizirana je i klinička ustanovljena veličina tumora. Radi sprovođenja analiza, veličina tumora je podeljena na 5 grupa: I grupa (0-2cm), II grupa (2,1-3cm), III grupa (3,1-5), IV (5,1-7), V (preko 7 cm). Distribucija pacijenata po veličini tumora kontrolne grupe prikazana je u tabeli 10. Iz nje se vidi da najveći deo ispitanika – 33.3%, pripada IV grupi veličine tumora (5,1-7cm). Iz tabele 10. se takođe vidi da je jedna četvrtina ispitanika u poslednjoj grupi, odnosno njihova veličina tumora je preko 7cm.

Tabela 10. Veličina tumora kontrolne grupe (klinički stadijum)

| Veličina tumora | Učestalost | Procenat % |
|-----------------------|------------|-------------|
| I (0-2cm) | 0 | 0 |
| II (2,1-3cm) | 8 | 13.3 |
| III (3,1-5cm) | 17 | 28.3 |
| IV (5,1-7cm) | 20 | 33.3 |
| V (preko 7 cm) | 15 | 25.0 |
| Ukupno | 60 | 100.0 |

Patološki stadijum tumora kod pacijenata kontrolne grupe

Analizom patološkog stadijum tumora kontrolne grupe ustanovljeno je da je kod izvesnog broja pacijenata pT-status tumora veći nego što je to bio klinički cT-status. Ovo se vidi iz činjenice da je sada veći broj pacijenata u grupama T2b, T3 i T4. Za razliku od toga, u poređenju sa kliničkim stadijumom, manji je broj pacijenata u grupama T1a i T1b. Što se tiče pN - statusa, najveći broj pacijenata je sada u stadijumu pN2 - 66.7%.

Najveće razlike se vide i u samom stadijumu bolesti, gde nalazimo da su u patološkom stadijumu svi pacijenti u poslednja dva stadijuma, pri čemu je najveći broj u stadijumu IIIA 96.7% dok je u stadijumu IIIB 3,3% pacijenata, što je i bio kriterijum za izbor pacijenata kontrolne grupe (tabela 11).

Tabela 11. Patološki stadijumi tumora kontrolne grupe

| | pT - status | | pN - status | | | Stadijumi bolesti | | |
|---------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-------------------|------------|------------|
| | Učestalost | Procenat % | | Učestalost | Procenat % | | Učestalost | Procenat % |
| T1a | 1 | 1.7 | N0 | 1 | 1.7 | IB | | |
| T1b | 7 | 11.7 | N1 | 19 | 31.7 | IIA | | |
| T2a | 9 | 15.0 | N2 | 40 | 66.7 | IIIB | | |
| T2b | 13 | 21.7 | N3 | 0 | 0 | IIIA | 58 | 96.7 |
| T3 | 24 | 40.0 | | | | IIIB | 2 | 3.3 |
| T4 | 6 | 10.0 | | | | | | |
| Ukupno | 60 | 100 | | 60 | 100 | | 60 | 100 |

Analizirana je takođe i veličina tumora nakon patohistološke analize ispitanika kontrolne grupe, a rezultati ukazuju na to da se procenat ispitanika u poslednjoj grupi povećao (sa 25% na 30%), dok je se procenat ispitanika u IV grupi takođe neznatno povećao. Ovo podaci ukazuju na to da je kod izvesnog broja ispitanika veličina tumora ustanovljena patohistološki nešto veća od one ustanovljene klinički (tabela 12).

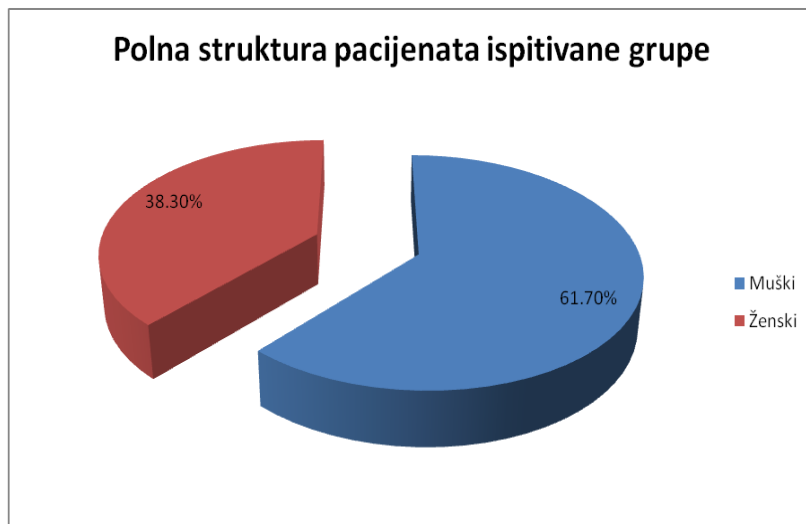
Tabela 12. Veličina tumora kontrolne grupe (patološki stadijum).

| Veličina tumora | Učestalost | Procenat % |
|----------------------|------------|-------------|
| I (0-2cm) | 1 | 1.7 |
| II (2,1-3cm) | 9 | 15.0 |
| III (3,1-5cm) | 11 | 18.3 |
| IV (5,1-7cm) | 21 | 35.0 |
| V (preko 7cm) | 18 | 30.0 |
| Ukupno | 60 | 100.0 |

5.3 Analiza karakteristika kod pacijenata ispitivane grupe

Distribucija ispitanika po polu, u ispitivanoj grupi su većoj meri zastupljeni pacijenti muškog pola - od 60 pacijenata 37 (61.7%) čine muškarci, a 23 (38.3%) čine žene (grafikon 12).

Grafikon 12. Polna struktura pacijenata ispitivane grupe



Što se tiče starosne strukture pacijenata ispitivane grupe, najveći broj ispitanika 43.3% je u grupi 51-60 i 35% ispitanika je u grupi 61-70. Prosečna starost ispitivane grupe je 57.86 (Std.7.33), dok je raspon godina od 39 do 74. Detaljna starosna struktura je prikazana na grafiku 13., a starosna struktura prema polu je prikazana u tabeli 13.

Grafikon 13. Starosna struktura pacijenata ispitivane grupe

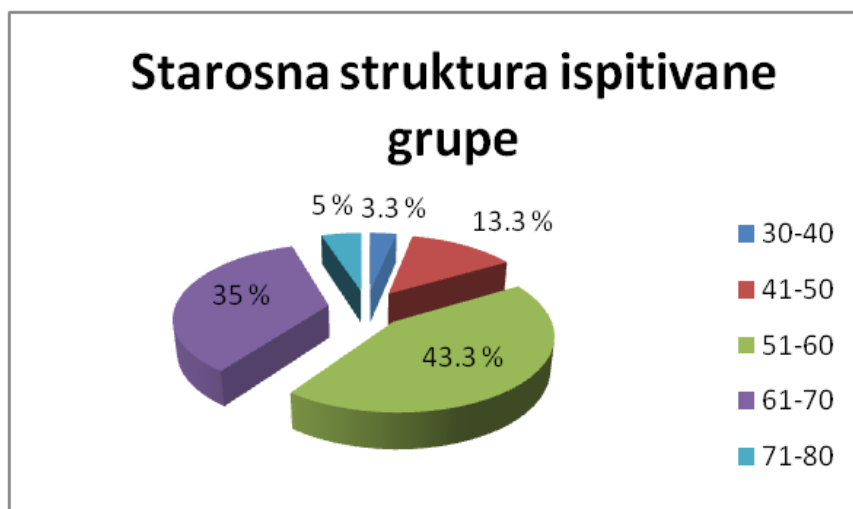
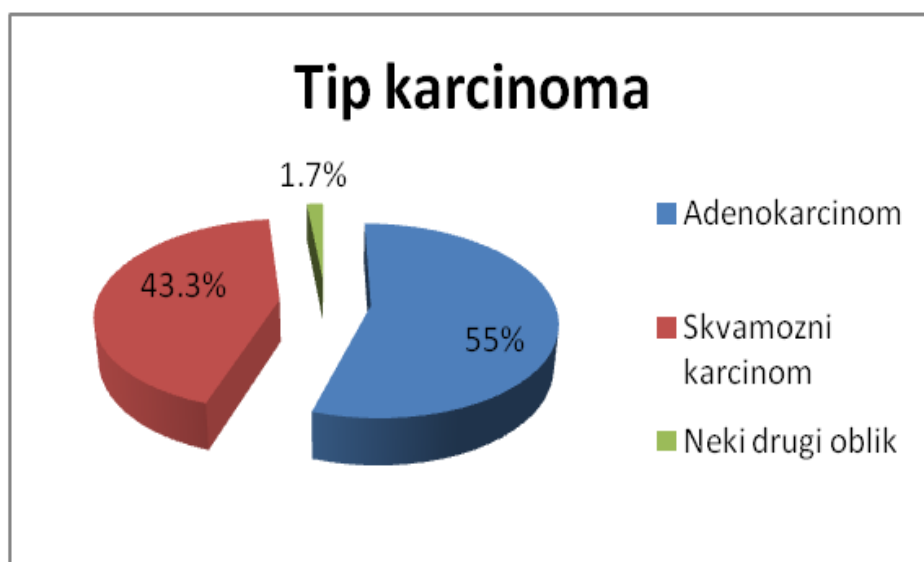


Tabela 13. Distribucija muškaraca i žena po starosnim kategorijama ispitivane grupe

| | | Godine | | | | | Ukupno |
|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | 30-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | |
| Pol | Muški | 1 | 4 | 18 | 13 | 1 | 37 |
| | Ženski | 1 | 4 | 8 | 8 | 2 | 23 |
| Ukupno | | 2 | 8 | 26 | 21 | 3 | 60 |

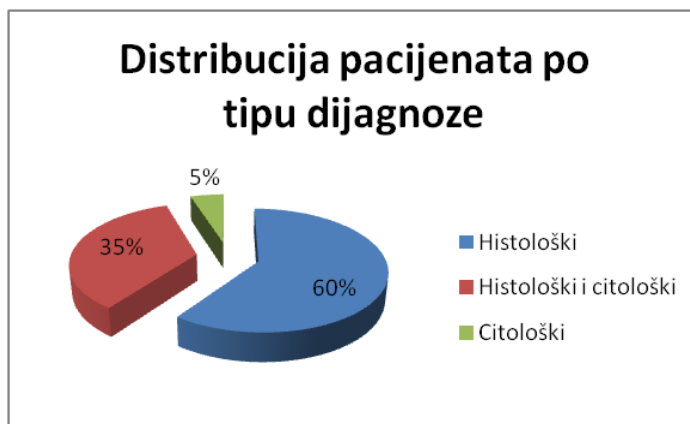
Najvećem broju pacijenata ispitivane grupe dijagnostikovano je adenokarcinom - 33 (55%) ispitanika, a odmah zatim skvamozni karcinom 26 (43.3%). Samo jednom pacijentu ispitivane grupe konstatovan je adenoid cistični karcinom - 1 (1.7%) (grafikon 14).

Grafikon 14. Tip tumora kod pacijenata ispitivane grupe



U ispitivanoj grupi najvećem broju ispitanika 36 (60%) dijagnoza je postavljena histološki, za njih 21 (35%) i histološki i citološki, a za svega 3 (5%) samo citološki (grafikon 15).

Grafikon 15. Način postavljanja dijagnoze kod pacijenata ispitivane grupe



Od 60 pacijenata ispitivane grupe – 57 (95%) je primilo hemioterapiju, dok je svega 3 (5%) pacijenata primilo i hemioterapiju i radio-terapiju.

Klinički stadijum tumora kod pacijenata ispitivane grupe

U kliničkom stadijumu, kod ispitivane grupe, kada je reč o cT-statusu, najveći broj pacijenata je u stadijumu T3 (36.7%) i T4 (31.7%). Analizom cN-statusa utvrdili smo da je najveći broj pacijenata - 85% u stadijumu N2, dok je u stadijumima N0 i N1 6,7% pacijenata.

Kod stadijuma bolesti, utvrdili smo da su kod ispitivane grupe zastupljeni samo pacijenti stadijuma tumora IIIA, IIIB i IV, s tim to je najveći broj 47 (78.3%) u stadijumu IIIA, zatim 11 (18,3%) u stadijumu IIIB a najmanji 2 (3.3%) u stadijumu IV, što je i bio kriterijum za izbor pacijenata ispitivane grupe (tabela 14).

Tabela 14. Klinički stadijum tumora kod pacijenata ispitivane grupe

| | cT - status | | pN - status | | | Stadijumi bolesti | | |
|---------------|-------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------------|------------|------|
| | Učestalost | Procenat% | | Učestalost | Procenat % | Učestalost | Procenat % | |
| Ta1 | 1 | 1.7 | | | | | | |
| T1b | 4 | 6.7 | N0 | 4 | 6.7 | IB | | |
| T2a | 7 | 11.7 | N1 | 4 | 6.7 | IIA | | |
| T2b | 7 | 11.7 | N2 | 51 | 85.0 | IIIB | | |
| T3 | 22 | 36.7 | N3 | 1 | 1.7 | IIIA | 47 | 78.3 |
| T4 | 19 | 31.7 | | | | IIIB | 11 | 18.3 |
| | | | | | | IV | 2 | 3.3 |
| Ukupno | 60 | 100 | | 60 | 100 | | 60 | 100 |

Analiza distribucije pacijenata po veličini tumora ispitivane grupe (tabela 15) pokazuje da najveći procenat ispitanika – 36.7%, pripada IV grupi veličine tumora (5,1-7cm), a znatan procenat - 31,7% je i u grupi III (3,1-5cm). Najmanji broj pacijenata pripada u prve dve grupe veličine tumora.

Tabela 15. Veličina tumora kod pacijenata ispitivane grupe (klinički stadijum)

| Veličina tumora | Učestalost | Procenat % |
|---------------------|------------|-------------|
| I (0-2cm) | 1 | 1.7 |
| II (2,1-3cm) | 5 | 8.3 |
| III (3,1-5cm) | 19 | 31.7 |
| IV (5,1-7cm) | 22 | 36.7 |
| V (preko 7cm) | 13 | 21.7 |
| Ukupno | 60 | 100.0 |

Patološki stadijum kod pacijenata ispitivane grupe

Analizirajući pT-status kod pacijenata ispitivane grupe, u patološkom stadijumu, utvrdili smo da je najveći broj pacijenata u stadijumu T2a (28.3%), a sledi znatan procenat ispitanika i u stadijumu T0 (18,3%), što predstavlja znatnu regresiju bolesti. U slučaju pN-statusa najbrojniji su pacijenti u stadijumu N0 (53.4%). Ukoliko analiziramo sam stadijum bolesti, on takođe ukazuje na značajan *dowstaging* pacijenata, posebno zbog toga što se sada u patološkim stadijumima 0, IA, IB, IIA i IIB nalazi 43 pacijenta (71,6%) dok je u početnim IIIA i IIIB stadijumima sada ostalo samo 17 pacijenata (28,4) (tabela 16).

Tabela 16. Patološki stadijum tumora kod pacijenata ispitivane grupe

| | pT - status | | pN - status | | | Stadijumi bolesti | | |
|--------------|-------------|-----------|-------------|------------|------------|-------------------|------------|------------|
| | Učestalost | Procenat% | | Učestalost | Procenat % | | Učestalost | Procenat % |
| T0 | 11 | 18.3 | N0 | 32 | 53.4 | 0 | 11 | 18.3 |
| Ta1 | 8 | 13.3 | N1 | 13 | 21.6 | IA | 9 | 15.0 |
| T1b | 10 | 16.7 | N2 | 15 | 25 | IB | 9 | 15.0 |
| T2a | 17 | 28.3 | | | | IIA | 10 | 16.6 |
| T2b | 7 | 11.7 | | | | IIB | 4 | 6.7 |
| T3 | 5 | 8.3 | | | | IIIA | 16 | 26.7 |
| T4 | 2 | 3.3 | | | | IIIB | 1 | 1.7 |
| Total | 60 | 100 | | 60 | 100 | | 60 | 100 |

Nakon patohistološke analize i merenja veličine tumora vidno je i smanjenje iste kod većine ispitanika. Zaključili smo da sada gotovo polovina ispitanika - 48,3% nalazi u prve dve grupe, dok je najmanji broj ispitanika svega 5% u poslednjoj grupi (tumor preko 7 cm) (tabela 17).

Tabela 17. Veličina tumora kod pacijenata ispitivane grupe (patološki stadijum)

| Veličina tumora | Učestalost | Procenat % |
|----------------------|------------|-------------|
| I (0-2cm) | 14 | 23.3 |
| II (2,1-3cm) | 15 | 25.0 |
| III (3,1-5cm) | 19 | 31.7 |
| IV (5,1-7cm) | 9 | 15.0 |
| V (preko 7cm) | 3 | 5.0 |
| Ukupno | 60 | 100.0 |

5.4 Uporedna analiza kontrolne i ispitivane grupe

Osnovne karakteristike pacijenata i tumora

Polna struktura ispitanika je prilično ujednačena. Od 60 ispitanika u kontrolnoj grupi, koja se nije podvrgla terapiji 39 (65%) čine muškarci a 21 (35%) čine žene, dok u ispitivanoj grupi od 60 pacijenata 37 (61.7%) čine muškarci, a 23 (38.3%) čine žene.

Kada je reč o starosnoj strukturi, u kontrolnoj grupi ima najviše ispitanika u grupi od 61-70 godina (46.7%), dok u ispitivanoj grupi ima najviše pacijenata u starosnoj kategoriji 51-60. Starosna struktura za obe grupe ispitanika prikazana je u tabeli 18.

Tabela 18. Distribucija ispitanika kontrolne i ispitivane grupe po starosti

| Starost | Kontrolna grupa | | Ispitivana grupa | |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------|------------|
| | Učestalost | Procenat % | Učestalost | Procenat % |
| Interval (30-40) godina | 1 | 1.7 | 2 | 3.3 |
| (41-50) | 5 | 8.3 | 8 | 13.3 |
| (51-60) | 19 | 31.7 | 26 | 43.3 |
| (61-70) | 28 | 46.7 | 21 | 35.0 |
| (71-80) | 7 | 11.7 | 3 | 5.0 |
| Ukupno | 60 | 100.0 | 60 | 100.0 |

Analizom histološkog tipa karcinoma, u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika 47 (78.3%) ima adenokarcinom naspram 33 (55%) ispitanika u ispitivanoj grupi, 9 (15%) ima skvamozni karcinom naspram 26 (43.3%) u kontrolnoj grupi, dok neki drugi oblik karcinoma u kontrolnoj grupi ima 4 (6.7%), a u ispitivanoj grupi 1 (1.7%).

U kontrolnoj grupi je kod 42 (70%) ispitanika dijagnoza postavljena histološki i citološki, a kod 18 (30%) pacijenata histološki. U ispitivanoj grupi, najvećem broju ispitanika 36 (60%) dijagnoza je postavljena histološki, kod njih 21 (35%) i histološki i citološki, a kod svega 3 (5%) samo citološki.

Klinički stadijum tumora kontrolne i ispitivane grupe

U tabelama 19, 20 i 21 prikazana je uporedna analiza kliničkog stadijuma bolesti kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe. Parametri koji su upoređeni su cT-status, prisustvo metastaza – cN status i sam stadijum bolesti tumora. Iz tabele 19. se može videti da je najveći broj pacijenata kontrolne grupe svrstan u stadijum T3 (36.7%) i T2b (28.3%), dok je kod ispitivane grupe najveći broj pacijenata u stadijumu T3 (36.7%) i T4 (31.7%).

Tabela 19. cT-status kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe

| | Kontrolna grupa | | Ispitivana grupa | |
|------------------|-----------------|------------|------------------|------------|
| | Učestalost | Procenat % | Učestalost | Procenat % |
| cT status | | | | |
| Ta1 | | | 1 | 1.7 |
| T1b | 6 | 10.0 | 4 | 6.7 |
| T2a | 13 | 21.7 | 7 | 11.7 |
| T2b | 17 | 28.3 | 7 | 11.7 |
| T3 | 22 | 36.7 | 22 | 36.7 |
| T4 | 2 | 3.3 | 19 | 31.7 |
| Ukupno | 60 | 100.0 | 60 | 100.0 |

Analiziranjem prisustva metastaza tj. kliničkog cN-statusa, iz tabele 20. se vidi da je najveći procenat pacijenata ispitivane grupe u stadijumu N2 (85%). U istom stadijumu kod kontrolne grupe je 55% pacijenata. Dok je kod ispitivane grupe svega 6.7% pacijenata u stadijumu N0, ovaj procenat je dosta veći kod kontrolne grupe – 33.3% pacijenata.

Tabela 20. Metastaze (cN – status) kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe

| | | Kontrolna grupa | | Ispitivana grupa | |
|-----------|-----------|-----------------|------------|------------------|------------|
| | | Učestalost | Procenat % | Učestalost | Procenat % |
| cN status | N0 | 20 | 33.3 | 4 | 6.7 |
| | N1 | 6 | 10.0 | 4 | 6.7 |
| | N2 | 33 | 55.0 | 51 | 85.0 |
| | N3 | 1 | 1.7 | 1 | 1.7 |
| | Ukupno | 60 | 100.0 | 60 | 100.0 |

Ukoliko uporedimo stadijume bolesti kod jedne i kod druge grupe (tabela 21), možemo uočiti da su kod ispitivane grupe zastupljeni samo pacijenti stadijuma tumora IIIA, IIIB i IV, s tim to je najveći procenat (78.3%) u grupi IIIA. Kada je reč o kontrolnoj grupi, pacijenata ima u svim stadijumima tumora, osim u IV, dok ih takođe najviše ima u stadijumu IIIA (61.7%).

Tabela 21. Stadijum bolesti kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe

| | | Kontrolna grupa | | Ispitivana grupa | |
|---------------------|-------------|-----------------|------------|------------------|------------|
| | | Učestalost | Procenat % | Učestalost | Procenat % |
| Stadijum bolesti | IB | 5 | 8.3 | | |
| | IIA | 7 | 11.7 | | |
| | IIB | 9 | 15.0 | | |
| | IIIA | 37 | 61.7 | 47 | 78.3 |
| | IIIB | 2 | 3.3 | 11 | 18.3 |
| | IV | | | 2 | 3.3 |
| | Ukupno | 60 | 100.0 | 60 | 100.0 |

Patološki stadijum tumora kontrolne i ispitivane grupe

Hi-kvadrat testom za nezavisnost je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između kontrolne i ispitivane grupe u pogledu patološkog stadijuma tumora ($C^2=67.171$, $p=.000$, Cramer's $V=.748$), pT-statusa ($C^2=35.684$, $p=.000$, Cramer's $V=.353$) i pN-statusa ($C^2=41.614$, $p=.000$, Cramer's $V=.589$). Iz tabela 22., 23. i 24. se mogu videti promene kod pacijenata (kontrolne i ispitivane grupe) koje postoje između kliničkog i patološkog stadijuma bolesti kao i između patološkog stadijuma bolesti kod pacijenata obe grupe.

Rezultati su prikazani kroz promenu parametara anatomske proširenosti tumora - T, metastaza N i stadijuma bolesti.

U tabeli 22. je prikazana promena T - statusa tumora kod kontrolne i kod ispitivane grupe. Kod ispitivane grupe koja je primila neoadjuvantnu terapiju, može se uočiti značajna regresija tumora i prelazak u niže T-stadijume, posebno kod pacijenata koji su bili u stadijumu T3 i T4. Od 19 pacijenata koji su bili u stadijumu T4, u istom stadijumu je ostalo samo 2, dok je od 22 pacijenta u stadijumu T3, ostalo svega 3 pacijenta. Od ukupno 11 pacijenata koji su ostvarili kompletnu regresiju (stadijum pT0) čak 6 ih je klinički bilo cT3 stadijum, 2 su bila cT4, i po jedan pacijent su bili cT1a, cT2a i cT2b. Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 21,6% je ostalo istog T statusa dok je kod 78,4% došlo do prelaska u niže T stase. Kod kontrolne grupe pak nije primećen ovakav trend prelaska u niže T – stadijume a čak u većine pacijenata je pT – status bio veći od cT – statusa. Na primer, od 17 pacijenata koji su bili klinički stadijum cT2b, šest pacijenata je nakon patohistološke evaluacije dijagnostikivano kao patološki stadijum pT3, dva kao pT4, dok je 9 pacijenata ostalo isti stadijum bolesti pT2b. Od 22 pacijenta kliničkog stadijuma cT3, 2 je nakon patohistološke evaluacije dijagnostikivano kao patološki stadijum pT4, 17 pacijenata je ostalo pT3 a samo 3 pacijenta su bili niži patološki stadijum pT2b. Kod kontrolne grupe, u kliničkom stadijumu cT4 su bila dva pacijenta a u patološkom stadijum jedan je ostao pT4 dok je drugi pT3.

Tabela 22. Promena statusa cT i pT kod kontrolne i ispitivane grupe

| | | | p-T | | | | | | Ukupno | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--------|----|
| | | | T0 | T1a | T1b | T2a | T2b | T3 | | T4 |
| Kontrolna grupa | c-T | T1b | | 0 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | T2a | | 1 | 2 | 8 | 1 | 0 | 1 | 13 |
| | | T2b | | 0 | 0 | 0 | 9 | 6 | 2 | 17 |
| | | T3 | | 0 | 0 | 0 | 3 | 17 | 2 | 22 |
| | | T4 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Ukupno | | | 1 | 7 | 9 | 13 | 24 | 6 | 60 | |
| Ispitivana grupa | c-T | T1a | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | T1b | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | | T2a | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | T2b | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 7 |
| | | T3 | 6 | 3 | 3 | 5 | 2 | 3 | 0 | 22 |
| | | T4 | 2 | 2 | 2 | 6 | 3 | 2 | 2 | 19 |
| Ukupno | | | 11 | 8 | 10 | 17 | 7 | 5 | 2 | 60 |

Analizirano je i prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N-status). U tabeli 23. je prikazana njegova promena kada se uporede klinički (cN) i patološki (pN) stadijum, kontrolne i ispitivane grupe. Kod ispitivane grupe se vidi da je najveći napredak ostvaren kod pacijenata koji su imali visok klinički stadijum. Na primer, od 51 pacijenta koji je imao klinički stadijum cN2, 25 je prešlo u patološki stadijum pN0, 11 je prešlo u stadijum pN1 dok je 15 ostalo u stadijumu pN2. Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 28,3% je ostalo istog N statusa dok je kod 71,7% došlo do prelaska u niže N statuse. Slično kao i sa T – statusom, u kontrolnoj grupi nije primećen ovakav trend. U kontrolnoj grupi je takođe najviše pacijenata – 33 bilo kliničkog stadijuma cN2 a nakon patohistološke evaluacije 29 ih je ostalo u patološkom stadijum pN2, samo 4 ih je bilo u pN1 dok nijedan pacijent nije bio u patološkom stadijumu pN0. Od 20 pacijenata koji su klinički bili stadijuma cN0 samo jedan je ostao i u patološkom stadijumu pN0 dok ih je 12 bilo pN1 a 7 u stadijumu pN2. Od šest pacijenata kliničkog stadijuma cN1 dva su ostala i u patološkom stadijumu pN1 a 4 su prešla u pN2 stadijum.

Tabela 23. Promena statusa cN i pN kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe

| | | | p-N | | | Ukupno |
|------------------|-----|--------|-----|----|----|--------|
| | | | N0 | N1 | N2 | |
| Kontrolna grupa | c-N | N0 | 1 | 12 | 7 | 20 |
| | | N1 | 0 | 2 | 4 | 6 |
| | | N2 | 0 | 4 | 29 | 33 |
| | | N3 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | Ukupno | 1 | 19 | 40 | 60 |
| Ispitivana grupa | c-N | N0 | 3 | 1 | 0 | 4 |
| | | N1 | 3 | 1 | 0 | 4 |
| | | N2 | 25 | 11 | 15 | 51 |
| | | N3 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | Total | 32 | 13 | 15 | 60 |

Promena stadijuma tumora ukoliko se uporedi klinički i patološki stadijum kod kontrolne i ispitivane grupe prikazana je u tabeli 24. Kod ispitivane grupe birani su pacijenti čiji je klinički stadijum bio IIIA, IIIB i IV. Iz tabele 24 je evidentno da je velika većina pacijenata posle terapije ostvarila regresiju bolesti i prešla u neki od nižih stadijuma bolesti. Kod kontrolne grupe, koja nije primila terapiju, birani pacijenti su bili različitog kliničkog stadijuma bolesti a patološki su bili stadijuma IIIA i IIIB.

Ako posmatramo ispitivanu grupu pacijenata koja je primila neoadjuvantnu terapiju, od ukupno 47 pacijenata kliničkog stadijuma cIIIA, 13 je ostalo u stadijumu pIIIA, dok su svi ostali prešli u niže stadijume bolesti, i to: 4 je prešlo u stadijum pIIB, 5 u stadijum pIIA, 8 u pIB, 8 u stadijum IA i 9 je ostvarilo kompletnu regresiju bolesti. Od 11 ispitanika koji su imali klinički stadijum cIIIB, 3 pacijenata je prešlo u stadijum pIIIA, 5 u stadijum pIIA, 1 u stadijum IA i 2 su ostvarila kompletnu regresiju bolesti. Od dva pacijenta poslednjeg stadijuma – cIV, jedan je prešao u patološki stadijum pIIIB, a jedan u pIB. Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 21,6% je ostalo istog stadijuma bolesti dok je kod 78,4% došlo do prelaska u niže stadijume.

Za razliku od ispitivane grupe kod kontrolne grupe se uočava da se značajno razlikuje klinički ustanovljen stadijum bolesti od onog ustanovljenog patohistološkom analizom. Od 5 pacijenata kliničkog stadijuma cIB, svih 5 je u patološkom stadijum pIIIA, od 7 pacijenata kliničkog stadijuma cIIA, svih 7 je u pIIIA stadijumu, od 9 stadijuma cIIB, svi 9 je u stadijum pIIIA. Od 37 ispitanika stadijuma cIIIA, 36 je ostalo u stadijumu u pIIIA, a jedan je u stadijumu pIIIB. I od dva pacijenta stadijuma cIIIB, jedan je ostao u istom a jedan je prešao u pIIIA.

Tabela 24. Promena stadijuma bolesti kod pacijenata ispitivane i kontrolne grupe

| | | | Stadijumi | | | | | | Ukupno | |
|------------------|-----------|-------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | | IIIB |
| Kontrolna grupa | Stadijumi | IB | | | | | | 5 | 0 | 5 |
| | | IIA | | | | | | 7 | 0 | 7 |
| | | IIB | | | | | | 9 | 0 | 9 |
| | | IIIA | | | | | | 36 | 1 | 37 |
| | | IIIB | | | | | | 1 | 1 | 2 |
| | Ukupno | | | | | | 58 | 2 | 60 | |
| Ispitivana grupa | Stadijumi | IIIA | 9 | 8 | 8 | 5 | 4 | 13 | 0 | 47 |
| | | IIIB | 2 | 1 | 0 | 5 | 0 | 3 | 0 | 11 |
| | | IV | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | Ukupno | 11 | 9 | 9 | 10 | 4 | 16 | 1 | 60 |

5.5 Patohistološka slika regresije kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe.

Analizom histološkog tipa očuvanog tumorskog tkiva, u kontrolnoj grupi 47 (78.3%) pacijenata je imalo adenokarcinom, 9 (15%) skvamocelularni i 4 (6.7%) je imalo neki drugi tip tumora. Kada je reč o ispitivanoj grupi 33 (55%) pacijenata je imalo adenokarcinom, 26 (43,3%) je imalo skvamozni i 1 (1.7%) je imalo neki drugi tip.

Radi utvrđivanja da li postoji statistički značajna razlika između kontrolne i ispitivane grupe u pogledu pojedinih parametara patohistološke slike regresije sproveden je Hi-kvadrat test za testiranje nezavisnosti. U slučaju tabela 2x2. kao što je to slučaj u ovom segmentu istraživanja, vrednost Hi-kvadrata nadoknađuje tzv. "korekcija neprekidnosti po Jeitsu". Takođe, za tabele 2x2 koje imaju očekivanu učestalost slučajeva manju od 5 primenjuje se "Fišerov tačan pokazatelj verovatnoće". Za tabele 2x2, radi određivanja veličine uticaja, koristi se koeficijent ϕ (phi), koji predstavlja koeficijent korelacije u opsegu 0-1, pri čemu veći broj pokazuje jaču vezu. Za tabele veće od 2x2 koristi se koeficijent Cramer's V (Pallant, 2009). Rezultati testa su prikazani u tabeli 25., iz koje se može videti da statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika ne postoji jedino u slučaju prisustva sluzi, pleuralne invazije i prisustvo bizarnih jedara u više 50 % tumorskih ćelija. U svim ostalim parametrima postoji statistički značajna razlika u pogledu kontrolne i ispitivane grupe.

U tabeli 25. je prikazana uporedna analiza kontrolne i ispitivane grupe po pojedinim parametrima patohistološke slike tumorske regresije. Kod ispitivane grupe je registrovano prisustvo ćelija penušave citoplazme kod znatno većeg broja pacijenata (75%) nego kod kontrolne grupe (31.7%). Kada je reč o prisustvu infiltracija sa makrofagima sačaste citoplazme oko nekroze, zastupljenije je kod pacijenata ispitivane grupe (35%), nego kontrolne (6.7%). Prisustvo fibroze je dosta visoko u obe grupe, s tim to je kod ispitivane grupe izraženo gotovo kod svih pacijenata (98.3%), dok je kod kontrolne izraženo u 78.3% slučajeva. Za razliku od toga, prisustvo stromalne hijalinoze izraženo je kod svega 5% slučajeva kontrolne grupe, a čak 81.7% ispitivane grupe. Prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola je takođe izraženije kod pacijenata ispitivane grupe (55% slučajeva), nego kod kontrolne grupe (16.7%). Slična je situacija i sa prisustvom reaktivnih gigantskih višejedarnih ćelija, koje su više izražene kod pacijenata ispitivane grupe (58.3% slučajeva), nego kod kontrolne grupe (15%). Prilikom ispitivanja prisustva bizarnih jedara u više 50 % tumorskih ćelija, otkriveno je da ne postoje pacijenti kontrolne grupe sa izraženim ovim parametrom, dok kod ispitivane grupe postoji u 5% slučajeva.

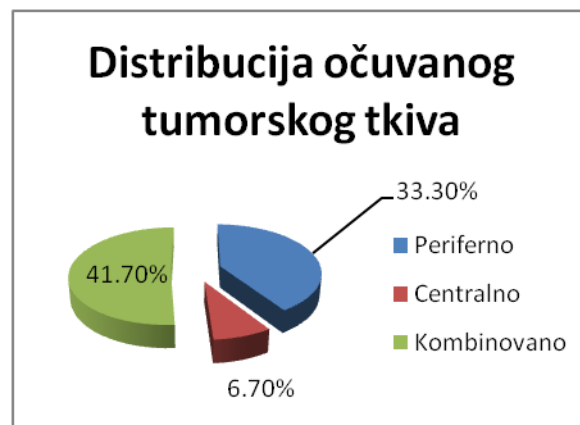
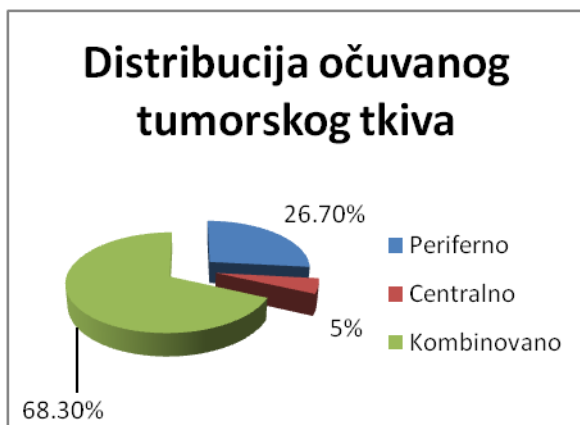
Sluz je slabo zastupljena kod obe grupe - 16.7% pacijenata kontrolne i 10% pacijenata ispitivane grupe, dok su kalkosferoliti zastupljeniji kod pacijenata ispitivane grupe – 21.7%, nego kontrolne – 5 %. Ako analiziramo pleuralnu invaziju, ona je nešto manje zastupljena kod pacijenata ispitivane grupe – 15%, u odnosu na kontrolnu – 26.7%.

Tabela 25. Patohistološka slika regresije – poređenje pacijenata kontrolne i ispitivane grupe.

| Parametar | Kontrolna grupa | | Ispitivana grupa | | C ² Korekcija neprekidno sti | 2-sided Sig. | Fi (phi) |
|--|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|--|-----------------|-------------|
| | Učestalost | Procenat | Učestalost | Procenat | | | |
| Prisustvo ćelija penušave citoplazme | DA 19 NE 41 | DA 31.7 NE 68.3 | DA 45 NE 15 | DA 75 NE 25 | 20.926 | .434 | .000 |
| Prisustvo infiltracija sa makrofagima sačaste citoplazme oko nekroze | DA 4 NE 56 | DA 6.7 NE 93.3 | DA 21 NE 39 | DA 35 NE 65 | 12.935 | .349 | .000 |
| Prisustvo fibroze | DA 47 NE 13 | DA 78.3 NE 21.7 | DA 59 NE 1 | DA 98.3 NE 1.7 | 9.784 | .312 | .000 |
| Prisustvo stromalne hijalinoze | DA 3 NE 57 | DA 5 NE 95 | DA 49 NE 11 | DA 81.7 NE 18.3 | 68.722 | .774 | .000 |
| Prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola | DA 10 NE 50 | DA 16.7 NE 83 | DA 33 NE 27 | DA 55 NE 45 | 17.542 | .400 | .000 |
| Prisustvo reaktivnih gigantskih višejedarnih ćelija | DA 9 NE 51 | DA 15 NE 85 | DA 35 NE 25 | DA 58.3 NE 41.7 | 22.428 | .450 | .000 |
| Prisustvo bizarnih jedara u više 50 % tumorskih ćelija | DA NE 60 | DA NE 100 | DA 3 NE 57 | DA 5 NE 95 | 1.368 | .160 | .244 |
| Prisustvo sluzi | DA 10 NE 50 | DA 16.7 NE 83.3 | DA 6 NE 54 | DA 10 NE 90 | .649 | -0.98 | .283 |
| Prisustvo kalkosferolita | DA 3 NE 57 | DA 5 NE 95 | DA 13 NE 47 | DA 21.7 NE 78.3 | 5.841 | .245 | 0.01 |
| Prisustvo pleuralne invazije | DA 16 NE 44 | DA 26.7 NE 73.3 | DA 9 NE 51 | DA 15 NE 85 | 1.819 | -.144 | .177 |

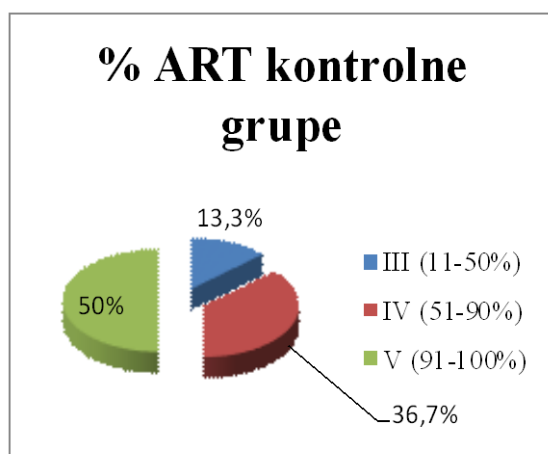
Kod kontrolne grupe 41 ispitanik (68.3%) je imao kombinovanu distribuciju očuvanog tumorskog tkiva, 16 (26.7%) je imalo perifernu a 3 (5%) je imalo centralnu. Kod ispitivane grupe najveći broj – 25 (41.7%) je takođe imao kombinovanu, a zatim perifernu – 20 (33.3%), i centralnu – 4 (6.7). Ovi rezultati su prikazani i grafički (grafikoni 16 i 17), i oni pokazuju razlike u distribuciji očuvanog tumorskog tkiva dve analizirane grupe, s tim što su kod ispitivane grupe prikazani samo oni pacijenti koji imaju tumorskog tkiva (81,7%). I kod jedne i kod druge grupe je uočljivo da je najviše zastupljen kombinovan tip.

Grafikon 16. Distribucija očuvanog tumorskog tkiva kod kontrolne grupe Grafikon 17. Distribucija očuvanog tumorskog tkiva kod ispitivane grupe

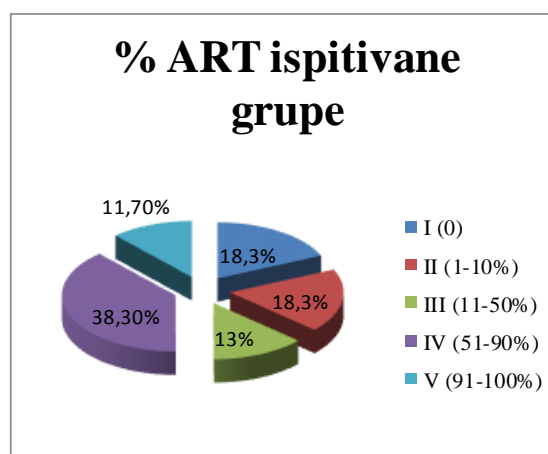


Takođe je izvršeno i poređenje procenata areje rezidualnog tumora (ART) kod kontrolne i ispitivane grupe. Sa grafikona se vide razlike poređenih grupa, a pogotovo u poslednjoj kategoriji, gde je polovina ispitanika kontrolne grupe u grupi V sa najvišim % površine areje rezidualnog tumora, dok je kod ispitivane grupe u ovoj kategoriji samo 11.7%. Takođe, kod kontrolne grupe nema pacijenata koji imaju ispod 10 % areju rezidualnog tumora dok je kod ispitivane grupe takvih pacijenata 36,6% (grafikoni 18 i 19).

Grafikon 18. Distribucija ART kontrolne grupe



Grafikon 19. Distribucija ART ispitivane grupe



Stepen tumorske regresije kod pacijenata kontrolne i ispitivane grupe.

Sprovođenjem Hi-kvadrat testa za testiranje nezavisnosti utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata kontrolne i ispitivane grupe u pogledu stepena tumorske regresije (tabele 26). Pacijenti kontrolne grupe su najvećim delom u gradusu I (66.7%) bez ili sa manjom, više spontanom regresijom tumora, kao i u gradusu IIA (33.3%),

koji podrazumeva više od 10% očuvanog tumorskog tkiva. Ni jedan pacijent kontrolne grupe nije ostvario stepen regresije – Gradus IIB i Gradus III.

Za razliku od toga, 20% pacijenata ispitivane grupe je bilo gradusa IIB, koji podrazumeva manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva, dok je 18.3% pacijenata dostiglo gradus III, koji podrazumeva kompletnu regresiju tumora, bez prisustva očuvanog tumorskog tkiva (ART = 0).

Tabela 26. Stepen tumorske regresije

| | | Učestalost | Procenat % | C ² | 2-sided Sig. | Cramer's V |
|------------------|-------------------|------------|------------|----------------|--------------|-------------|
| Kontrolna grupa | Gradus I | 40 | 66.7 | 43.946 | .000 | .605 |
| | Gradus IIA | 20 | 33.3 | | | |
| | Ukupno | 60 | 100.0 | | | |
| Ispitivana grupa | Gradus I | 9 | 15.0 | | | |
| | Gradus IIA | 28 | 46.7 | | | |
| | Gradus IIB | 12 | 20.0 | | | |
| | Gradus III | 11 | 18.3 | | | |
| | Ukupno | 60 | 100.0 | | | |

Klinički odgovor na terapiju ispitivane grupe

Od četiri moguća klinička odgovora na terapiju: 1). kompletan odgovor; 2). parcijalan odgovor; 3). stabilna bolest i 4). progresija bolesti; kod pacijenata ispitivane grupe su zastupljeni kompletan odgovor kod jednog pacijenta (1,7%), parcijalni odgovor kod 46 (76,6%) i stabilna bolest u 13 pacijenta (21,7%).

U tabeli 27. je prikazano poređenje kliničkog cT-statusa i kliničkog ycT-statusa kao klinički procenjen odgovor na primenjenu neoadjuvantnu terapiju i zbog kojeg je odlučeno da se operišu. Iz tabele 27 se vidi da je došlo do izvesnog *downstaging-a* u odnosu na T-status. Od 19 ispitanika kliničkog stadijuma cT4, jedan je ostao ycT4 stadijum, 5 je prešlo u ycT3, 6 u ycT2b, 4 u ycT2a, 2 u ycT1a i jedan pacijent je ostvario klinički kompletnu regresiju. On je ujedno i jedini u ycT0 stadijumu bolesti.

Od 22 ispitanika kliničkog stadijuma cT3, 7 je ostalo u istom stadijumu, 3 je prešlo u ycT2b, 5 u ycT2a, 4 u ycT1b i 3 u ycT1a. Slično je i sa svim ostalim kategorijama T-statusa. Od 7 ispitanika kliničkog stadijuma cT2b, 5 je ostalo isti stadijum, 1 je prešao u ycT2a a 1 u ycT1b. Takođe od 7 ispitanika kliničkog stadijuma cT2a, 4 su ostala isti stadijum a 1 je prešao u ycT1b a 2 u ycT1a. Od četiri ispitanika kliničkog stadijuma T1b, 2 su ostala isti stadijum a 2 su prešla u ycT1a. Jedan ispitanik kliničkog stadijua T1a je posle terapije ostao isti stadijum.

Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 28,3% je ostalo istog T statusa dok je kod 71,7% došlo do prelaska u niže T staturse.

Tabela 27. Poređenje kliničkog T-statusa (cT) i kliničkog T-statusa nakon neoadjuvantne terapije (ycT)

| | | ycT | | | | | | Ukupno | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--------|----|
| | | T0 | T1a | T1b | T2a | T2b | T3 | | T4 |
| cT | T1a | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | T1b | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | T2a | 0 | 2 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | T2b | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 0 | 0 | 7 |
| | T3 | 0 | 3 | 4 | 5 | 3 | 7 | 0 | 22 |
| | T4 | 1 | 2 | 0 | 4 | 6 | 5 | 1 | 19 |
| Ukupno | | 1 | 10 | 8 | 14 | 14 | 12 | 1 | 60 |

Kada je reč o prisustvu metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N-status), takođe vidimo da je došlo do izvesne regresije u kliničkom odgovoru na neoadjuvantnu terapiju. Od 51 pacijenta kliničkog stadijuma cN2, 23 je ostalo u istom ycN2 stadijumu, dok su ostali prešli u niže stadijume i to 15 je prešlo u ycN1 stadijum a 13 je prešlo u ycN0 stadijum. Jedan pacijent je iz cN3 prešao u ycN1, od četiri pacijenta u cN1 stadijumu dva su ostala ycN1 a dva su prešla u ycN0 stadijum. Četiri pacijenta koja su bila klinički cN0 stadijum su posle neoadjuvantne terapije i ostala ycN0 stadijum (tabela 28). Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 38,3% je ostalo istog N statusa dok je kod 61,7% došlo do prelaska u niže N staturse.

Tabela 28. Poređenje kliničkog N-statusa (cN) i kliničkog N-statusa nakon neoadjuvantne terapije (ycN)

| | | ycN | | | Ukupno |
|--------|----|-----|----|----|--------|
| | | N0 | N1 | N2 | |
| cN | N0 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| | N1 | 2 | 2 | 0 | 4 |
| | N2 | 13 | 15 | 23 | 51 |
| | N3 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Ukupno | | 19 | 18 | 23 | 60 |

Što se tiče poređenja između kliničkog stadijuma i kliničkog stadijuma bolesti nakon neoadjuvantne terapije uočava se da je došlo do izvesne regresije bolesti (*downstaging*). Rezultati su slični kao i kod prethodnih kriterijuma koji su poređeni. Od 47 pacijenata kliničkog stadijuma cIIIA, 19 je ostalo isti stadijum, 7 je prešlo u ycIIB, 14 je prešlo u ycIIA, 2 je prešlo u ycIB i 5 je prešlo ycIA. Od 11 pacijenata kliničkog stadijuma cIIIB, jedan je ostao isti stadijum, 3 su prešla u ycIIIA, 2 u ycIIB, 3 u ycIIA, 1 u ycIA i jedan je ostvario klinički kompletnu regresiju (yc0). Od 2 pacijenta kliničkog stadijuma cIV, jedan je prešao ycIIIB a drugi u ycIB (tabela 29). Od ukupno 60 pacijenata ispitivane grupe 33,3% je ostalo istog stadijuma bolesti dok je kod 66,7% došlo do prelaska u niže stadijume bolesti.

Tabela 29. Poređenje kliničkog stadijuma bolesti i kliničkog stadijuma bolesti nakon neoadjuvantne terapije

| | (y) Klinički stadijumi bolesti | | | | | | | Ukupno |
|---------------------------|--------------------------------|----|----|-----|-----|------|------|--------|
| | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | |
| Stadijumi IIIA bolesti | 0 | 5 | 2 | 14 | 7 | 19 | 0 | 47 |
| IIIB | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 3 | 1 | 11 |
| IV | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Ukupno | 1 | 6 | 3 | 17 | 9 | 22 | 2 | 60 |

Patološki stadijum i klinički odgovor na terapiju

Istraživanje je obuhvatilo i analizu patološkog stadijuma bolesti u odnosu na klinički stadijum bolesti nakon neoadjuvantne terapije po T-statusu, N-statusu i stadijumu bolesti. Iz tabele 30. se vidi da se patološki ypT-status značajno razlikuje od kliničkog ycT-statusa nakon neoadjuvantne terapije.

Kod većine pacijenata se vidi da su viši T-statusi u kliničkom odgovoru na terapiju nego u patološkom. Od 11 pacijenata koji su patološki ostvarili kompletnu regresiju stadijuma ypT0, klinički je samo jedan ostvario kompletnu regresiju dok su ostali imali viši T-status i to: 6 pacijenata ycT1a, 1 ycT1b, i 3 ycT2b. Od 8 pacijenata patološkog stadijuma ypT1a, klinički je četiri bilo istog stadijuma dok su ostali imali viši T-status i to: 2 pacijenta ycT1b, 1 ycT2a i 1 ycT3. Od 10 pacijenata koji su patološki imali stadijum ypT1b, klinički je 4 pacijenta bilo u istom stadijumu dok su ostali imali viši T-status i to: 4 ycT2a, 1 ycT2b i 1 ycT3. Od 17 pacijenata koji su patološki imali stadijum ypT2a, klinički je jedan pacijent imao niži stadijum ycT1b, 6 je imalo isti stadijum ycT2a dok su ostali imali viši T-status i to: 7 ycT2b i 3 ycT3. Od 7 pacijenata patološkog stadijuma ypT2b, klinički je 5 ostalo istog stadijuma dok su dva

bila viši tj. ycT3. Od 5 pacijenata koji su patološki imali ypT3 svih 5 je i klinički bilo ycT3. Od 2 pacijenta koja su patološki bila ypT4, klinički je jedan ostao ycT4 dok je jedan bio ycT2b. Ukupno su 32 pacijenata imala viši T-statusa nakon radiološke procene posle neoadjuvantne terapije u odnosu na patološku procenu.

Tabela 30. Poređenje patološkog T-statusa (ypT) sa kliničkim T-statusom nakon neoadjuvantne terapije (ycT)

| | | ycT | | | | | | Ukupno | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--------|----|
| | | T0 | T1a | T1b | T2a | T2b | T3 | | T4 |
| ypT | T0 | 1 | 6 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| | T1a | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8 |
| | T1b | 0 | 0 | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 10 |
| | T2a | 0 | 0 | 1 | 6 | 7 | 3 | 0 | 17 |
| | T2b | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | 0 | 7 |
| | T3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 |
| | T4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Ukupno | | 1 | 10 | 8 | 14 | 14 | 12 | 1 | 60 |

U pogledu poređenja prisustva metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nakon kliničkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju i definitivnog prisustva metastaza u limfnim čvorovima nakon detaljne patohistološke obrade, primećuje se da je u patološkom stadijumu više pacijenata u stadijumu N0 – 32, naspram 19 u kliničkom odgovoru. Za razliku od toga, u višim stadijumima N1 i N2 ima više ispitanika u kliničkom odgovoru nego u patološkom stadijumu, što ukazuje na to da je prisustvo metastaza u limfnim čvorovima značajno manje nakon patološke analize istih. U ypN1 imamo 13 pacijenata dok u ycN1 imamo 18 pacijenata dok u ypN2 imamo 15 pacijenata u ycN2 imamo 23 pacijenta (tabela 31).

Tabela 31. Poređenje patološkog N-statusa (ypN) sa kliničkim N-statusom nakon neoadjuvantne terapije (ycN)

| | | ycN | | | Ukupno |
|--------|----|-----|----|----|--------|
| | | N0 | N1 | N2 | |
| ypN | N0 | 15 | 11 | 6 | 32 |
| | N1 | 3 | 5 | 5 | 13 |
| | N2 | 1 | 2 | 12 | 15 |
| Ukupno | | 19 | 18 | 23 | 60 |

Analiziran je takođe i patološki stadijum bolesti u poređenju sa stadijumom u kliničkom odgovoru na terapiju. I ovde uočavamo da veći broj pacijenata ima patološki niži stadijum bolesti od onog procenjenog radiografski nakon sprovedene terapije. Od 11 pacijenata patološkog stadijuma yp0 klinički je samo jedan u tom stadijumu dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 3 ycIA, 1 ycIB, 4 ycIIA i 2 ycIIIA. Od 9 pacijenata patološkog stadijuma ypIA, klinički je jedan pacijent istog stadijuma dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 4 ycIIA, 1 ycIIB i 3 ycIIIA. Od 9 pacijenata patološkog stadijuma ypIB, klinički je jedan pacijent bio nižeg stadijuma ycIA, 2 je bilo istog stadijuma ycIB dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 3 ycIIA, 2 ycIIB i 1 ycIIIA. Od 10 pacijenata patološkog stadijuma ypIIA, klinički su 4 pacijenta istog stadijuma dok ostali imaju viši stadijum bolesti i to: 2 ycIIB i 4 ycIIIA. Od 4 pacijenta patološkog stadijuma ypIIB, klinički je jedan pacijent nižeg stadijuma, 2 pacijenta istog stadijuma dok je jedan višeg stadijuma ycIIIA. Od 16 pacijenata patološkog stadijuma ypIIIA, klinički je 11 istog stadijuma, 1 je stadijuma ycIIA, 2 je ycIIB i jedan je ycIIB. Jedan pacijent patološkog stadijuma IIIB je i kliničkog stadijuma IIIB. Ukupno 32 pacijenta imaju viši stadijum bolesti procenjen radiografski nakon neoadjuvantne terapije u odnosu na patološki stadijum (tabela 32).

Tabela 32. Poređenje patološkog stadijuma bolesti sa kliničkim stadijumom bolesti nakon neoadjuvantne terapije

| | (y) Klinički stadijumi bolesti | | | | | | | Ukupno |
|------------------------|--------------------------------|----|----|-----|-----|------|------|--------|
| | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | |
| Stadijumi 0 bolesti | 1 | 3 | 1 | 4 | 0 | 2 | 0 | 11 |
| IA | 0 | 1 | 0 | 4 | 1 | 3 | 0 | 9 |
| IB | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 9 |
| IIA | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 4 | 0 | 10 |
| IIB | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| IIIA | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 11 | 1 | 16 |
| IIIB | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Ukupno | 1 | 6 | 3 | 17 | 9 | 22 | 2 | 60 |

5.6 Dodatne analize

U cilju utvrđivanja da li se različite grupe pacijenata (po polu, starosti i tipu karcinoma) razlikuju u stepenu ostvarene tumorske regresije, sprovedene su dodatne analize primenom Hi-kvadrat testa. Ni u jednom od pomenuta tri slučaja test nije pokazao statističku značajnost ($p < 0.05$) te se može konstatovati da nema statistički značajne razlike između

ispitanika različitog pola, starosti i tipa karcinoma u pogledu stepena tumorske regresije. U tabeli 33. je prikazana distribucija po polu, starosti i histološkom tipu, a u pogledu stepena tumorske regresije (za ispitivanu i kontrolnu grupu).

Tabela 33. Struktura pacijenata po polu, starosti i histološkom tipu tumora za svaki stepen regresije

| | | | Starost | | | | | Pol | | Histološki tip | | |
|------------------|-------------------------|--|---------|-------|-------|-------|-------|-----|----|----------------|-----------|-----------|
| | | | 30-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | M | Ž | Adeno-karcinom | Skvamozni | Drugi tip |
| Kontrolna grupa | STEPEN I | | 1 | 3 | 16 | 16 | 4 | 28 | 12 | 4 | 33 | 3 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | 0 | 2 | 3 | 12 | 3 | 11 | 9 | 5 | 14 | 1 |
| | Ukupno | | 1 | 5 | 19 | 28 | 7 | 39 | 21 | 9 | 47 | 4 |
| Ispitivana grupa | STEPEN I | | 0 | 1 | 5 | 3 | 0 | 3 | 6 | 4 | 4 | 1 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | 1 | 4 | 12 | 9 | 2 | 16 | 12 | 10 | 18 | 0 |
| | IIB | | 0 | 1 | 6 | 5 | 0 | 10 | 2 | 4 | 8 | 0 |
| | III | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 8 | 3 | | | |
| | Ukupno | | 2 | 8 | 26 | 21 | 3 | 37 | 23 | | | |

Takođe je istraženo da li postoje razlike između pacijenata različitog pola i starosne dobe i histološkog tipa tumora, u pogledu veličine tumora. Analiza je urađena i za kontrolnu i ispitivanu grupu i za klinički i patološki stadijum bolesti. Test nije pokazao statističku značajnost ($p < 0.05$) te se može konstatovati da nema statistički značajne razlike između ispitanika različitog pola, starosti i tipa karcinoma u pogledu veličine tumora (tabele 34 i 35).

Tabela 34. Distribucija po starosti, polu i histološkom tipu u odnosu na kliničku veličinu tumora

| | | Starost | | | | | Pol | | Histološki | | |
|------------------|---------------|---------|-------|-------|-------|-------|-----|----|---------------|-----------|-----------|
| | | 30-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | M | Ž | Adenokarcinom | Skvamozni | Drugi tip |
| Kontrolna grupa | I (0-2cm) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | II (2,1-3cm) | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 6 | 2 | 1 | 6 | 1 |
| | III (3,1-5cm) | 1 | 1 | 5 | 8 | 2 | 11 | 6 | 0 | 16 | 1 |
| | IV (5,1-7cm) | 0 | 2 | 6 | 9 | 3 | 12 | 8 | 2 | 17 | 1 |
| | V (preko 7cm) | 0 | 2 | 4 | 7 | 2 | 10 | 5 | 6 | 8 | 1 |
| | Ukupno | 1 | 5 | 19 | 28 | 7 | 39 | 21 | 9 | 47 | 4 |
| Ispitivana grupa | I (0-2cm) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | II (2,1-3cm) | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 0 |
| | III (3,1-5cm) | 1 | 4 | 9 | 4 | 1 | 12 | 7 | 8 | 11 | 0 |
| | IV (5,1-7cm) | 1 | 3 | 9 | 8 | 1 | 14 | 8 | 10 | 11 | 1 |
| | V (preko 7cm) | 0 | 0 | 6 | 7 | 0 | 8 | 5 | 6 | 7 | 0 |
| | Ukupno | 2 | 8 | 26 | 21 | 3 | 37 | 23 | 26 | 33 | 1 |

Tabela 35. Distribucija po starosti, polu i histološkom tipu u odnosu na patološku veličinu tumora

| | | Starost | | | | | Pol | | Histološki | | |
|------------------|---------------|---------|-------|-------|-------|-------|-----|----|---------------|-----------|-----------|
| | | 30-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | M | Ž | Adenokarcinom | Skvamozni | Drugi tip |
| Kontrolna grupa | I (0-2cm) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | II (2,1-3cm) | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 7 | 2 | 1 | 7 | 1 |
| | III (3,1-5cm) | 0 | 1 | 2 | 7 | 1 | 6 | 5 | 0 | 9 | 2 |
| | IV (5,1-7cm) | 1 | 2 | 10 | 7 | 1 | 13 | 8 | 3 | 18 | 0 |
| | V (preko 7cm) | 0 | 2 | 3 | 9 | 4 | 12 | 6 | 5 | 12 | 1 |
| | Ukupno | 1 | 5 | 19 | 28 | 7 | 39 | 21 | 9 | 47 | 4 |
| Ispitivana grupa | I (0-2cm) | 0 | 3 | 5 | 5 | 1 | 8 | 6 | 10 | 4 | 0 |
| | II (2,1-3cm) | 1 | 2 | 7 | 5 | 0 | 12 | 3 | 5 | 10 | 0 |
| | III (3,1-5cm) | 0 | 3 | 8 | 7 | 1 | 11 | 8 | 7 | 12 | 0 |
| | IV (5,1-7cm) | 1 | 0 | 5 | 2 | 1 | 4 | 5 | 4 | 5 | 0 |
| | V (preko 7cm) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | Ukupno | 2 | 8 | 26 | 21 | 3 | 37 | 23 | 26 | 33 | 1 |

Napravljena je i analiza patološkog stadijuma bolesti i stepena tumorske regresije. Iz tabele 36. se vidi da je kod kontrolne grupe, od 58 pacijenata patološkog stadijuma bolesti IIIA 38 ostvarilo stepen tumorske regresije gradus I (bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora) dok je 20 pacijenata ostvarilo stepen tumorske regresija gradus IIA (više od 10% očuvanog tumorskog tkiva).

Dva pacijenta patološkog stadijuma IIIB su ostvarila stepen tumorske regresije gradus I. Niko od pacijenata iz kontrolne grupe nije ostvario stepen tumorske regresije gradus IIB i III. Kod ispitivane grupe, nakon neoadjuvantne terapije, stepen tumorske regresije gradus III (kompletna regresija tumora), ostvarilo je 11 pacijenata i oni su samim tim bili patološkog stadijuma 0. Stepen tumorske regresije gradus IIB su ostvarila 3 pacijenta patološkog stadijuma IA, 2 stadijuma IB, 3 stadijuma IIA, 1 stadijuma IIB i 3 stadijuma IIIA. Stepen tumorske regresije gradus IIA su ostvarila 4 pacijenta patološkog stadijuma IA, 6 stadijuma IB, 6 stadijuma IIA, 2 stadijuma IIB, 9 stadijuma IIIA i 1 stadijuma IIIB. Stepen tumorske regresije gradus I su ostvarila 2 pacijenta patološkog stadijuma IA, 1 stadijuma IB, 1 stadijuma IIA, 1 stadijuma IIB i 4 stadijuma IIIA. Od 17 pacijenata patološkog stadijuma IIIA i IIIB čak 13 ostvarilo stepen tumorske regresije gradus I i IIA što ukazuje na to da pacijenti visokog patološkog stadijuma bolesti imaju manji odgovor na neoadjuvantnu terapiju.

Tabela 36. Odnos stepena regresije i patološkog stadijuma bolesti

| | | | Patološki stadijumi bolesti | | | | | | Total | |
|------------------|-------------------------|--|-----------------------------|----|----|-----|-----|------|-------|------|
| | | | 0 | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | | IIIB |
| Kontrolna grupa | STEPEN I | | | | | | | 38 | 2 | 40 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | | | | | | 20 | 0 | 20 |
| | Ukupno | | | | | | | 58 | 2 | 60 |
| Ispitivana grupa | STEPEN I | | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 9 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | 0 | 4 | 6 | 6 | 2 | 9 | 1 | 28 |
| | IIB | | 0 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 0 | 12 |
| | III | | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| | Ukupno | | 11 | 9 | 9 | 10 | 4 | 16 | 1 | 60 |

Iz naredne tabele 37., u kojoj je poređen patološki T-status (ypT) i stepen tumorske regresije, uočava se da su pacijenti kontrolne grupe koji nisu primili terapiju, bez obzira na patološki T-status ostvarili samo prva dva gradusa (I i IIA) tumorske regresije. U slučaju ispitivane grupe koja je primila terapiju uočava se da su skoro svi pacijenti stadijuma T3 i T4 ostvarili samo prva dva gradusa regresije dok su manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva ostvarili pacijenti koji su imali niže pT-statuse. Svih 11 pacijenata koji su ostvarili kompletnu regresiju svrstani su u stadijum T0.

Tabela 37. Poređenje stepena tumorske regresije i patološkog T-statusa (ypT)

| | | | ypT | | | | | | | Ukupno |
|------------------|-------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|--------|
| | | | T0 | T1a | T1b | T2a | T2b | T3 | T4 | |
| Kontrolna grupa | STEPEN I | | | 1 | 3 | 8 | 9 | 14 | 5 | 40 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | | 0 | 4 | 1 | 4 | 10 | 1 | 20 |
| | Ukupno | | | 1 | 7 | 9 | 13 | 24 | 6 | 60 |
| Ispitivana grupa | STEPEN I | | 0 | 3 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 9 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | 0 | 2 | 6 | 11 | 5 | 3 | 1 | 28 |
| | IIB | | 0 | 3 | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 12 |
| | III | | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Ukupno | | 11 | 8 | 10 | 17 | 7 | 5 | 2 | 60 | |

Analiziranjem patološkog ypN-status i stepen regresije utvrdili smo da su kod kontrolne grupe pacijenti imali pretežno N1 i N2 status i da su ostvarili samo prva dva gradusa tumorske regresije. Kod ispitivane grupe uočavamo da su pacijenti bez obzira na N0 status, u kojem ih je inače najveći broj, raspoređeni u sva četiri gradusa tumorske regresije. Takođe, iako veći broj pacijenata sa N1 i N2 statusom ima samo prva dva gradusa regresije, 6 pacijenata sa ovim N-statusima ima manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva (tabela 38).

Tabela 38. Odnos stepena regresije i patološkog N-statusa (ypN)

| | | | ypN | | | Ukupno |
|------------------|----------------------------|-------------|-----|----|----|--------|
| | | | N0 | N1 | N2 | |
| Kontrolna grupa | STEPEN TUMORSKE REGRESIJE: | I | 1 | 9 | 30 | 40 |
| | | IIA | 0 | 10 | 10 | 20 |
| | | Ukupno | 1 | 19 | 40 | 60 |
| Ispitivana grupa | STEPEN TUMORSKE REGRESIJE: | I | 4 | 2 | 3 | 9 |
| | | IIA | 11 | 8 | 9 | 28 |
| | | IIIB | 6 | 3 | 3 | 12 |
| | | III | 11 | 0 | 0 | 11 |
| | | Ukupno | 32 | 13 | 15 | 60 |

Poređenjem odnosa stepena regresije i kliničkog stadijuma bolesti kod ispitivane grupe, utvrdili smo da je stepen tumorske regresije gradus III ostvarilo 9 pacijenata kliničkog stadijuma IIIA i 2 stadijuma IIIB. Stepen tumorske regresije gradus IIB ostvarilo je 8 pacijenata kliničkog stadijuma IIIA i 4 stadijuma IIIB.

Stepen tumorske regresije gradus IIA ostvario je 21 pacijent kliničkog stadijuma IIIA, 5 stadijuma IIIB i 2 stadijuma IV. Stepen tumorske regresije gradus I ostvarilo je 9 pacijenata kliničkog stadijuma IIIA. Najveći broj pacijenata 28 ostvarilo je stepen tumorske regresije gradus IIA. Čak 23 pacijenta je ostvarilo stepen tumorske regresije gradus IIB i III tj. imalo je manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva (tabela 39).

Tabela 39. Odnos stepena regresije i kliničkog stadijuma bolesti

| | | | Klinički stadijumi bolesti | | | | | Total |
|------------------|-------------------------|--|----------------------------|-----|-----|------|------|-------|
| | | | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | |
| Kontrolna grupa | STEPEN I | | 5 | 4 | 3 | 26 | 2 | 40 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | 0 | 3 | 6 | 11 | 0 | 20 |
| | Ukupno | | 5 | 7 | 9 | 37 | 2 | 60 |
| Ispitivana grupa | STEPEN I | | | | 9 | 0 | 0 | 9 |
| | TUMORSKE REGRESIJE: IIA | | | | 21 | 5 | 2 | 28 |
| | IIB | | | | 8 | 4 | 0 | 12 |
| | III | | | | 9 | 2 | 0 | 11 |
| | Ukupno | | | | 47 | 11 | 2 | 60 |

U tabeli 40. je prikazano da je kod kontrolne grupe, kod izvesnog broja pacijenata došlo do povećanja tumora. Na primer, od 20 pacijenata IV grupe veličine tumora (klinički stadijum), 6 je prešlo u grupu V (tumor se povećao). Slično je i kod pacijenata grupe III (klinički stadijum), gde je od 17 pacijenata 5 prešlo u grupu veličine tumora IV. Kod veoma malog broja pacijenata je primetno smanjenje tumora. Nasuprot tome, kod ispitivane grupe koja je primila terapiju se opaža smanjenje veličine tumora gotovo kod svih ispitanika, tačnije od 60 ispitanika, svega dva je prešlo u višu kategoriju.

Tabela 40. Poređenje veličine tumora u kliničkom i patološkom stadijumu (kontrolna i ispitivana grupa)

| Veličina tumora – klinički stadijum | | Veličina tumora – patološki stadijum | | | | | Ukupno |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------|------------|-------------|------------|---------------|--------|
| | | I (0-2cm) | II (2,1-3) | III (3,1-5) | IV (5,1-7) | V (preko 7cm) | |
| Kontrolna grupa | II (2,1-3cm) | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| | III (3,1-5cm) | 0 | 2 | 10 | 5 | 0 | 17 |
| | IV (5,1-7cm) | 0 | 0 | 1 | 13 | 6 | 20 |
| | V (preko 7 cm) | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 | 15 |
| | Ukupno | 1 | 9 | 11 | 21 | 18 | 60 |
| Ispitivana grupa | I (0-2cm) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | II (2,1-3cm) | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | III (3,1-5cm) | 6 | 7 | 6 | 0 | 0 | 19 |
| | IV (5,1-7cm) | 2 | 4 | 10 | 4 | 2 | 22 |
| | V (preko 7 cm) | 2 | 2 | 3 | 5 | 1 | 13 |
| | Ukupno | 14 | 15 | 19 | 9 | 3 | 60 |

U tabeli 41. je prikazan procenat areje rezidualnog tumora (ART) i distribucija po stepenima tumorske regresije za ispitivanu grupu iz koje se jasno vidi da su gradusi tumorske regresije usko povezani sa procentom očuvanog tumorskog tkiva. Svi 11 pacijenta sa kompletnom tumorskom regresijom (gradus III) imaju 0% ART. Od 12 pacijenata sa stepenom tumorske regresije IIB (manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva) čak 11 ima ART manje od 10% a samo jedan više od 10%. Svih 28 pacijenata sa stepenom tumorske regresije gradus IIA (više od 10% očuvanog tumorskog tkiva) ima ART u rasponu od 11 do 90%. Od 9 pacijenata sa stepenom tumorske regresije gradus I (bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumora) 7 pacijenata ima ART u rasponu od 91 do 100%, dok samo 2 pacijenta imaju ART u rasponu od 51 do 90%. Iz ovih podataka se uočava da bi merenje ART bilo korisno u određivanju stepena tumorske regresije.

Prosečna vrednost procenta očuvanog tumorskog tkiva kod kontrolne grupe je 76%. Prosečna vrednost procenta očuvanog tumorskog tkiva je znatno manja nego kod pacijenata kontrolne grupe i iznosi 49,37 %.

Tabela 41. Odnos stepena tumorske regresije i procenta ART

| | Procenat ART | | | | | Total |
|-------------------------------------|--------------|------------|--------------|-------------|-------------|-------|
| | I (0%) | II (1-10%) | III (11-50%) | IV (51-90%) | V (91-100%) | |
| STEPEN TUMORSKE REGRESIJE: I | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 9 |
| IIA | 0 | 0 | 7 | 21 | 0 | 28 |
| IIB | 0 | 11 | 1 | 0 | 0 | 12 |
| III | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Ukupno | 11 | 11 | 8 | 23 | 7 | 60 |

U tabeli 42. je prikazan procenat tumorske nekroze i distribucija po stepenima tumorske regresije za ispitivanu grupu iz koje se jasno vidi da gradusi tumorske regresije nisu povezani sa procentom tumorske nekroze. Na primer od 11 pacijenata koji su ostvarili kompletnu tumorsku regresiju, gotovo podjednako su raspoređeni u svim kategorijama procenta tumorske nekroze. Kod pacijenata kontrolne grupe, prosečan obim tumorske nekroze u procentima je 20,9%, a kreće se u rasponu od 0 do 70%. Kod pacijenata ispitivane grupe prosečan obim tumorske nekroze je manji nego kod pacijenata kontrolne i iznosi 16,17% (raspon od 0 do 60%).

Tabela 42. Poređenje stepena regresije i procenta tumorske nekroze

| | Procentat tumorske nekroze % | | | | Ukupno |
|-------------------------|------------------------------|------------|--------------|-------------|--------|
| | I (0%) | II (1-10%) | III (11-50%) | IV (51-70%) | |
| STEPEN I | 1 | 5 | 3 | 0 | 9 |
| TUMORSKE REGRESIJE: IIA | 0 | 14 | 14 | 0 | 28 |
| IIB | 2 | 8 | 1 | 1 | 12 |
| III | 3 | 4 | 2 | 2 | 11 |
| Ukupno | 6 | 31 | 20 | 3 | 60 |

Poređenje stadijuma regresije i kliničkog odgovora pacijenata

Analizirali smo i poređenje stepena tumorske regresije sa kliničkim odgovorom nakon neoadjuvantne terapije i to po parametrima: ycT-status, ycN-status i samom stadijumu bolesti.

Iz tabele 43. vidimo da se u različitim stepenima tumorske regresije nalaze pacijenti sa različitim ycT-statusima, što ukazuje na to da stepen tumorske regresije nije toliko usko povezan sa ycT-statusom.

Od 11 pacijenata koji su imali kompletnu regresiju tumora samo je jedan bio stadijuma ycT0 dok su ostali bili viši stadijuma (ycT1a, ycT1b i ycT2a). Kod 12 pacijenata koji su imali manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva ycT-status se kretao od ycT1a do ycT3. Slično je i kod pacijenata iz prva dva stepena tumorske regresije (I i IIA) kod kojih se ycT-status kretao od ycT1a do ycT4.

Tabela 43. Poređenje stepena regresije i kliničkog ycT-statusa nakon neoadjuvantne terapije

| | ycT | | | | | | | Ukupno |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|--------|
| | T0 | T1a | T1b | T2a | T2b | T3 | T4 | |
| STEPEN I | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 9 |
| TUMORSKE REGRESIJE: IIA | 0 | 1 | 4 | 6 | 9 | 7 | 1 | 28 |
| IIB | 0 | 1 | 2 | 5 | 3 | 1 | 0 | 12 |
| III | 1 | 6 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Ukupno | 1 | 10 | 8 | 14 | 14 | 12 | 1 | 60 |

I kod poređenja stepena tumorske regresije i kliničkog ycN-statusa se vidi slična situacija, odnosno u različitim stepenima regresije se nalaze pacijenti sa različitim kliničkim

ycN-statusom, što ukazuje na to da stepen tumorske regresije nije toliko usko povezan sa ycN-statusom (tabela 44).

Tabela 44. Poređenje stepena regresije i kliničkog ycN-statusa nakon neoadjuvantne terapije

| | | ycN | | | Ukupno |
|------------|------------|-----|----|----|--------|
| | | N0 | N1 | N2 | |
| STEPEN | I | 4 | 2 | 3 | 9 |
| TUMORSKE | IIA | 7 | 10 | 11 | 28 |
| REGRESIJE: | IIB | 5 | 4 | 3 | 12 |
| | III | 3 | 2 | 6 | 11 |
| Ukupno | | 19 | 18 | 23 | 60 |

Kod poređenja kliničkog stadijuma bolesti nakon neoadjuvantne terapije sa stepenom tumorske regresije se uočava slična situacija kao kod prethodna dva analizirana parametra, odnosno ne postoji određena pravilnost u distribuciji pacijenata određenog stadijuma bolesti sa stepenima tumorske regresije.

Tako na primer, u gradusu III koji predstavlja kompletnu regresiju tumora samo je jedan pacijent stadijuma bolesti 0, dok su ostali ycIA, ycIIA, a takođe i ycIIIA i ycIIIB (tabela 45).

Tabela 45. Poređenje stepena regresije i kliničkog stadijum bolesti nakon neoadjuvantne terapije

| | | 0 | (y) Stadijumi bolesti | | | | | Ukupno | |
|------------|------------|---|-----------------------|----|-----|-----|------|--------|------|
| | | | IA | IB | IIA | IIB | IIIA | | IIIB |
| STEPEN | I | | 2 | 0 | 3 | 1 | 3 | 0 | 9 |
| TUMORSKE | IIA | | 3 | 1 | 7 | 5 | 11 | 1 | 28 |
| REGRESIJE: | IIB | | 0 | 2 | 4 | 3 | 3 | 0 | 12 |
| | III | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 5 | 1 | 11 |
| Ukupno | | 1 | 6 | 3 | 17 | 9 | 22 | 2 | 60 |

Iz tabele 46. vidimo da se stepen tumorske regresije i klinički odgovor na terapiju značajno razlikuju. Od 11 pacijenata koji su ostvarili kompletnu tumorsku regresiju samo je kod jednog to bilo i klinički, ostalih 7 je klinički imalo parcijalni odgovor a 3 je čak imalo stabilnu bolest. U ostala tri stepena tumorske regresije prisutni su pacijenti koji su imali ili parcijalni odgovor ili stabilnu bolest.

Tabela 46. Poređenje kliničkog odgovora na terapiju i stepena regresije tumora

| | STEPEN REGRESIJE | | | | Ukupno |
|--------------------|------------------|-----|-----|-----|--------|
| | I | IIA | IIB | III | |
| KLINIČKI ODGOVOR | | | | | |
| Kompletan odgovor | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Parcijalni odgovor | 7 | 23 | 9 | 7 | 46 |
| Stabilna bolest | 2 | 5 | 3 | 3 | 13 |
| Ukupno | 9 | 28 | 12 | 11 | 60 |

Analiziranjem odnosa stepena tumorske regresije i veličine tumora uočavamo da je najveći broj pacijenata koji su ostavili kompletnu tumorsku regresiju (gradusIII) imao veličinu tumora od 3,1 do 5 cm (grupa III) i od 5,1 do 7 cm (grupa IV). Samo jedan pacijent koji je imao veličinu tumora preko 7 cm (grupa V) je ostvario kompletnu regresiju a takođe i samo jedan pacijent koji je imao veličinu tumora od 2,1 do 3 cm (grupa II). (tabela 47)

Tabela 47. Poredjenje stepena tumorske regresije i veličine tumora kod ispitivane grupe

| | Veličina tumora | | | | | Ukupno |
|----------------------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------|
| | I(0-2 cm) | II(2,1-3cm) | III(3,1-5cm) | IV(5,1-7cm) | V(preko 7cm) | |
| STEPEN TUMORSKE REGRESIJE: | | | | | | |
| I | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 9 |
| IIA | 0 | 2 | 7 | 14 | 5 | 28 |
| IIB | 0 | 1 | 4 | 1 | 6 | 12 |
| III | 0 | 1 | 5 | 4 | 1 | 11 |
| Ukupno | 1 | 5 | 19 | 22 | 13 | 60 |

6. DISKUSIJA

Naše istraživanje je bilo retrospektivnog i prospektivnog karaktera i obuhvatilo je 120 bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća stadijuma IIIA, IIIB i IV. Ispitivana i kontrolna grupa su bile podeljene na po 60 ispitanika od čega su ispitanu grupu činili ispitanici (stadijuma IIIA, IIIB i samo dva ispitanika stadijuma IV) koji su primili neoadjuvantnu terapiju (hemioterapiju, hemio i radioterapiju ili radioterapiju), dok su u kontrolnoj grupi bili ispitanici (stadijuma IIIA i IIIB) koji nisu primili neoadjuvantnu terapiju. Analizom ispitanika u ovoj studiji uočava se da su nemikrocelularni karcinomi pluća češći kod muškarca (63.3%) nego kod žena (36.7%) i taj odnos je 1,72 : 1 u korist muškaraca. Ovaj odnos se razlikuje od odnosa među polovima u Centralnoj Srbiji i Vojvodini ali potvrđuje da su karcinomi pluća u našem regionu češće javljaju kod muškaraca nego kod žena. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „*Dr Milan Jovanović Batut*“ u Centralnoj Srbiji je u 2011 godini odnos između muškaraca i žena bio 4 : 1. Prema neobjavljenim podacima Instituta za onkologiju Vojvodine u periodu od 2002 do 2011 godine u Vojvodini je odnos između muškaraca i žena bio 3,3 : 1. U svetskim razmerama odnos između muškaraca i žena je 3,1 : 1 (3,4,5).

Prosečna starost svih 120 ispitanika je bila 59.5, najmlađi ispitanik je imao 37 godina a najstariji 78 godina. Najveći broj ispitanika je u starosnim kategorijama od 61-70 godina (40.8%) i 51-60 godina (37.5%), s tim da je muškaraca najviše u kategoriji od 51-60 (42.1%), a žena u kategoriji 61-70 (40.9%). I u svetskim razmerama karcinomi pluća se javljaju u kasnijim životnim dobima, 25% u periodu od 55 do 64 godine života a 55% slučajeva kod ljudi starijih od 65 godina života (4,5).

U odnosu na histološki tip karcinoma od 120 pacijenata koji su obuhvaćeni istraživanjem, najvećem broju je dijagnostikovao adenokarcinom 80 (66.7%), a potom skvamozni karcinom 35 (29.2%) i mali procenat čine ostali tipovi 5 (4.2%). Odnos adenokarcinoma prema skvamoznom karcinomu u našem radu je 2,28 : 1. Kod muškaraca je taj odnos 2,36 : 1 a kod žena 2,15 : 1. U Evropi i kod nas zabeležen je trend smanjenja incidence skvamoznog karcinoma a porast novo obolelih od adenokarcinoma pluća. I na svetskom nivou se dešava ista situacija.

Kao razlog ovome navodi se smanjenje broja pušača i promena u sastavu cigareta koje su dovele do smanjenja koncentracije karcinogenih policikličnih aromatičnih ugljovodonika a koji su u najvećoj meri odgovorni za nastanak skvamoznog karcinoma a povećanje dejstva karcinogenih N-nitrozamina koji dovode do nastanka adenokarcinoma (129).

Pored kliničkih metoda dijagnostike karcinoma pluća dijagnoza se mora potvrditi i patohistološki i/ili citološki. Uzorkovanje tkiva se vrši bronhoskopijom koja predstavlja endoskopsku metodu za eksploraciju traheobronhijalnog stabla i osnovnu invazivnu metodu za dijagnostiku karcinoma pluća (130-133). U našem istraživanju dijagnoza karcinoma pluća je u najvećem broju pacijenata postavljena i histološki i citološki u 63 slučaja (52.5%), zatim samo histološki u 54 (45%) i svega u 3 (2.5%) samo citološki.

Ovim istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti sa lokalno uznapredovalom bolešću stadijuma IIIA i IIIB i svi su primili neki vid neoadjuvantne terapije (hemio i/ili hemioradioterapiju). Pacijenti u ovim stadijumima čine veoma heterogenu grupu sa T-statusom od T1 do T3 i N2 kao i pacijente sa T3N1 i T4N2. Kod ovih bolesnika pokušava se sa primenom neoadjuvantne terapije jer je dokazano da se kod 40 do 60% bolesnika neoadjuvantnom terapijom bolest prevodi u niži stadijum bolesti („downstage“), te da se kod 5-10% bolesnika postiže kompletan odgovor. Bolesnici koji su inicijalno procenjeni kao inoperabilni, posle neoadjuvantne terapije operacija je moguća kod oko 50% bolesnika (134,135).

Neoadjuvantna terapija u selektiranim slučajevima uznapredovalog karcinoma pluća predstavlja značajan vid kombinovane terapije karcinoma pluća u smislu povećanja broja pacijenata kojima je moguće uraditi radikalni operativni zahvat, bez značajnijeg povećanja postoperativnih komplikacija, kao i poboljšanja preživljavanja pacijenata sa lokalno uznapredovalim formama karcinoma pluća (67).

U studiji Cerfolio i saradnika istraživanjem je bilo obuhvaćeno 402 pacijenta u stadijumu IIIA sa N2 bolešću, 81% pacijenata je primilo kompletnu neoadjuvantnu terapiju. Oko polovini pacijenata je urađen hirurški restejdžing bolesti i rebiopsija mediastinalnih limfnih čvorova a samo 28% pacijenata je operisano sa kompletnom resekcijom tumora. Najčešći uzroci zbog kojih pacijenti nisu bili podvrgnuti hirurškom restejdžingu su bili nedostatak odgovora na terapiju i morbiditet i mortalitet tokom lečenja. Pacijenti koji su prošli R0 resekciju imali su petogodišnje preživljavanje 47% dok su oni koji su ostvarili kompletan patološki odgovor imali petogodišnje preživljavanje 53% (55,136-140).

U našoj studiji svi ispitivani pacijenti koji primili neoadjuvantnu terapiju su operisani jer su ostvarili izvestan vid kliničkog odgovora tj. klinički kompletan odgovor je ostvario jedan pacijent (1,7%), parcijalni odgovor 46 (76,6%), dok je stabilna bolest konstatovana u 13

pacijenta (21,7%) ali je zbog ograničene N2 bolesti ipak sprovedena hirurška resekcija. Klinički se u našoj studiji N2 bolest određivala na osnovu kompjuterizovane tomografije (CT) a kao pozitivan limfni čvor se smatrao čvor veći od 10 mm. U radu Schmücking i saradnika predočeno je da CT ne može uvek da puži korisne informacije neposredno posle neoadjuvantne terapije. Zbog toga su evaluirali ulogu 18F fluoro-2-deoksi D-glukoze PET (pozitron emisiona tomografija) nakon neoadjuvantne hemoradioterapije za ranu procenu terapijskog odgovora i njen uticaj na preživljavanje u odnosu na patohistološki odgovor tumora. Istraživanje je obuhvatalo 32 bolesnika sa histološki potvrđenim NSCLC stadijuma IIIA i IIIB. Pre početka terapije rađen je spiralni CT i/ili magnetna rezonanca i PET skeniranje a drugo PET skeniranje je rađeno nakon završetka terapije a pre operacije. Izvršena je korelacija između gradusa histološke regresije i PET nalaza primarnog tumora i limfnih čvorova. Svi pacijenti (10/32) sa kompletnim odgovorom na PET-u u limfnim čvorovima, histološki nisu imali vitalnih tumorskih ćelija (regresivni gradus III, osetljivost 100%). Primarni tumori koji pokazuju kompletan odgovor imali su histološki regresivni gradus IIB ili III a samo u jednom slučaju IIA (lažno negativan PET). Lažno pozitivnih nalaza PET skeniranjem je bilo 5 zbog upale, što je histološki i potvrđeno. U zaključku je navedeno da PET skeniranje treba raditi i da ponekad može dati korisnije informacije od CT-a (141).

U našem istraživanju merena je veličina tumora klinički CT-om i patološki nakon makroskopske evaluacije reseciranog tumora. U odnosu na veličinu čvora, tumori su podeljeni u pet grupa: I (0-2cm), II (2,1-3), III (3,1-5), IV (5,1-7) i V (preko 7). Najveći procenat ispitanika kontrolne grupe – 33.3%, ima klinički veličinu tumora 5,1 do 7cm (grupa IV) dok 25% ispitanika pripada grupi V, odnosno njihova veličina tumora je preko 7cm. Nakon makroskopske evaluacije procenat ispitanika se u IV grupi neznatno povećavao dok se u V grupi povećao sa 25% na 30%. Svi ovi podaci ukazuju na to da je veličina tumora u kontrolnoj grupi ostala ista ili se čak i povećala. Sa druge strane, u ispitivanoj grupi koja je primila neoadjuvantnu terapiju, klinički najveći procenat ispitanika – 36,7% je bio u IV grupi dok je nakon makroskopske evaluacije značajno porastao procenat pacijenata u I i II grupi dok je značajno smanjen broj pacijenata u IV i V grupi. Nakon primljene neoadjuvantne terapije došlo je do značajnog smanjenja veličine tumora u ispitivanoj grupi.

U studiji Pataer i saradnika koja je obuhvatala 192 bolesnika koji su primili neoadjuvantnu terapiju i posle toga operisani, u odnosu na veličinu tumora pacijenti su grupisani u pet grupa sa nešto drugačijim rasponom: I (0,0-2,0 cm), II (2,1-3,0), III (3,1-4,0), IV (4,1-5,0) i V (preko 5,1 cm). I njihovom istraživanju je došlo da smanjenja veličine tumora

u višim grupama posle neoadjuvantne terapije a od 79 pacijenata IIIA i IIIB nakon patološke evaluacije ih je ostalo 57 (142).

U našem istraživanju od 60 pacijenata ispitivane grupe, cT-status se kretao od T1a do T4 i to 1 pacijent T1a, 4 T1b, 7 T2a, 7 T2b, 22 T3 i 19 T4 stadijuma, dok se nakon primljene terapije pT-status kretao od T0 do T4 i u značajno različitoj distribuciji. Jedanaest pacijenata je bilo T0, 8 T1a, 10 T1b, 17 T2a, 7 T2b, 5 T3 i 2 T4. Uočavamo da se nakon primljene terapije pojavljuje T0 stadijum, tj pacijenti sa kompletnom regresijom tumora i da su sada mnogo brojniji pacijenti sa nižim T-statusom dok su pacijenti sa T3 i T4 kojih je klinički bilo najviše sada njihov broj značajno manji.

Klinički cN-status se kretao u rasponu od N0 do N3 i to jedan pacijent N3, 51 N2, 4 N1 i 4 N0 stadijum dok je nakon terapije 15 pacijenata bilo N2, 13 N1 i 32 N0 stadijum. Od ukupno 51 pacijenta sa N2 bolešću, 15 ih je ostalo N2, dok je kod ostalih došlo do značajne regresije tako da je bilo 11 pacijenata N1 stadijuma i 25 pacijenata N0 stadijuma.

U kliničkom stadijumu bolesti kod ispitivane grupe svi pacijenti su bili IIIA, IIIB i IV stadijuma te je nakon terapije i ovde došlo do značajne regresije bolesti tj. *downstaging*. Od 47 pacijenata stadijuma IIIA, 13 je ostalo u stadijumu IIIA, dok su svi ostali prešli u niže stadijume bolesti, i to: 4 u IIB, 5 IIA, 8 IB, 8 IA i 9 je ostvarilo kompletnu regresiju bolesti (stadijum 0). Od 11 ispitanika stadijum IIIB, 3 pacijenata je prešlo u stadijum IIIA, 5 u IIA, 1 u IA i 2 su ostvarila kompletnu regresiju bolesti (stadijum 0). Od dva pacijenta poslednjeg stadijuma IV, jedan je prešao u stadijum IIIB, a jedan u IB.

Nakon primljene neoadjuvantne terapije klinički stadijumi bolesti su se razlikovali od onih pre terapije tj. došlo je do izvesnog prelaska u niže stadijume bolesti i pacijenti su se mogli operisati. Ipak, analizirajući i ycT-status, i ycN-status i stadijume bolesti nakon terapije ustanovljeno je da postoje značajne razlike u odnosu na utvrđeni patološki odgovor na terapiju. Odnosno, značajno se razlikuje radiografski ustanovljena tumorska regresija od one ustanovljene patohistološkom analizom reseiranog tumorskog tkiva i limfnih čvorova. U našem istraživanju su u odnosu na klinički odgovor na terapiju pacijenti svrstani u 3 grupe (stabilna bolest, parcijalan odgovor i kompletnan odgovor) ali u poređenju sa stepenom tumorske regresije nisu bili usko povezani.

Kod ispitivane i kontrolne grupe je određivana i patohistološka slika spontane i terapijom indukovane tumorske regresije.

Kao jedan od najznačajnijih parametara korišćeno je merenje procenta očuvanih areja rezidualnog tumora (ART) i utvrdili smo da ART predstavlja najznačajniji parametar u proceni tumorske regresije. Istraživanjem je utvrđeno da postoji visok nivo povezanosti

između ART i stadijuma histološke regresije tumora. ART nije u korelaciji ni sa kliničkom ni sa patološkom veličinom tumora. To se najbolje uočava kod pacijenata koji su ostvarili potpunu regresiju tumora i kod kojih je $ART=0$. Samo jedan pacijent ispitivane grupe je ostvario kompletnu regresiju tumora i klinički i patološki i imao je $ART=0$. Ostali deset pacijenata su imali na CT-u i makroskopski vidljiv rezidualni čvor različite veličine. Tek histološkom analizom i odsustvom vidljivih i vitalnih tumorskih ćelija ($ART=0$) je ustanovljena kompletna tumorska regresija i oni su svrstani u stadijum T0. Svi pacijenti kontrolne grupe koji su samo operisani su imali ART veći od 10%.

Mikroskopski su analizirani patohistološki parametri tumorske regresije kao što su: ćelije penušave citoplazme, infiltracija sa makrofagima saćaste citoplazme oko područja nekroze, fibroza, stromalna hijalinoza, pukotine ispranih igličastih kristala holesterola, reaktivne gigantske višejedarne ćelije, bizarna jedra u više od 50% tumorskih ćelija, sluz, kalkosferiti i prisustvo pleuralne invazije. Istraživanjem je ustanovljeno da statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika ne postoji jedino u slučaju prisustva sluzi, pleuralne invazije i prisustvo bizarnih jedara u više 50 % tumorskih ćelija. U svim ostalim parametrima postoji statistički značajna razlika u pogledu kontrolne i ispitivane grupe. Prisustvo ćelija penušave citoplazme, infiltracija sa makrofagima saćaste citoplazme oko područja nekroze, fibroza, stromalna hijalinoza, pukotine ispranih igličastih kristala holesterola, reaktivne gigantske višejedarne ćelije su nađene u daleko većem procentu kod ispitanika ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu. Na osnovu patohistološke slike tumorske regresije pacijenti su svrstani u graduse I (bez ili sa samo manjom više spontanom regresijom tumora), IIA (više od 10% očuvanog tumorskog tkiva), IIB (manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva) i III (kompletna regresija tumora, bez prisustva očuvanog tumorskog tkiva).

Histološki tip karcinoma nakon neoadjuvantne terapije nije bio promenjen, ali su kod dva pacijenta ispitivane grupe sa adenokarcinomom tumorske ćelije bile sa izrazito bizarnim i uvećanim jedrima, fokalno i sa džinovskim višejedarnim tumorskim ćelijama i bizarnim patološkim mitozama. U pojedinim delovima tumorsko tkivo ćelije su bile vretenaste što je imponovalo kao sarkomatoidni izgled. Tumorsko tkivo se u ovim slučajevima značajno histološki razlikovalo od onog viđenog u biopsijskim uzorcima pre neoadjuvantne terapije.

Odvojeno je analiziran i procenat tumorske nekroze u odnosu na stepene tumorske regresije i kod kontrolne i kod ispitivane grupe gde je ustanovljeno da stepeni tumorske regresije nisu usko povezani sa procentom tumorske nekroze u tumorskom čvoru. U našoj studiji su kod pacijenata ispitivane grupe u najvećem broju slučajeva područja nekroza bila okružena penušavim ćelijama i mladim i zrelim vezivnim tkivom dok su područja nekroze u

kontrolnoj grupi uglavnom bila okružena vitalnim tumorskim tkivom. U nekim slučajevima kompletne tumorske regresije koagulaciona nekroza je bila dominantna histološka slika dok je u drugim slučajevima bila ili odsutna ili su dominantniji bili drugi histološki parametri tumorske regresije.

Takođe nije ustanovljena statistički značajna povezanost između stepena tumorske regresije i veličine tumora u odnosu na starost, pol i histološki tip tumora.

U studiji Yamane i saradnika u istraživanje je uključeno 53 pacijenta koji su primili neoadjuvantnu terapiju i 138 pacijenata koji su hirurški tretirani a nisu primili neoadjuvantnu terapiju. Za ocenjivanje stepena tumorske regresije koristili su isti metod korišćen i u našoj studiji. Utvrdili su da postoje brojne histološke karakteristike za koje se smatra da odražavaju regresiju tumora i prognozu. Yamane i saradnici su otkrili da prisustvo nekoliko histoloških karakteristika u nemikrocelularnim karcinomima kao što su prisustvo koagulacione nekroze, infiltracija ćelijama penušave citoplazme i infiltracija ćelijama penušave citoplazme oko područja nekroze nisu povezani sa činjenicom da je pacijent primio neoadjuvantnu terapiju. Ostale histološke karakteristike uključujući prisustvo bizarnih jedara u više od 50% tumorskih ćelija, ispranih igličastih kristala holesterola, gigantocelularne reakcije tipa oko stranog tela i stromalne hijalinoze uočeni su u većem procentu kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomima tretiranim neoadjuvantnom terapijom, ali nije bilo korelacije između prisustva ovih histoloških promena i kliničkog odgovora tj. smanjenja tumora ocenjenog radiografski. Primećeno je da nema korelacije između kliničkog odgovora i stepena histološke regresije.

Evaluacija patološki kompletne regresije (ART = 0) je laka i brza i objavljeno je da patološki kompletna regresija predviđa odlično preživljavanje kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim NSCLC koji primaju neoadjuvantnu terapiju. Međutim ponekad je teško odrediti odnos rezidualnog vijabilnog tumorskog tkiva u primarnom tumoru. Tumorske ćelije mogu da zaostaju u vidu nepravilnih ostrvaca unutar nekrotičnog i fibroznog tkiva te je teško meriti veličinu tumora posle neoadjuvantne terapije i ypT ne odražava uvek zaostalu veličinu i volumen tumora.

Zbog toga ypT ne predstavlja realan prognostički indeks. Merenjem areje rezidualnog tumora (ART) može se koristiti u prevazilaženju ovog problema. ypT nije imao značajan uticaj na ukupno preživljavanje dok je ART predvideo ishod bolesti i zato ypT ne odražava uvek zaostalu veličinu tumora. Ako veličina tumora odražava prognozu bolesnika sa NSCLC koji ne primaju neoadjuvantnu terapiju, razumno je misliti da ART ali ne i neoadjuvantni ypT odražava prognozu bolesnika sa NSCLC koji primaju neoadjuvantnu terapiju. Yamane i

saradnici nisu pronašli vezu između kliničkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju i preživljavanja. Ovo zapažanje sugerise da procena patološkog odgovora na terapiju ima potencijalno veću korisnost u predviđanju prognoze pacijenata u odnosu na imidžing studije.

Petogodišnja stopa preživljavanja u studiji Yamane i saradnika je u regresivnim gradusima IIB i III bila znatno bolja nego u gradusima I i IIA (petogodišnja stopa preživljavanja 62,2% naspram 34,8%).

U studiji Yamane i saradnika nije bilo korelacije između histološkog tipa karcinoma i histološkog gradusa tumorske regresije. Stopa odgovora po histološkom gradusu tumorske regresije je bila 28,5% za adenokarcinom a 29,4% za skvamozni karcinom. Takođe isti autori su pokazali i korelaciju između histološkog gradusa tumorske regresije, ART i vrste neoadjuvantne terapije i stopa odgovora po gradusima regresije je bila 16,6% (7/42) za grupu koja je primila hemoterapiju i 100% (10/10) za grupu koja je primila hemoradioterapiju. Kao prognostički parametar korošćena je vrednost ART veća ili manja od 400 mm². Stopa obolelih sa ART ≤ 400 mm² je u grupi koja je primila hemoterapiju bila 42,8% (18/42) a u grupi koja je primila hemoradioterapiju 80% (8/10). Pacijenti čija je vrednost ART ≥ 400 mm² su imali lošiju prognozu sa stopom preživljavanja od 31% u odnosu na 60,8%. U ovoj studiji je evidentirano da je pleuralna invazija loš prognostički znak za NSCLC. Yamane i saradnici su zaključili da evaluacija morfoloških regresivnih promena u tumoru i merenje ART može poslužiti kao metod za predviđanje ishoda pacijenata sa NSCLC tretiranih neoadjuvantnom terapijom ali i kao vodič za planiranje daljeg tretmana posle hirurške resekcije tumora kod ovih pacijenata (143).

Becker i saradnici su koristili sličan sistem ocenjivanja za karcinome želuca i utvrdili da je pronalaženje i gradiranje histološke regresije tumora kao mere dejstva neoadjuvantne terapije značajno povezano sa preživljavanjem pacijenata (144).

Mandard i saradnici su koristeći takođe sličan sistem ocenjivanja i gradiranja stepena regresije nakon neoadjuvantne terapije karcinoma jednjaka utvrdili snažnu vezu sa preživljavanjem od ove bolesti (145).

U studiji Junker i saradnika predmet istraživanja su bili pacijenti sa lokalno uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (stadijuma IIIA i IIIB) koji su primili kombinovanu neoadjuvantnu hemoradioterapiju. Konačna evaluacija je obuhvatila 54 pacijenta. U ovoj grupi pacijenata sa kolektivno lošom prognozom nađen je visok nivo efikasnosti terapije sa remisijom stopom od 72% i samo 12% progresijom tumora. Po završetku kombinovane hemoradioterapije resekcija je bila moguća kod 40 pacijenata, što je predstavljalo oko 75% slučajeva. Resekcioni materijal ovih 40 pacijenata je obrađen i određen

je histološki regresivni gradus. Kod sedam pacijenata je otkrivena potpuna regresija tumora, bez prisustva zaostalog tumorskog tkiva, što odgovara regresivnom gradusu III. Dvadeset pacijenata je imalo male fokuse rezidulanog tumora tj. manje od 10% vitalnog tumorskog tkiva i oni su svrstani u regresivni gradus IIB. Tačnost u merenju areje rezidualnog tumora postignuta je kompletnom histološkom obradom ležišta tumora i pravljjenjem brojnih histoloških rezova. U tom kontekstu je u studiji predočeno da veličina tumora kao parametar koji je određen radiološki ili CT skeniranjem nije pouzdan pošto se perifokalni edem i inflamatorna reakcija organizma na tumor ne mogu jasno razlikovati od samog tumora (88).

U ranijim studijama o mikrocelularnom karcinomu pluća je utvrđeno da se analizom regresivnih fokusa može utvrditi morfološka slika terapijom izazvane regresije, mada su ove studije istakle samo nespecifične promene (146-148). U ovoj studiji na velikom broju slučajeva su otkrivene relativno tipične morfološke promene nastale dejtvom neoadjuvantne terapije. U 24 slučaja klasifikovana kao regresivni gradusi od IIA do III sa tumorskim fokusima različite veličine, u centralnim delovima su bila prisutna eozinofilna područja nekroze okružena penušavim makrofagima zatim nespecifičnim granulacionim tkivom i na periferiji ožiljnim vezivnim tkivom. U još 4 slučaja su bile prisutne slične morfološke promene ali bez centralne tumorske nekroze. U 8 slučajeva klasifikovanih kao regresivni gradusi od IIA do III ožiljna fibrozna područja su bila dominantna karakteristika terapijom indukovanih promena (88).

Ćelije penušave citoplazme su veoma upečatljivi i karakterističan nalaz koji se vidi u regresivno izmenjenim područjima. Kao i takozvane masne pruge koje se nađu u aterosklerotskim lezijama tako i oko područja nekroze nastalog dejstvom hemoterapije dolazi do oslobađanja velike količine lipida koji se resorbuju od strane histiocita i njihove transformacije u ćelije penušave citoplazme. U ranijim istraživanjima je predočeno da je najverovatnije poreklo ovih ćelija od ćelija monocitno/makrofagnog sistema ili od glatkomišićnih ćelija.

U studiji Juknera i saradnika sprovedenoj na mikrocelularnim karcinomima pluća nakon neoadjuvantne terapije ove ćelije su bile pozitivne na anti-CD68 antitelo, naglašavajući izvođenje ovih ćelija od ćelija monocitno/makrofagnog sistema (146,149-151).

Isparani igličasti kristali holesterola su uglavnom lokalizovani u marginalnim regionima tumorske nekroze ili oko gnezda ćelija penušave citoplazme, što se može objasniti činjenicom da se nekrozom i degradacijom ćelija penušave citoplazme oslobađaju lipidi koji potom kristalizuju. U područjima regresije je dokazano prisustvo gigantocelularne reakcije koju pokreću slobodni holesterolski kristali. Svi resecirani uzorci su pokazali nakupljanje

siderofaga kao i intraalveolarno krvarenje u preostalom plućnom parenhimu, ali nisu pokazali nikakvu direktnu vezu sa terapijom indukovanom regresijom tumora.

Poredeći terapijom indukovane i spontane regresivne promene u tumorskom tkivu u studiji Junkera i saradnika otkriveno je da se one razlikuju relativno značajno. Po njima je najvažniji kriterijum za razlikovanje ovih promena bio područja nekroze. Terapijom indukovana područja nekroze uglavnom pokazuju tipičnu organizaciju okruženu sa ćelijama penušave citoplazme, nespecifičnim granulacionim tkivom i na periferiji ožiljkom, dok je spontano nastala nekroza uglavnom okružena vitalnim tumorskim tkivom. Zbog toga su sve ove karakteristike viđene u marginalnim područjima nekroze od velikog značaja za razlikovanje spontane od terapijom indukovane tumorske nekroze (88).

U prošlosti je nekoliko studija sistematski analiziralo histološke promene na različitim tumorima nakon neoadjuvantne terapije sa ciljem otkrivanja regresivnih obrazaca karakterističnih za terapijski odgovor. Takve studije su izvedene na osteosarkomima, *Ewing's* sarkomu, karcinomu prostate kao i skvamoznom karcinomu glave i vrata. U nekoliko od ovih studija je pokazana statistički značajna korelacija između odgovora na neoadjuvantnu terapiju i perioda preživljavanja, što je potvrdila i studija Junkera i saradnika. Međutim morfološka slika tumorske regresije se iz navedenih studija ne može u potpunosti preneti na NSCLC jer se čini da se u plućnim karcinomima različiti obrasci tumorske nekroze smatraju najvažnijim (152-159).

Studija Junkera i saradnika je pokazala da pacijenti sa vitalnim tumorskim tkivom manjim od 10% (regresivni gradus III i IIB) imaju statistički značajno više srednje vreme preživljavanja od 27,9 meseci od pacijenata koji su klasifikovani kao regresivni gradus I i IIA, koji imaju srednji period preživljavanja od 13,7 meseci (88).

Bromley i Szur su u prošlosti objavili istraživanje na 66 karcinoma pluća resekiranih posle radioterapije, od čega 29 od njih nije pokazalo prisustvo vitalnog tumorskog tkiva ali međutim nisu dokazali i duži period preživljavanja u ovim slučajevima (160). Shields i saradnici su takođe imali slične rezultate sa karcinomima pluća tretiranih radioterapijom pre hirurške intervencije (161). Sa druge strane Junker i saradnici su potvrdili pozitivnu korelaciju između potpune histološke regresije tumora i povoljnog ishoda bolesti, što predstavlja značajan prognostički parametar za NSCLC tretirane samo neoadjuvantnom hemoterapijom ili u kombinaciji sa radioterapijom. U oko 20% slučajeva se može postići kompletna regresija tumora (88).

U seriji Pisters i saradnika koja je obuhvatila 21 pacijenta sa lokalno uznapredovalim NSCLC koji su pokazali potpunu histološku regresiju tumora posle polihemoterapije pokazano je takođe značajno produženje perioda preživljavanja (162).

Histološki potvrđena kompletna regresija tumora se javila samo kod onih pacijenata koji su imali izražen stepen kliničkog odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju. Histološki potvrđenu potpunu regresiju tumora treba smatrati kao veliki i značajan kriterijum u definisanju budućih neoadjuvantnih trajala s tim da treba da se definišu i kriterijumi za histološku obradu i analizu tumora. Iskustvo Junkera i saradnika je pokazalo da čak i nakon potpune i detaljne obrade preostalog tumorskog tkiva može da postoji kontinuiran prelazak od potpune do subtotalne regresije tumora (regresivni gradusi III i IIB), tako da oni favorizuju da odvajanje onih koji su reagovali na terapiju i oni koji to nisu bude vrednost od 10% očuvanog tumorskog tkiva (88).

Nekoliko autora navode nesklad između kliničkog odgovora tumora na neoadjuvantnu terapiju i histopatološki određenog stepena regresije tumora. Studija Junkera i saradnika je takođe potvrdila da stadijum tumora pre hirurške intervencije nije od značaja za ukazivanje na stepen regresije tumora nakon neoadjuvantne terapije (163,164).

Svi dostupni i relevantni podaci ukazuju na to da pacijenti sa NSCLC stadijuma IIIA i IIIB kod kojih je posle neoadjuvantne terapije u resekcionim uzorcima prisutno manje od 10% vijabilnog tumorskog tkiva (regresivni gradusi IIB i III) imaju znatno duži prediktivni period preživljavanja. Prisustvo potpune ili značajne regresije tumora može da ponudi korisne informacije u vezi očekivane koristi od terapijskog protokola direktno nakon završetka neoadjuvantnog terapijskog tretmana.

Ovaj parametar može biti ključan za dalje istraživanje primene neoadjuvantne terapije za pacijente koji boluju od NSCLC IIIA i IIIB stadijuma, pod uslovom da se obavlja kompletna histološka obrada rezidualnog tumorskog čvora i reseciranih medijastinalnih limfnih čvorova. Tako bi bilo moguće proceniti da li primenjeni terapijski koncept ima povoljan ili nepovoljan uticaj nakon završetka terapije a pre dugotrajnog perioda praćenja, uz brže razmatranje rezultata u daljim istraživanjima. Takođe neophodna je i standardizacija klasifikacije tumorske regresije što će doprineti jasnom definisanošću i boljoj uporedivosti ovog parametra između različitih studija (88).

U studiji Liu-Jarin i saradnika u istraživanje je bilo uključeno 30 pacijenata sa NSCLC koji su pre hirurške resekcije dobili neoadjuvantnu terapiju. Svi resekti tumorskog tkiva su detaljno histološki pregledani u smislu identifikacije tumorske nekroze, fibroze, mešovito inflamatornog infiltrata, penušavih makrofaga i džinovskih ćelija. Ove promene su

semikvantitativno ocenjivane. Tumori su bili podeljeni u različite regresivne grupe, prema obimu rezidualnog tumora. Procenat rezidualnog tumora je bio procenjen upoređivanjem površine preseka rezidualnog tumora u odnosu na područja zapaljenske prirode i fibrozu. Regresivni odgovor je klasifikovan koristeći modifikovani metod Junker et al. Oni su koristili iste numeričke smernice ali su pacijenti bili podeljeni u dve grupe: koji nisu reagovali na terapiju (grupa I) i koji su reagovali (grupa II). Prva grupa je bila podeljena na gradus Ia – bez ili samo marginalna regresija i IIb – morfološki dokazane terapijom indukovane promene ali više od 10% očuvanog tuorskog tkiva. Druga grupa je takođe bila podeljena na dva gradusa, IIa – obilan odgovor sa manje od 10% očuvanog tumora i IIb – patološki kompletan odgovor. Regresija tumora je korelirana sa kliničkim parametrima kao što su starost, pol, T-status, N-status, vrsta terapije, radiološki procenjeno smanjenje veličine tumora i sa spomenutim histološkim parametrima. U studiji je primećeno da nije bilo korelacije između T i N statusa sa regresivnim gradusima. Liu-Jarin i saradnici su našli znatno višu stopu odgovora bolesnika na neoadjuvantnu hemoterapiju sa skvamoznim karcinomom pluća u odnosu na bolesnike sa adenokarcinomom, prema histološkom gradusu tumorske regresije. Takav nalaz bi mogao da imati značajne implikacije u selekciji kriterijuma za primanje neoadjuvantne terapije pacijenata sa karcinomom. Tipične regresivne promene su u centralnom delu sadržale koagulacionu nekrozu, čije ivice su bile prožete histiocitima, limfocitima i penušavim ćelijama koje sadrže lipide. U nekim slučajevima je su bile prisutne i multijedarne džinovske ćelije sa holesterolskim kristalima. U većini tumora je bila prisutna i fibroza a u nekoliko slučajeva je bila dominantan nalaz odgovora na terapiju.

Tako da su uobičajene histološke karakteristike regresije tumora bile koagulaciona nekroza, fibroza, infiltracija penušavim ćelijama i džinovskim višejedarnim ćelijama kao i prisustvo mešovito inflamatornog infiltrata. Histološki obrazac rasta karcinoma je uglavnom bio nepromenjen sa izuzetkom povećanja nuklearnog gradusa u nekim slučajevima. Važno je napomenuti da nije bilo slučajeva koji su pokazali dediferentovanost tj. obrazac rasta povezan sa agresivnijim tipovima tumora (krupnoćelijski karcinom, mikrocelularni karcinom, sarkomatoidni karcinom). U grupi I (pacijenti koji nisu reagovali na terapiju) često nisu mogli da se prepoznaju efekti neoadjuvantne terapije zasnovani samo na histologiji tumora. U nekim slučajevima je u preostalom tumoru obrazac rasta bio bronhioloalveolaveolarni karcinom (lepidični) što verovatno odražava otpornost ovog tipa na terapiju ali za potvrdu ovoga treba veća serija pacijenata i uključivanje pacijenata u ranijoj fazi bolesti.

Radiološki odnosno klinički odgovor na terapiju je procenjivan na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije za redukciju veličine tumora. Nije bilo korelacije između

radiološkog smanjena veličine tumora i procenjenog patološkog odgovora na terapiju. Isto tako predviđanje patološkog kompletnog odgovora na osnovu radiološkog smanjenja veličine nije bilo moguće, neki pacijenti koji patološki nisu reagovali na terapiju, radiološki su imali parcijalni odgovor. Primećeno je da se prosečna vrednost stepena fibroze povećavala sa obimom odgovoran na terapiju i postojala je korelacija između radiološkog odgovora i stepena fibroze za pacijente koji su imali manje od 10% rezidualnog tumorskog tkiva. Moguće je da je smanjenje tumora vidljivo radiološki povezano sa fibrozom tj. retrakcijom vezivnog tkiva (165). Ovu karakteristiku su objavili i Seto i saradnici ali nažalost široka fibroza nije predvidela minimalan ili odsutan rezidualni tumor, tako da ukupno smanjenje veličine tumora ne predviđa odsustvo značajne količine rezidualnog karcinoma (166).

Mnoge studije su izvršile ispitivanja neoadjuvantne terapije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim NSCLC i kao rezultat toga ona se obično koristi kod pacijenata sa IIIA stadijumom bolesti (167-169). Radioterapija u kombinaciji sa preoperativnom hemoterapijom je povezana sa većom incidencom postoperativnih komplikacija (170-172). Obrazac odgovora na terapiju nije bio u korelaciji sa drugim parametrima uključujući i tip neoadjuvantne terapije. U studiji je 10 pacijenata primilo samo hemoterapiju bez radioterapije i fokusiranjem na histopatološku procenu preostalog tumora u smislu fibroze, nekroze, penušavih ćelija i džinovskih višejedarnih ćelija ne mogu se odvojiti od onih koji su primili hemoradioterapiju.

U ovoj studiji je u poređenju pacijenata koji su reagovali na terapiju i onih koji to nisu, stadijuma IIIA, bilo tendencije ka boljem preživljavanju iako nije bila statistički značajna (165).

U studiji Pataer i saradnika u istraživanje je bilo uključeno 358 pacijenata sa NSCLC od čega su 192 pacijenta primila neoadjuvantnu terapiju dok je u kontrolnoj grupi bilo 166 koji su lečeni hirurški bez neoadjuvantne terapije. Ispitivana je uloga histopatološke regresije tumora za predviđanje opšteg preživljavanja i preživljavanja bez bolesti kod pacijenata sa NSCLC.(142) Histopatološke karakteristike koje su korisne u predviđanju preživljavanja i proceni odgovora tumora na neoadjuvantnu hemoterapiju i hemoradioterapiju su objavljene u malom broju studija (88,89,143,165,173). Za razliku od naše studije gde je vrednost ART dobijena i semikvantitativno i kvantitativno u ovoj studiji je procenat rezidualnog tumora dobijen samo semi kvantitativno procentualnim odnosom rezidualnog tumora u odnosu na oblasti nekroze, fibroze i inflamacije u svakom isečku. Nekroza je bila prisutna kod pacijenata sa reseciranim NSCLC koji nisu dobili neoadjuvantnu terapiju ali nije bila prediktor ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez bolesti. Iako nije statistički značajna, postoji sugestija da je kod pacijenata koji su samo operisani veći stepen nekroze tumora povezan sa smanjenim

ukupnim preživljavanjem možda zbog toga što veći tumori prerastu svoj kapacitet za snadbevanje krvlju a povezani su sa lošijom prognozom i manjim vitalnim tumorom. Procenat nekroze ni kod pacijenata koji su primili neoadjuvantnu hemoterapiju nije u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez bolesti. Histopatološke karakteristike kao što su holesterolski kristali, gigantocelularna reakcija tipa oko stranog tela, stromalna hijalinoza, nespecifično granulaciono tkivo i periferno formiranje ožiljka su povezane sa primanjem neoadjuvantne hemoterapije. Ipak u ovoj studiji ove karakteristike nisu bile povezane sa kliničkim odgovorom i prognozom za razliku od procenta vitalnog tumorskog tkiva. Neke histološke karakteristike kao što su koagulaciona nekroza, infiltracija penušavim ćelijama i inflamatorni infiltrat su bile prisutne u reseciranim tumorima i sa i bez neoadjuvantne terapije. Potencijalna ograničenja ovakvih studija pa i naše su varijacije histoloških karakteristika koje se mogu javiti u bilo kom sistemu ocenjivanja. Da bi se smanjile interobserverske varijabilnosti sve hirurške uzorke su ocenjivala dva patologa. Takođe neophodno je analiziranje što većeg broja isečaka (bar jedan isečak po cm makroskopske veličine tumora) i velikog broja histoloških preseka a u slučaju da makroskopski nije primetno prisustvo rezidualnog tumora potrebno je celokupno uzorkovanje.

U studiji Pataer i saradnika bilo je dokaza kliničkog “*downstaging*” kod pacijenata koji su tretirani neoadjuvantnom terapijom stadijuma IIIA/B. Takođe je poreden procenat vitalnih tumorskih ćelija kod pacijenata tretiranih sa ili bez neoadjuvantne terapije. Kod pacijenata tretiranih terapijom 19% ih je imalo $\leq 10\%$ vitalnih tumorskih ćelija. Svi pacijenti koji su samo operisani su imali više od 10% vitalnih tumorskih ćelija. Procenat vitalnih tumorskih ćelija je bio značajan prediktor preživljavanja samo u pacijenata sa NSCLC koji su dobili neoadjuvantnu terapiju dok nije bilo odnosa sa preživljavanjem bolesnika sa NSCLC koji nisu primili neoadjuvantnu terapiju. Prognostički efekat procenta vitalnih tumorskih ćelija na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez bolesti je bio značajan i kada je pregledan kontinuirano i kada je kategorisan sa više ili manje od 10% vitalnih tumorskih ćelija a i kada je kontrolisan u odnosu na patološki stadijum bolesti. Analiziran je i odnos između patološkog stadijuma bolesti i preživljavanja kod pacijenata tretiranih neoadjuvantnom terapijom i utvrđeno je da je čak i nakon hemoterapije patološki stadijum značajan prediktor dugoročnog preživljavanja. Multivarijabilne analize ukazuju na to da su patološki stadijum i procenat vitalnih tumorskih ćelija značajni pokazatelji ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez bolesti nakon neoadjuvantne terapije i za svako povećanje za 1% vitalnih tumorskih ćelija odnos rizika se povećava za 0,01.

Histopatološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju utvrđen u ovoj studiji može poslužiti kao parametar koji će pretpostaviti konačni period preživljavanja u fazi II kliničkih ispitivanja. Procenat vitalnih tumorskih ćelija može poslužiti za precizna i brza poređenja između različitih režima neoadjuvantne terapije kao i za skraćenje roka potrebnog za procenu novih hemoterapeutskih i bioloških vrsta terapija u kliničkim istraživanjima. Sposobnost da se razdvoje biomarkeri odgovora od biomarkera prognoze može takođe biti potpomognuto procenom patološkog odgovora na terapiju (142).

U multicentričnom (faza II) trajalu Betticher i saradnici evaluirani su pN2 pacijenti lečeni sa tri ciklusa neoadjuvantne terapije docetaxel-cisplatina i utvrđeno je da je kod 60% pacijenata koji su medijastinoskopski bili pN2 došlo do “*downstaging*” bolesti i na operaciji su bili pN0 ili pN1 i imali su značajno poboljšano trogodišnje preživljavanje (60% u odnosu na 10%) (174).

Nekoliko autora je primetilo da histopatološki kriterijumi odgovora na terapiju mogu biti prognostički faktor kod klinički N2 (cN2) pacijenata tretiranih neoadjuvantnom hemoterapijom ili hemoradioterapijom (175,176).

Neoadjuvantna hemoterapija je terapijska opcija koja se koristi kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim i resektabilnim NSCLC. Odgovor na neoadjuvantnu hemoterapiju kod ovih pacijenata se obično procenjuje radiološki merenjem veličine tumora pre i posle terapije. Na žalost ova promena u veličini tumora nije uvek pouzdana u predviđanju dugoročnog preživljavanja zbog teškoća u radiografskom razlikovanju fibroze od rezidualnog tumora. Pokušano je da se poboljša predviđanje odgovora na hemoterapiju upotrebom pozitron emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije ali je bilo zbunjujućih lažno pozitivnih nalaza i nakupljanja F-fluorodeoksiglukoze zbog infiltracije makrofagima (173).

Otpornost na neoadjuvantnu hemoterapiju može biti značajan doprinos neuspeha terapije kod nekih pacijenata sa NSCLC koji je primaju. Personalizovan pristup izboru tretmana može potencijalno da poboljša preživljavanje pacijenata sa NSCLC koji primaju neoadjuvantnu terapiju. Zbog toga hemoterapeutski agensi odabrani na osnovu molekularne genetike tumora mogu povećati stopu odgovora na terapiju i preživljavanje. Klinička ispitivanja ukazuju da mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (naročito delecija egzona 19) imaju povećanu osetljivost prema nekim hemoterapeutskim agensima (177,178).

Takođe je objavljeno da visok nivo ekspresije ERCC1 gena (*excision repair cross-complementing group 1 gene*) i RRM1 gena (*ribonucleotide reductase subunit M1 gene*) mogu biti prediktori otpornosti na hemoterapiju platinom ili gemcitabinom (179,180).

Pored NSCLC, primena neoadjuvantne terapije, histološke regresivne promene, utvrđivanje rezidualnog tumorskog tkiva i period preživljavanja nakon terapije se ispituju i na drugim tipovima malignih tumora.

Studija Sethi i saradnika se bavila histopatološkim promenama nakon neoadjuvantne terapije kod različitih malignih tumora. Rezultati ove studije otkrivaju da odgovor na hemoterapiju može da bude značajno različit kod pacijenata sa različitim tumorima. Željeni odgovor se kod nekih može postići sa manjim brojem ciklusa dok kod drugih tumor može biti rezistentan na maksimalan broj ciklusa čime se gubi sama svrha primene terapije i postoji potencijalni rizik od toksičnosti. Takođe je zaključeno da se kod karcinoma dojke ali i drugih maligniteta tumorski gradus smanjuje a diferencijacija poboljšava uz prisustvo regresivnih promena i povećanja stromalne komponente kao rezultat primene hemoterapije.

U slučaju karcinoma dojke kompletan odgovor je zabeležen u slučaju apokrinog karcinoma a došlo je i do nestanka apokrine komponente u mešovitom duktalnom karcinomu sa apokrinom diferencijacijom. U po jednom slučaju skiroznog i tubularnog karcinoma zabeležen je kompletan odgovor.

Odgovor na terapiju u slučaju duktalnog karcinoma nije se bitno razlikovao od odgovora kod invazivnog lobularnog karcinoma. U ovoj studiji klinički i patološki odgovor nije bio u korelaciji sa prehemoterapijskim gradusom. Međutim značajna korelacija je primećena između posthemoterapijskog gradusa i patološkog i tumorskog regresivnog gradusa ali je nije bilo u odnosu na klinički odgovor. Zabeležen je bolji odgovor na terapiju u lošije diferentovanim karcinomima dojke a slabiji odgovor u dobro diferentovanim (181). Nasuprot tome Sanchez i saradnici su zabeležili slabiji odgovor u lošije diferentovanim karcinomima dojke (182).

U skvamoznim karcinomima glave i vrata, cerviksa i jednjaka primećeno je poboljšanje histološke diferencijacije sa povećanjem keratinizacije i formiranjem keratinskih perli, acelularnim keratinom oko nevijabilnih tumorskih ćelija, džinovskim višejedrnim ćelijama i infiltratom limfocita u preostalom tumoru a u nekima je bila prisutna kompletna regresija.

U adenokarcinomima anorektalne regije, jednjaka i ovarijuma poboljšanje diferencijacije je viđeno u smislu velikih jezeraca mucina, degenerativnim promenama u papilarnom adenokarcinomu jajnika i povećanjem ćelija tipa prstena pečetnjaka u karcinomu jednjaka.

U slučaju *Wilms-ovog* tumora primećen je gotovo potpuni nestanak blastemske komponente i retrogradne promene epitelne komponente a u slučaju mezenhimalne komponente prisutna je rabdoidna i hondroidna diferencijacija (181).

Naša studija a i prethodno spomenute studije predlažu da je stepen regresije tumora i merenje ART posle neoadjuvantne terapije određen histopatološkom analizom reseciranog tumora najobjektivniji kriterijum za procenu hemioterapijskog odgovora (88,89,142,143,165).

7. ZAKLJUČCI

1. Merenje ukupne veličine očuvanih areja rezidualnog tumora (ART) je najznačajniji objektivni parametar u proceni stepena tumorske regresije.
2. Veličina rezidualnog tumora nije u korelaciji sa veličinom tumora posle neoadjuvantne terapije.
3. Postoji signifikantna razlika u patohistološkoj slici tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i spontane tumorske regresije
4. Ne postoji signifikantna razlika između histološkog tipa tumora i histološke slike tumorske regresije.
5. Ne postoji signifikantna povezanost između kliničkog odgovora i stepena tumorske regresije nakon neoadjuvantne terapije.
6. Ne postoji korelacija između kliničkog i patološkog stadijuma bolesti posle neoadjuvantne terapije.
7. Ne postoji korelacija između stepena tumorske regresije indukovane neoadjuvantnom terapijom i ypTN stadijuma bolesti.
8. Ne postoji korelacija između kliničke i patološke zahvaćenosti N2 limfnih čvorova posle neoadjuvantne terapije.

8. PRILOG**PROTOKOL ZA ISPITANIKU
(Prilog br. 1)**

I.D..... INICIJALI:.....

I. Kliničkopatološke karakteristike pacijenata**Karakteristike pacijenta:****Pol:** 1. muški 2. ženski**Godine života:** _ _**Tip karcinoma:** 1. skvamozni 2. adenokarcinom 3.drugi**Dijagnoza postavljena:** 1. Histološki 2. Citološki 3.Histološki i citološki**Klinički stadijum:**

Veličina tumora: _ _ , _ _ cm

Veličina N2: _ _ , _ _

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

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

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

yc-T: T1/T2/T3/T4**yc-N:** N0/N1/N2/N3**Patološki stadijum:**

Veličina tumora: _ _ , _ _ cm

Veličina N2: _ _ , _ _

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

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

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

yp-T: T0/T1/T2/T3/T4**yp-N:** N0/N1/N2/N3**Neoadjuvantna terapija:**

1. hemoterapija

2. hemoterapija + radioterapija

3.radioterapija

Klinički odgovor:

0. bez neoadjuvantne terapije
1. kompletan odgovor (*complete response-CD*).
2. parcijalan odgovor (*partial response-PR*).
3. stabilna bolest (*stable disease-SD*).
4. progresija bolesti (*progressive disease-PD*).

II. Patohistološka slika regresije

- histološki tip očuvanog tumorskog tkiva: 1. skvamozni, 2. adenokarcinom 3. drugi.....
- distribucija očuvanog tumorskog tkiva: 1. periferno, 2. centralno, 3. kombinovano
- površina uzorkovanog tumorskog tkiva:cm²
- površina očuvanog tumorskog tkiva (ART):cm²
- tip tumorske nekroze: 0. bez nekroze 1. koagulaciona 2. ishemijska
- obim tumorske nekroze :%
- prisustvo ćelija penušave citoplazme: 1. DA 2. NE
- prisustvo infiltracije sa makrofagima sačaste citoplazme oko nekroze: 1. DA 2. NE
- prisustvo fibroze: 1. DA 2. NE
- prisustvo stromalne hijalinoze: 1. DA 2. NE
- prisustvo igličastih pukotina ispranih kristala holesterola: 1. DA 2. NE
- prisustvo reaktivnih gigantskih višejedarnih ćelija: 1. DA 2. NE
- prisustvo bizarnih jedara u više od 50% tumorskih ćelija: 1. DA 2. NE
- prisustvo sluzi: 1. DA 2. NE
- prisustvo kalkosferolita: 1. DA 2. NE
- pleuralna invazija 1. DA 2. NE

III. Stepen tumorske regresije:

1. **Gradus I:** bez ili sa samo manjom, više spontanom regresijom tumorom
2. **Gradus IIA:** više od 10% očuvanog tumorskog tkiva
3. **Gradus IIB:** manje od 10% očuvanog tumorskog tkiva.
4. **Gradus III:** kompletna regresija tumora, bez prisustva očuvanog tumorskog tkiva.

9. LITERATURA

1. Fossella FV, Komaki R, Putnam JB. Lung cancer. New York: Springer-Verlag; 2003.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-86.
3. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999-2008. [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.batut.org.rs/>.
4. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):819-31.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
6. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):819-31.
7. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al, editors. Cancer incidence in five continents, Vol 9. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007 [cited 2016 Apr 30]. Available from: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>
8. Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. *Thorax*. 2005;60:268-9.
9. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/
10. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1):21-49.
11. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, et al. SEER Cancer statistics review, 1973-1988. National Cancer Institute. NIH Pub. No 00-2789. Bethesda, MD: US Government Printing Office; 2000.
12. Preventing tobacco use among young people: a report of the surgeon general. *MMWR*. 1994;43(4):1-11.
13. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1993. p. 1-806.

14. Van Zandwijk N. Lung cancer: oncogenesis and prevention. *Eur Respir Mon.* 2009;44:1-14.
15. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997;50:307-64.
16. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(14):1194-210.
17. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1048-59.
18. Kumar V, Fausto N, Abbas A. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
19. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015 [cited 2016 Apr30]. Available from:
<http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4007>.
20. Hende WR. Estimation of radiation risks: BEIR V and its significance for medicine. *JAMA.* 1992;268(5):620-4.
21. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect.* 2000;108(Suppl 4):635-41.
22. Samet JM. Residential radon and lung cancer: end of the story? *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69(7):527-31.
23. Davis FG, Boice JD Jr, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* 1989;49:6130-6.
24. Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study and a comparison with mortality in Atomic Bomb Survivors Study. *Radiat Res.* 1995;142(5):295-304.
25. Samet JM, Alberg AJ, Ford JG. Epidemiology of lung cancer and mesothelioma. *Eur Respir Mon.* 2009;44:349-91.
26. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, Gibbs G, Green FH, Morgan WK, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med.* 2000;42(7):704-20.
27. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 68. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon: IARC; 1997.

28. European Mortality Database-MDB. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; 2010 [cited 2016 Apr 30]. Available from: [http://data,euro,who,int/hfad/](http://data.euro.who.int/hfad/) (April 2011)
29. Zarić B. Autofluorescentna videobronhoskopija i videobronhoskopija uskog snopa svetlosti u dijagnostici carcinoma bronha [dissertation]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2012.
30. Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Casocorbi I, Clapper ML, et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: A pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int J Cancer*. 2003;104(5):650-7.
31. Linseisen J, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita B, Büchner FL, Boshuizen HC, Agudo A. Consumption of meat and fish and risk of lung cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2011;22(6):909-18.
32. Büchner FL, Bueno- de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeneij LA, Ros MM, et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2010;21(3):357-71.
33. Kirk GD, Merlo CA. HIV infection in the etiology of lung cancer: confounding, causality, and consequences. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(3):326-32.
34. Milano MT, Li H, Constone LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2011;117(24):5538-47.
35. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung*. 1980;158(3):131-42.
36. Willey JC, Broussoud A, Sleemi A, Bennett WP, Cerutti P, Harris CC. Immortalization of normal human bronchial epithelial cells by human papillomaviruses 16 or 18. *Cancer Res*. 1991;51(19):5370-7.
37. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136(1):260-71.
38. Goldstraw P, editor. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press; 2009. p. 132 [cited 2016 Apr 30]. Available from: <https://umfiasi2015.files.wordpress.com/2013/03/pulmon-iaslc-manual.pdf>
39. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009;4(6):671-3.

40. Lababede O, Meziane M, Rice T. Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. *Chest*. 2011;139(1):183-9.
41. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(7):593-602.
42. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(1):4-9.
43. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77.
44. 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.
45. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
46. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol*. 2011;6(2):244-85.
47. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59.
48. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-9.
49. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2004.
50. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):668-84.

51. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol.* 2010;5(4):442-7.
52. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, Pynegar MJ, Deshmukh M, Rice A, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(4):436-41.
53. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):685-705.
54. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
55. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment of non-small lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):S243-65.
56. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery and with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-8.
57. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(2):292-7.
58. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(3):473-85.
59. Anđelković A, Stanić J, Anđelković D, Tepavac A, Sazdanić-Velikić D, Potić M. Preliminarni rezultati učinka neoadjuvantne terapije u multimodalnom pristupu lečenja IIIA stadijuma nemikrocelularnog karcinoma pluća. *Zbornik radova kongresa "Majski pulmološki dani"*; 2011 May 19-21; Banja Vrućica, Republika Srpska, BiH; 2011. p. 250-5.
60. Bureno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1826-31.
61. Port JL, Korst RJ, Lee PC, Levin MA, Becker DE, Keresztes R, et al. Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1886-90.

62. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49(1):13-23.
63. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3257-69.
64. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0) II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:247-53.
65. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(2):254-60.
66. Mountian CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. *Chest*. 1990;97(5):1045-51.
67. Đurić D, Koledin M, Milovančev A, Baroš B, Bijelović M. Proširene i standardne plućne resekcije nakon neoadjuvantne terapije kod lokalno uznapredovalih formi karcinoma bronha. *Pneumon*. 2000;38(1-2):11-5.
68. Kyungs SL, Mog Y, Chan Y. Primary tumor and mediastinal lymph nodes after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in lung cancer: serial CT findings and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(1):35-40.
69. Liu-Jarin X, Stoopler MB, Raftopoulos H, Ginsburg M, Gorenstein L, Borczuk AC. Histologic assessment of non-small cell lung carcinoma after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2003;16(11):1102-8.
70. Yamane Y, Ishii G, Goto K, Kojima M, Nakao M, Shimada Y, et al. A novel histopathological evaluation method predicting the outcome of non-small lung cancer treated by neoadjuvant therapy: the prognostic importance of the area of residual tumor. *J Thorac Oncol*. 2010;5(1):49-55.
71. Đurić D. Procena onkoloških kriterijuma proširenih plućnih resekcija u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma bronha [dissertation]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2011.
72. Ramella S, Ciresa M, Massaccesi M, Franceschini G, D'Angelillo RM, Trodella L. Neoadjuvant concurrent chemotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Rays*. 2004;29(4):439-43.
73. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinker F, Bose U, Muller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997;123(9):469-77.

74. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
75. Arrigada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
76. Crino L, Weder W, van Meerbeeck JE, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v103-15.
77. Khanna AK, Saxena SK, Khanna S, Kumar A. Histopathological changes following anterior chemotherapy in advanced breast cancer. *Indian J Cancer*. 1990;272:109-15.
78. Morrow M, Braveman A, Thelmo W, Sohn CK, Sand J, Mora M, et al. Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*. 1986;121:1291-6.
79. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer*. 2003;88(3):406-12.
80. Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(1):147-55.
81. Rasbridge SA, Gillett CE, Seymour AM, Patel K, Richards MA, Rubens RD, et al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer*. 1994;70(2):335-41.
82. Aktepe F, Kapucuoglu N, Pak I. The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathology*. 1996;29(1):63-7.
83. Gazet JC, Coombes RC, Ford HT, Griffin M, Corbishley C, Makinde V, et al. Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant therapy on primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;73(6):758-62.
84. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1997;107(2):211-8.
85. Moreno A, Escobedo A, Benito E, Serra JM, Gumà A, Riu F. Pathologic changes related to CMF primary chemotherapy in breast cancer. Pathological evaluation of response predicts clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;75(2):119-25.
86. Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Tsubono Y, Yamamoto H, et al. Fibrotic focus in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a significant histopathological prognostic parameter for predicting the long-term survival of the patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;49:195-208.

87. Demaria S, Volm MD, Shapiro RL, Yee HT, Oratz R, Formenti SC, et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2001;7(10):3025-30.
88. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinker F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(9):469-77.
89. Junker K, Langner K, Klinker F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest.* 2001;120(5):1584-91.
90. Pastorino U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest.* 1996;109(Suppl 5):S96-101.
91. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):220-8.
92. Cullen M. Lung cancer-4: Chemotherapy for non-small cell lung cancer: the end of the beginning. *Thorax.* 2003;58:352-6.
93. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer.* 2005;47(1):69-80.
94. Petty RD, Nicolson MC, Kerr KM, Collie-Duguid E, Murray GI. Gene expression profiling in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Clin Cancer Res.* 2004;10(10):3237-48.
95. Blackhall F, Papakotoulas PI, Danson S, Thatcher N. Perspectives on novel therapies for bronchial carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(7):1157-67.
96. Karp JE, Kaufmann SH, Adjei AA, End DW. Current status of clinical trials of farnesyltransferase inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2001;13(6):470-6.
97. Cross SS. The molecular pathology of new anti-cancer agents. *Curr Diagn Pathol.* 2005;11(5):329-39.
98. Tallett A, Chilvers ER, Hannah S, Dransfield I, Lawson MF, Haslett C, Sethi T. Inhibition of neuropeptide-stimulated tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity stimulates apoptosis in small cell lung cancer cells. *Cancer Res.* 1996;56(18):4255-63.
99. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-500.

100. Rosell R, Ichinose Y, Taron M, Sarries C, Queralt C, Mendez P, et al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50(1):25-33.
101. Pao W. Defining clinically relevant molecular subsets of lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58 Suppl 1:S11-5.
102. Olaussen KA, Mountzios G, Soria JC. ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(4):284-9.
103. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(10):983-91.
104. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4731-7.
105. Yang DK, Son CH, Lee SK, Choi PJ, Lee KE, Roh MS. Forkhead box M1 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathologic features and its prognostic significance. *Hum Pathol*. 2009;40(4):464-70.
106. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
107. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719-27.
108. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-97.
109. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2692-9.
110. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIa/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer*. 2001;92(5):1213-23.
111. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6251-66.

112. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
113. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617-25.
114. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999;26(1):7-14.
115. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21(1):1-6.
116. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, et al. Survival improvement in resectable nonsmall-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49(1):13-23.
117. Burdett S, Stewart L, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thoracic Oncology*. 2006;1(7):611-21.
118. Lim E, Harris G, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1380-8.
119. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery in stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwestern Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):1880-92.
120. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):1826-31.
121. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(1):259-66.
122. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3454-60.

123. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5883-91.
124. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21(10):2004-10.
125. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Gaspar LE, Lara PN Jr, Kelly K, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer*. 2006;8(2):116-21.
126. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, Govindan R, Bruetman D, Fisher W, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl 18):7512.
127. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, Einhorn LH, Fisher W, Bruetman D, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO023. *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl 15):7519.
128. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse H, Willner J, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4397-404.
129. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histological type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117(2):294-99.
130. Plekker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Different techniques of bronchoscopy. *Eur Respir Mon*. 2010;48:1-17.
131. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52(4):392-8.
132. Herth F, Eberhardt R, Ernst A. The Future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration*. 2006;73(4):399-409.

133. Brennan J, O'Connor T, Makuch RW, Simmons AM, Russell E, Linnoila RI, et al. Myc family DNA amplification in 107 tumor cell lines from patients with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens. *Cancer Res.* 1991;51(6):1708-12.
134. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer; 2012 [cited 2016 Apr 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
135. Lim E, Harris G, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4(11):1380-8.
136. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):912-20.
137. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-30.
138. Asamura H. Surgery after induction chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: a technical challenge. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1458-9.
139. Barnett SA, Rusch VW, Zheng J, Park BJ, Rizk NP, Plourde G, et al. Contemporary results of surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy: a review of 549 consecutive cases. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1530-6.
140. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(6):442-50.
141. Schmücking M, Baum RP, Bonnet R, Junker K, Müller KM. Correlation of histologic results with PET findings for tumor regression and survival in locally advanced non-small cell lung cancer after neoadjuvant treatment. *Pathologe.* 2005;26(3):178-89.
142. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):825-32.
143. Yamane Y, Ishii G, Goto K, Kojima M, Nakao M, Shimada Y, et al. A novel histopathological evaluation method predicting the outcome of non-small cell lung cancer treated by neoadjuvant therapy: the prognostic importance of the area of residual tumor. *J Thorac Oncol.* 2010;5(1):49-55.

144. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-30.
145. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680-6.
146. Junker K, Krapp D, Müller KM. Morphological changes in small cell bronchial carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. In: Antypas G, editor. Proceedings of the 16th International Cancer Congress. 1994 Oct 30-Nov 5; New Delhi, India; 1994. p. 133-6.
147. Junker K, Krapp D, Müller KM. Kleinzelliges bronchialkarzinom nach chemotherapie morphologische befunde. *Pathologe*. 1995;16(3):217-22.
148. Müller KM, Junker K, Wiethage T. Nichtkleinzellige bronchialkarzinome-morphologie, tumorregression, molekularpathologie. *Onkologie*. 1995;1:429-40.
149. Gerrity RG. The role of monocyte in atherosclerosis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol*. 1981;103(2):181-90.
150. Klurfeld DM. Identification of foam cells in human atherosclerotic lesions as macrophages using monoclonal antibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 1985;109(5):445-9.
151. Dabbs DJ. Mammary ductal foam cells: macrophage immunophenotype. *Hum Pathol*. 1993;24(9):977-81.
152. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic osteosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101:14-8.
153. Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. *Cancer*. 1985;56(7):1515-21.
154. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G. Bestimmung des morphologischen regressionsgrades nach chemotherapie bei malignen knochentumoren. *Pathologe*. 1983;4:135-41.
155. Roessner A, Kruger KH, Ritter J, Urbanitz D. Zur morphologie des Ewing-Sarkoms nach primarer chemotherapie. *GBK-Mitteilungsdienst*. 1986;49:28-33.
156. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate*. 1982;3:531-42.
157. Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H. Klassifikation, histologisches und zytologisches grading sowie regressionsgrading des prostatakarzinoms. *Pathologe*. 1985;6:3-7.

158. Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J, Tapazoglou E, Jacobs J, Weaver A, et al. Achievement of superior survival for histologically negative versus positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 1987;59(2):233-8.
159. Sulfaro S, Frustaci S, Volpe R, Barzan L, Comoretto R, Monfardini S, et al. A pathologic assessment of tumor residue and stromal changes after intraarterial chemotherapy for head and neck carcinomas. A study of serial sections of the whole surgical specimen. *Cancer*. 1989;64(5):994-1001.
160. Bromley LL, Szur L. Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus; experiences with 66 patients. *Lancet*. 1955;269(6897):937-41.
161. Shields TW, Higgins GA Jr, Lawton R, Heilbrunn A, Keehn RJ, Preoperative x-ray therapy as an adjuvant in the treatment of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;59(1):49-61.
162. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, Zaman MB, Heelan RT, Martini N. Pathologic complete response in advanced non-small cell lung cancer following preoperative chemotherapy: implications for the design of future non-small cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol*. 1993;11(9):1757-62.
163. Edelman MJ, Gandara DR, Roach M 3rd, Benfield JR. Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1564-72.
164. Rusch VW. Neoadjuvant chemotherapy for stage III lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;5:258-67.
165. Liu-Jarin X, Stoopler MB, Raftopoulos H, Ginsburg M, Gorenstein L, Borczuk AC. Histologic assessment of non-small cell lung carcinoma after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol*. 2003;16(11):1102-8.
166. Seto M, Kuriyama K, Kasugai T, Kido S, Sawai Y, Kuroda T, et al. Comparison of computed tomography and pathologic examination for evaluation of response of primary lung cancer to neoadjuvant therapy. *J Thorac Imaging*. 1999;14(1):69-73.
167. Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by pre-operative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):712-22.
168. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21(1):1-6.
169. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999;26(1):7-14.

170. Deutsch M, Crawford J, Leopold K, Wolfe W, Foster W, Herndon J, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1994;74(4):1243-52.
171. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(4):986-9.
172. Bonomi P, Faber LP, Warren W, Lincoln S, LaFollette S, Sharma M, et al. Postoperative bronchopulmonary complications in stage III lung cancer patients treated with preoperative paclitaxel-containing chemotherapy and concurrent radiation. *Semin Oncol*. 1997;24(4 Suppl 12):S12-123.
173. Poettgen C, Theegarten D, Eberhardt W, Levegruen S, Gauler T, Krbek T, et al. Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology*. 2007;73(5-6):316-23.
174. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1752-9.
175. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, Jouni R, Magdeleinat P, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):356-63.
176. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA p N2 non-small-cell lung cancer: 5 year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*. 2006;94(8):1099-106.
177. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):785-94.
178. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1545-52.
179. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4731-7.
180. Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1818-25.

181. Sethi D, Sen R, Parshad S, Khetarpal S, Garg M, Sen J. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in various malignancies. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012;2(2):111-6.
182. Fernández-Sánchez M, Gamboa-Dominguez A, Uribe N, García-Ulloa AC, Flores-Estrada D, Candelaria M, et al. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol.* 2006;23(2):171-83.

10. LISTA SKRAĆENICA

| | |
|------------|---|
| AIDS | (od eng. Acquired immune deficiency syndrome) |
| AIS | Adenokarcinom in situ |
| AJCC | (od eng. American Joint Committee for Cancer) |
| ART | Areja rezidualnog tumora |
| ATS | (od eng. American Thoracic Society) |
| BAC | (od eng. Bronchioloalveolar cancer) |
| BRCA1 | (od eng. Breast Cancer 1) |
| CK5/6 | (od eng. Cytokeratin 5/6) |
| CK7 | (od eng. Cytokeratin 7) |
| CR | (od eng. Complete response) |
| DNK | Dezoksiribonukleinska kiselina |
| EBUS-FNA | (od eng. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspirations) |
| ED | (od eng. Extensive Disease) |
| EGFR | (od eng. Epidermal growth factor receptor) |
| ELM4-ALK | (od eng. echinoderm microtubule-associated protein-like 4 and anaplastic lymphoma kinase) |
| EORTC | (od eng. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) |
| EPIC | (od eng. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) |
| ErbB2/HER2 | (od eng. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| ERCC1 | (od eng. Excision Repair Cross-Complementation 1) |
| ERS | (od eng. European Respiratory Society) |
| EUS-FNA | (od eng. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) |
| HE | Hematoksilin eozin |
| high-LET | (od eng. High linear energy transfer) |
| HIV | (od eng. Human immunodeficiency virus) |
| IARC | (od eng. International Agency for Research on Cancer) |
| IASLC | (od eng. International Association for the Study of Lung Cancer) |
| ISC | (od eng. International Staging Committee) |
| KRAS | (od eng. Homologous to the oncogene of the Kirsten rat sarcoma virus) |
| LCSG | (od eng. Lung Cancer Study Group) |
| LD | (od eng. Limited Disease) |
| low-LET | (od eng. Low linear energy transfer) |
| MIA | minimalno invazivni adenokarcinom |
| NNK | (od eng. Nicotine-derived nitrosamine ketone) |
| NOS | (od eng. not otherwise specified) |
| NSCLC | (od eng. Non small cell lung carcinom) |
| PAH | (od eng. Polycyclic aromatic hydrocarbons) |
| PAS | (od eng. Periodic acid-Schiff) |
| PD | (od eng. Progressive disease) |
| PET-CT | (od eng. Positron Emission Tomography and Computed Tomography) |
| PR | (od eng. Partial response) |
| PS | Performans status |
| RRM1 | (od eng. Ribonucleotide Reductase M1) |
| SAD | Sjedinjene Američke Države |
| SCLC | (od eng. Small cell lung carcinom) |

| | |
|-------|---|
| SD | (od eng. Stable disease) |
| SWOG | (od eng. Southwest Oncology Group) |
| SZO | Svetska Zdravstvena Organizcija |
| TNM | (od eng. Tumor, Nodes and Metastases) |
| TTF-1 | (od eng. Thyroid transcription factor-1) |
| UICC | (od eng. Union Internationale Contre le Cancer) |
| WHO | (od eng. World Health Organization) |