

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr. Milan M. Savić, mr sci

**ANALIZA PROGNOŠTIČKIH FAKTORA KOD
BOLESNIKA OPERISANIH OD PRIMARNOG
NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA U
STADIJUMIMA I-III A**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL SCHOOL**

Dr. Milan M. Savic, mr sci

**ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN
PATIENTS OPERATED ON PRIMARY NON
SMALL CELL LUNG CARCINOMA STAGE I-III A**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr. Dragan Subotić, redovni profesor na Medicinskom Fakultetu, Univerziteta u Beogradu, Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički Centar Srbije

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr. Predrag Peško, redovni član SANU, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju KCS
2. Prof. dr. Dragana Jovanović, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju KCS
3. Prof. dr. Dragan Mandarić, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

Zahvaljujem se:

Prof. Draganu Subotiću, direktoru Klinike za grudnu hirurgiju, mom mentoru, na zalaganju, posvećenosti, podršci, pomoći u svim fazama izrade ovog rada i svesrdnoj pomoći da u svakom trenutku prenese svoje znanje i iskustvo,

Akademiku, prof. Predragu Pešku na velikoj podršci, pomoći i usmerenju ka multidisciplinarnom pristupu neophodnim za izradu ovog rada,

Prof. Dragani Jovanović na moralnoj podršci, stručnim savetima i dragocenim smernicama ka sagledavanju principa naučno-istraživačkog rada,

Prof. Draganu Mandariću na dugogodišnjoj edukaciji, savetima i sugestijama koji su pomogli da se rezultati ispitivanja obrađeni u ovom radu mogu jasno sagledati i tumačiti u kliničkoj praksi,

Svim kolegama klinike za Pulmologiju i klinike za Grudnu hirurgiju i dragim prijateljima Simoni i Mikiju na značajnoj pomoći, korisnim savetima i sugestijama, kao i brizi da se rad završi,

Mojim roditeljima na nesebičnoj investiciji u moje obrazovanje i mojoj porodici na spremnosti da me podrže u mojim stremljenjima,

Svima koji su doprineli da izrada ovog rada bude podstrek za moj budući rad.

Rad posvećujem Prof. Radoslavu Jakoviću koji me je uveo u svet grudne hirurgije koji me još uvek opčinjava...

ANALIZA PROGNOŠTIČKIH FAKTORA KOD BOLESNIKA OPERISANIH OD PRIMARNOG NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA U STADIJUMIMA I-III A

Savić Milan

Uvod: Pretpostavka je da različiti činioci vezani za primarni karcinom pluća ne utiču na isti način na ishod lečenja izražen dužinom preživljavanja posle operacije. Da li i na koji način pridružena oboljenja utiču na preživljavanje još uvek nije do kraja sagledano, a pretpostavka je da bi ovaj faktor u kombinaciji sa životnom dobi operisanih i procenjenim operativnim rizikom, mogao biti od značaja u tom smislu. Da li bi interval od pojave simptoma do operacije mogao biti od prognostičkog značaja. Stavovi oko izbora neoadjuvantne i adjuvantne terapije kod potencijalno resektabilnog karcinoma pluća i potrebe dopunske terapije još uvek nisu usaglašeni.

Cilj istraživanja: Sagledati prognostički značaj pojedinih činilaca vezanih za primarni tumor na ishod lečenja izražen dužinom preživljavanja prema novoj TNM klasifikaciji bolesti iz 2009. godine. Utvrditi prognostički značaj pojedinih faktora rizika kod bolesnika podvrgnutim hirurškom tretmanu kao što su hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), kardiovaskularna oboljenja, životno doba preko 70 godina, itd. Ispitati značaj primene preoperativne hemioterapije na preživljavanje operisanih u odnosu na pacijente sa istim kliničkim stadijumom kod kojih ova terapija nije primenjena.

Materijal i metod: Prospektivna kohortna studija, kojom je obuhvaćeno 250 pacijenata operisanih u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije zbog primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u periodu 2005-2014.godine. Ulazni kriterijumi za studiju: kompletna resekcija (zdrav resekcionni rub na nivou bronha, krvnih sudova i susednih struktura ukoliko je urađena proširena resekcija); postoperativno procenjen stadijum I-III A; postojanje kompletnih podataka o načinu postavljanja dijagnoze i preoperativne procene stadijuma bolesti (skener grudnog koša, primenjena invazivna dijagnostika-bronhoskopija, perkutana-transtorakalna iglena biopsija, medijastinoskopija, eho abdomena, scintigrafija skeleta, PET, magnetna rezonanca); postojanje kompletnih podataka o proceni funkcionalnog statusa i ukupnog kardiorespiratornog rizika (spirometrija, gasne analize, difuzija, određivanje potrošnje

kiseonika u naporu); postojanje kompletnih podataka o postoperativnom toku, vrsti eventualnih postoperativnih komplikacija i načinu njihovog rešavanja; postojanje originalnog izveštaja o patohistološkom pregledu operativnog materijala uključujući tip, stepen diferentovanosti tumora, invaziju krvnih i limfnih sudova, zahvaćenosti pojedinih grupa limfnih nodusa; postojanje preciznog podatka o ishodu lečenja u momentu poslednjeg kontakta sa pacijentom (živ bez relapsa, relaps bolesti, umro).

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da je pacijenata muškog pola bilo 75%, što je značajno više u odnosu na 25% pacijenata ženskog pola. Desnoj posterolateralnoj torakotomiji je podvrgnuto 57% pacijenata, a levoj posterolateralnoj torakotomiji 43% pacijenata. Zastupljenost skvamocelularnog karcinoma je značajno veća kod pacijenata muškog pola 65%, dok je kod pacijenata ženskog pola češći adenokarcinom 56%. Najveći broj pacijenata je bio iz kategorije pušačkog statusa skoro prekinuo (82%). Ukupno u prvom stadijumu bolesti je bilo 18,4% pacijenata (Ia 7,6%, Ib 10,8%), u drugom 37,2% (IIa 22%, IIb 15,2%), dok je u trećem stadijumu (IIIa) bilo 44,4% pacijenata. Bez komorbiditeta je bilo 31,6% pacijenata, sa hroničnom opstruktivnom bolešću (HOBP) 24% pacijenata, sa kardiovaskularnim bolestima 33,2% slučajeva, sa dijabetesom 5,6% slučajeva. Ukupno, pneumonektomijama je podvrgnuto 56,4% pacijenata, lobektomija je učinjena kod 42,4%, a bilobektomija kod 1,2% pacijenata. Neoadjuvantna terapija je primenjena kod 30% pacijenata. Bez adjuvantne terapije je bilo 15,2% pacijenata, adjuvantna hemioterapija je primenjena kod 51,6% pacijenata, dok je adjuvantnu hemioradioterapiju primilo 33,2% pacijenata. Skvamocelularni i adenokarcinom su značajno češće zastupljeni u svim uzrastima u odnosu na preostale histološke tipove tumora.

Ne postoji statistički značajna razlika u: prosečnim vrednostima starosne dobi u odnosu na pol ($p=0,580$; $p>0,05$); raspodeli pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane ($p=0,867$; $p>0,05$); distribuciji histoloških tipova na desnoj i levoj strani ($p=0,226$, $P>0,05$); distribuciji veličine tumora (T komponente) u zavisnosti od operisane strane ($p=0,372$; $p>0,05$); raspodeli pacijenata muškog i ženskog pola u odnosu na komorbiditet ($p=0,977$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma bolesti od rentgenskog aspekta ($p=0,247$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma do operacije ($p=0,128$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma bolesti u zavisnosti od operativnog stadijuma ($p=0,232$; $p>0,05$); distribuciji pojedinih kategorija rentgenskog aspekta u zavisnosti od pola

bolesnika ($p=0,188$; $p>0,05$); distribuciji pojedinih histoloških tipova karcinoma u zavisnosti od rentgenskog nalaza ($p=0,440$; $p>0,05$); učestalosti pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od strane tumora ($p=0,212$; $p>0,05$); učestalosti primenjene neoadjuvantne terapije u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,742$; $p>0,05$); komorbiditeta ($p=0,131$; $p>0,05$); učestalosti obima resekcije u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,255$; $p>0,05$); pojavi postoperativnih komplikacija u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p=0,660$; $p>0,05$).

Postoji statistički značajna razlika u: učestalosti kardiovaskularnog komorbiditeta i HOBPa kod starijih od 60 godina u odnosu na mlađe ($p=0,048$; $p<0,05$); dužini trajanja simptoma (više od tri meseca) za skvamocelularni i za adenokarcinom ($p=0,036$; $p<0,05$); učestalosti trajanja tegoba duže od tri meseca u zavisnosti od T komponente ($p=0,038$; $p<0,05$); distribuciji pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,001$; $p<0,05$).

Prosečno preživljavanje za celu grupu je iznosilo 71,0 meseci.

Nema statistički značajne razlike u preživljavanju u zavisnosti od: pola bolesnika ($p=0,834$; $p>0,05$); uzrasta; pušačkog statusa; primenjene adjuvantne terapije sa obimom resekcije pneumonektomija ($p=0,866$; $p>0,05$); primenjene neoadjuvantne terapije u zavisnosti od obima resekcije ($p=0,756$; $p>0,05$).

Postoji Astatistički značajna razlika u preživljavanju: u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p<0,01$); u zavisnosti od obima resekcije ($p<0,01$); kod hilarne lokalizacije tumora u odnosu na ostale lokalizacije; u zavisnosti od histološkog tipa tumora; za obim resekcije lobektomija/ pneumonektomija u zavisnosti od histološkog tipa tumora ($p<0,05$); za obim resekcije lobektomija/ pneumonektomija u odnosu na operativno procenjen stadijum ($p<0,05$); za skvamocelularni i adenokarcinom u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma; kod pacijenata sa obimom resekcije lobektomija u zavisnosti od adjuvantne terapije ($p=0,018$; $p<0,05$); kod pacijenata sa neoadjuvantnom terapijom u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma bolesti. ($p=0,003$; $p<0,05$).

Ključne reči: nesitnoćelijski karcinom pluća, adjuvantna/neoadjuvantna terapija, hirurško lečenje

Naučna oblast: Grudna hirurgija

Uža naučna oblast: Torakalna onkologija

ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS OPERATED ON PRIMARY NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA STAGE I-III A

Milan Savic

Introduction: The assumption is that the various factors related to the primary lung cancer are not affected in the same way the outcome reflected the length of survival after surgery. Do you in any way associated diseases affecting survival has not been assessed by the end, but the assumption is that this factor, combined with the age-operated and estimated operational risk, could be of importance in this regard. Would interval from onset of symptoms to surgery could be of prognostic significance. The views on the choice of neoadjuvant and adjuvant therapy for potentially operable lung cancer and needs additional therapies have not yet been harmonized.

Aim: To review the prognostic value of certain factors related to the primary tumor outcome reflected the length of survival under the new TNM Classification of Diseases in 2009. To determine the prognostic significance of certain risk factors in patients undergoing surgical treatment such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular disease, age over 70 years, and so on. To examine the importance of the application of preoperative chemotherapy on overall survival compared to patients with the same clinical stage in which this therapy is not applied.

Materials and Methods: A prospective cohort study, which included 250 patients operated in the Department of Thoracic Surgery, Clinical Center of Serbia for primary non small cell lung lung cancer in the period 2005-2014.godine. The entrance criteria for the study: complete resection (healthy resection edge at the level of the bronchi,blood vessels and adjacent structures if extended resection was performed); estimated postoperative stage I-III A; the existence of complete information on how diagnosis and preoperative evaluation stage of the disease (scanner chest, applied-invasive diagnostic bronchoscopy, percutaneous-transthoracic needle biopsy, mediastinoscopy, an echo of the abdomen, bone scintigraphy, PET, MRI); the existence of complete data on the assessment of functional status and overall cardiorespiratory risk (spirometry, gas analysis, diffusion, determination of oxygen consumption during exercise); the existence of complete information about the postoperative course, the type

of possible postoperative complications and form of settlement; the existence of the original reports on histopathologic examination of all samples including the type, degree of differentiation of the tumor, invade blood and lymphatic vessels, involvement of certain groups of lymph nodes; there is an accurate indication of the outcome of the treatment at the time of last contact with the patient (alive without relapse, relapse and died).

Results: The study showed that male patients was 75%, which is significantly higher compared to 25% of female patients. Right thoracotomy is subject to 57% of patients, a left thoracotomy 43% of patients. Presence of squamous cell carcinoma was significantly higher in male patients 65%, while that of female patients more common adenocarcinoma of 56%. The largest number of patients was from categories of smoking status almost broke (82%). First stage of the disease was 18.4% of patients (7.6% Ia, Ib 10.8%), 37.2% in the second (22% IIa, IIb, 15.2%), and at the third stage (IIIa) was 44.4% of patients. Without comorbidity was 31.6% of patients, with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)24% of patients, with cardiovascular disease 33.2% of cases, diabetes 5.6% of cases. Total, pneumonectomy is subject to 56.4% of patients, lobectomy was performed in 42.4%, and bilobectomy with 1.2% of patients. Neoadjuvant therapy was applied in 30% of patients. No adjuvant therapy was 15.2% of patients, adjuvant chemotherapy was used in 51.6% of patients, while the adjuvant hemioradioterapiju received 33.2% of patients. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma are significantly over-represented in all age groups compared to other tumor type.

There was no statistically significant difference in mean values of age in relation to gender ($p=0.580$; $p>0.05$); distribution of patients by gender, depending on the operated side ($p=0.867$; $p>0.05$); distribution of histological types on the right and left side ($p=0.226$, $p>0.05$); distribution of tumor size (T) is in dependence on the operated side ($p=0.372$; $p>0.05$); distribution of patients male and female in relation to comorbidity ($p=0.977$; $p>0.05$); duration of symptoms of X-ray aspect ($p=0.247$; $p>0.05$); the duration of symptoms to surgery ($p=0.128$; $p>0.05$); duration of symptoms depending on the operating stage ($p=0.232$; $p>0.05$); distribution of certain categories of X-ray aspect of the gender of patients ($p=0.188$; $p>0.05$); distribution of certain histological types of cancer depending on the x-ray findings ($p=0.440$; $p>0.05$); the frequency of

certain categories of bronchoscopic findings, depending on the side of the tumor ($p=0.212$; $p>0.05$); the frequency of the applied neoadjuvant therapy depending on the histological findings ($p=0.742$; $p>0.05$); comorbidity ($p=0.131$; $p>0.05$); frequency volume resection depending on the histological findings ($p=0.255$; $p>0.05$); occurrence of postoperative complications, depending on the estimated operational stage ($p=0.660$; $p>0.05$).

There is a statistically significant difference in the incidence of cardiovascular comorbidity and COPD in older than 60 years compared to younger ($p=0.048$; $p<0.05$); the duration of symptoms (over three months) for squamous cell and adenocarcinoma ($p=0.036$; $p<0.05$); the frequency of symptom duration longer than three months, depending on the components of T ($p=0.038$; $p<0.05$); distribution of certain categories of bronchoscopic findings depending on the histological findings ($p=0.001$; $p<0.05$).

Median survival for the whole group amounted to 71.0 months.

No statistically significant differences in survival depending on: sex of patients ($p=0.834$; $p>0.05$); age; smoking status; applied adjuvant therapy with extent of resection pneumonectomy ($p=0.866$; $p>0.05$); applied neoadjuvant therapy depending on the extent of resection ($p=0.756$; $p>0.05$).

There is a statistically significant difference in survival: depending on the estimated operational stage ($p<0.01$); depending on the extent of resection ($p<0.01$); the hilar localization of the tumor in relation to other localization; depending on the histological type of the tumor; the extent of resection lobectomy / pneumonectomy depending on the histological type of tumor ($p<0.05$); the extent of resection lobectomy / pneumonectomy in relation to the estimated operational stage ($p<0.05$); for squamous cell and adenocarcinoma depending on the estimated operational stage; in patients with extent of resection lobectomy according to the adjuvant therapy ($p=0.018$; $p<0.05$); in patients with neoadjuvant therapy depending on the estimated operational stage of the disease ($p=0.003$; $p<0.05$).

Key words: non small cell lung carcinoma, adjuvant/neoadjuvant therapy, surgical treatment

Research area: Thoracic surgery

Special topics: Thoracic oncology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiološka situacija raka pluća.....	1
1.2. Prevencija karcinoma pluća.....	2
1.3 Karcinom pluća.....	5
1.4. Procena proširenosti maligne bolesti.....	7
1.5 TNM klasifikacija i stejdžing sistem.....	8
1.6. Procena T komponente.....	13
1.7. Procena N komponente.....	16
1.8. Hirurško lečenje karcinoma pluća.....	18
1.9. Stavovi u hirurškom lečenju karcinoma pluća	19
1.10. Kontraindikacije za hiruršku resekciju.....	21
1.11. Intraoperativni nalaz i procena resektabilnosti i operabilnosti.....	23
1.12. Standardne hirurške resekcije kod nemikrocelularnog karcinoma pluća..	25
1.13. Lobektomija.....	26
1.14. Pneumonektomija.....	27
1.15. Ostale vrste resekcija kod karcinoma pluća.....	28

1.16. Preporuke za terapiju nesitnoćelijskog karcinoma pluća od I do III A stadijuma.....	28
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	34
3. MATERIJAL I METODE.....	35
3.1. Statistička obrada podataka.....	36
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	38
4.1. Demografske karakteristike ispitivane grupe.....	38
4.2. Analiza parametara karcinoma pluća u ispitivanoj grupi.....	42
4.3. Ishod lečenja.....	77
5. DISKUSIJA.....	93
6. LITERATURA.....	108
SKRAĆENICE.....	123
BIOGRAFIJA.....	124
PRILOZI.....	125
Izjava o autorstvu.....	
Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada.....	
Izjava o korišćenju.....	

1.UVOD

Karcinom pluća je najčešći maligni tumor sa najvećom smrtnošću među svim malignim tumorima na svetskom nivou (1). Već nekoliko decenija, rak pluća najčešći je uzrok obolevanja i umiranja od malignih tumora širom sveta. Kod muškaraca i dalje je najčešći karcinom, a kod žena treći najčešći maligni tumor i drugi najčešći uzročnik smrti od maligniteta (2).

1.1.Epidemiološka situacija raka pluća

Godišnje se u svetu registruje oko 1,8 miliona ljudi sa novootkrivenim karcinomom pluća, što predstavlja 12,9% svih novootkrivenih karcinoma u svetu. Godišnje od ove vrste karcinoma umire oko 1,6 miliona ljudi (2). Interesantno je i to da od karcinoma pluća umire više ljudi nego od karcinoma dojke, debelog creva i prostate zajedno. Procena Američkog udruženja za rak je da će 2016. godine rak pluća biti dijagnostikovano kod 225.000 ljudi u SAD, a u istoj godini će od karcinoma pluća da umre 158 000 ljudi (3, ACS).

Ovako slična učestalost i smrtnost specifična je za rak pluća i u tom pogledu je i u našoj zemlji slična situacija. Prema najnovijim podacima od raka bronhija i pluća u proseku godišnje u Srbiji oboli oko 4000 i umre 3500 osoba (4). Sa standardizovanim stopama incidencije od raka pluća (50/100.000) i mortaliteta od malignih tumora pluća (50,9/100.000) Srbija se nalazi u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama obolevanja i umiranja od raka pluća (4).

Pušenje duvana glavni je rizik za nastanak raka pluća. Pušači imaju 20 puta veću verovatnoću da obole od raka pluća u odnosu na nepušače. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušanih cigareta, dužinom pušenja i koncentracijom katrana i nikotina koji se udahne. Dokazana je uzročno-posledična veza između pasivnog pušenja i pojave raka pluća. Radon se smatra drugim najvažnijim uzrokom raka pluća, i odgovoran je za pojavu bolesti u 2-9% slučajeva u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Industrijski karcinogeni, kao što su arsen, policiklični

ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak karcinoma pluća (2).

1.2. Prevencija karcinoma pluća

Postoji sve više dokaza da rizik od nastanka karcinoma pluća, čak i kod najtežih pušača, veoma varira u zavisnosti od genetskih faktora, a moguće i navika u ishrani. Ovakav stav potvrđen je činjenicom da većina dugogodišnjih pušača ne oboli od karcinoma pluća, što ukazuje na postojanje važnih genetskih i epigenetskih faktora koji određuju individualnu preosetljivost na nastanak karcinoma pluća. Velika očekivanja od programa ranog otkrivanja karcinoma pluća koji bi bio masovno primenljiv, slično fluorografiji koja je rađena kod nas, nisu se pokazale realnim po objavljivanju rezultata tri velike studije sprovedene u SAD ranih sedamdesetih godina. Ove studije sprovedene u Baltimoru i Njujorku obuhvatile su preko 30.000 pušača starijih od 45 godina kod kojih je analizirano da li pregled ispljuvka na svaka četiri meseca uz snimanje pluća jednom godišnje, poboljšava efikasnost ranog otkrivanja bolesti u poređenju sa snimanjem pluća bez pregleda ispljuvka. Ni jedna studija nije pokazala smanjenje smrtnosti od karcinoma u analiziranim grupama bolesnika. Razlog je taj što je i u grupi koja je podvrgnuta češćim pregledima i u grupi sa pregledima jednom godišnje, broj bolesnika sa uznapredovalim stadijumima bolesti bio skoro podjednak.

Po objavljivanju ovih rezultata, interes za metode ranog otkrivanja skoro da je nestao tokom naredne dve decenije. One su postale ponovo aktuelne tokom poslednjih deset godina, sa epidemijskim razmerama koje je ova bolest poprimila. Ohrabrujući rezultati primene skenera niske doze zračenja u smislu otkrivanja bolesti u ranoj fazi dobijeni su u Japanu. Nažalost, nedavne slične studije u SAD pokazale su da se, na primer pregledom 1000 bivših pušača starijih od 60 godina, sumnjivi noduli u plućima otkriju kod oko 550 osoba, od kojih se samo kod 10% na kraju utvrdi karcinom pluća. Jasno je da ovako visok procenat lažno pozitivnih nalaza ne dozvoljava masovnu primenu ove metode u opštoj populaciji. Ni troškovi masovne primene ove metode nisu mali.

Stoga je preporuka da se skrining u SAD fokusira na osobe sa povećanim rizikom nastanka karcinoma. Naime, rezultati studije "National Lung Screening Trial" izvodjene od strane Nacionalnog Instituta za rak (NCI), pokazali su da se smrtnost u osoba sa visokim rizikom može smanjiti primenom godišnjeg skrininga putem niskodoznog CT skenera (low-dose CT scan). Stoga, nove preporuke američke radne grupe savetuju lekarima u centrima, koji imaju pristup ovoj tehnologiji da započnu razgovor o skriningu putem niskodoznog CT-a kod naizgled zdravih pacijenata, uzrasta 55-74 godine, koji su trenutno pušači ili su prekinuli sa pušenjem u poslednjih 15 godina, a imaju istorijat koji obuhvata 30-pakli-godina (5). Ova preporuka praktikuje se u SAD od 2013. godine.

U budućnosti, napredak na polju skrininga polaze velika očekivanja od metoda molekularne genetike. Na primer, otkrivanje genetskih markera ili ćelijskih produkata u ispljuvku ili sluznici bronha mogao bi ukazati na postojanje karcinoma pluća znatno pre nego što bi tumor uopšte postao vidljiv na skeneru.

U pogledu uzrasta obolelih, osnovna razlika u odnosu na stanje od pre dvadeset godina je sve veći broj obolelih u mlađem uzrastu, tj. između 40. i 50. godine života. Ranih osamdesetih godina, karcinom pluća bio je najčešći kod osoba uzrasta 60 godina i starijih. Kod mladih obolelih, naročito kod mladih žena, konstatovana je veća učestalost biološki agresivnijeg, tj. prognostički nepovoljnijeg adenokarcinoma, u odnosu na starije bolesnike kod kojih je planocelularni karcinom dominantan histološki tip.

Najveća novina na epidemiološkom planu je iznenađujući porast učestalosti karcinoma pluća kod žena. Ovaj trend je najviše izražen u najrazvijenijim zemljama. Na primer, odnos obolevanja muškaraca i žena u Danskoj je samo 1,7:1 za razliku od odnosa 7:1 koji je postojao pre petnaest i više godina u većini evropskih zemalja. Kod žena je smrtnost od karcinoma pluća šestostruko uvećana između 1990. i 1997. godine. Čak je postala veća nego smrtnost od karcinoma dojke. To se pripisuje porastu pušenja kod žena. Dominantan histološki tip karcinoma je adenokarcinom, koji je kao što je već rečeno, prognostički nepovoljniji u odnosu na planocelularni karcinom koji je najčešći kod muškaraca.

Odavno je utvrđeno da od karcinoma pluća najčešće obolevaju pušači- u Evropi je aktivno pušenje uzrok raka pluća kod 85% muškaraca i 70% žena koje obole od ove bolesti. Međutim, važno je istaći značajan porast obolevanja među nepušačima. Danas je definitivno utvrđeno da i pasivno pušenje, tj. prisustvo u prostoriji sa duvanskim dimom, predstavlja faktor rizika za nastanak karcinoma pluća. Kod 25% nepušača koji obole od karcinoma pluća uzrok je pasivno pušenje. I među nepušačima žene značajno češće obolevaju od karcinoma pluća. Utvrđeno je da žene pušača imaju 30% veće šanse da obole od raka nego žene nepušača. Ako se izuzme pasivno pušenje, svi ostali mogući uzroci raka pluća (profesionalne nokse, jonizujuće zračenje, teški metali) predstavljaju uzrok smrti samo kod 10% umrlih od ove bolesti.

Primarna prevencija obuhvata sve mere koje se preduzimaju , a mogu sprečiti nastanak ove potencijalno preventabilne, maligne bolesti u opštoj populaciji. Mere koje se mogu preduzeti su uticaj smanjenja ili eliminacije faktora rizika za nastanak karcinoma pluća, kao i prihvatanje zdravih stilova života što većeg broja pojedinaca. Preporuka pušačima je apsolutni prestanak konzumiranja duvanskog dima sa ukazivanjem na pušenje kao najznačajniji faktor rizika za obolevanje od karcinoma pluća.

Hirurško lečenje, ukoliko je izvodljivo, bilo kao jedini vid lečenja ili u kombinaciji sa hemio i/ili zračnom terapijom, pruža najveće šanse u pogledu dužine preživljavanja obolelih. Najveću novinu na planu selekcije bolesnika za operaciju poslednjih nekoliko godina predstavlja mogućnost vrlo precizne procene ukupnog rizika nastanka postoperativnih komplikacija, uključujući i smrtni ishod (6). To je značajno jer je sve više obolelih od karcinoma pluća uz istovremeno postojanje nekog od vidova hronične opstruktivske bolesti pluća, bilo da je u pitanju emfizem, hronični bronhitis ili astma. Poslednjih 4-5 godina ovakvi bolesnici čine 20-30% svih operisanih bolesnika. Pored toga što ovi bolesnici zahtevaju posebnu pripremu pre operacije, rizik nastanka komplikacija posle operacije kod njih je znatno viši. Danas je rutinski postupak u većini centara grudne hirurgije, pa i u našem, da se korišćenjem perfuzione scintigrafije pluća proračunava kakva će disajna funkcija biti posle operacije. Na ovaj način se hirurško lečenje omogućava značajnom broju bolesnika kod kojih, inače, operacija ne bi došla u obzir. Što je još važnije, nova tehnologija koja omogućava određivanje potrošnje kiseonika pri naporu, najpouzdanije ukazuje na rizik nastanka postoperativnih

komplikacija. Drugo, kako se životni vek produžava, ne samo u razvijenim zemljama, već i kod nas, sve je veći broj kandidata za operaciju karcinoma pluća starijih od 70 godina. I kod ove grupe bolesnika navedena nova tehnologija je od velike koristi pri odluci za operaciju.

Kao ravnoteža ovim metodama koje u stvari povećavaju broj bolesnika kod kojih dolazi u obzir operacija, skeneri najnovije generacije i PET-CT, omogućavaju da se vrlo precizno sagleda stvarna proširenost maligne bolesti i na taj način izbegnu nesvrshodne operacije. To u stvari omogućava da se hirurško lečenje primeni kod one grupe bolesnika koji od ovog vida lečenja mogu imati stvarnu korist u pogledu dužine preživljavanja.

1.3.Karcinom pluća

Karcinom pluća se javlja u svim životnim dobima, najčešći je u šestoj i sedmoj deceniji života, a kod mlađih od 30 godina je vrlo redak. Na karcinom pluća se posumnja otkrivanjem tumorske senke na standardnoj radiografiji grudnog koša i/ili pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih manifestacija poznatog plućnog oboljenja. U trenutku otkrivanja karcinom je diseminovan kod većine bolesnika. Ukupna stopa petogodišnjeg mortaliteta je oko 85%. Kod više od 90% bolesnika klinički simptomi i znaci bolesti su rezultat lokalnih, regionalnih, metastatskih ili sistemskih manifestacija karcinoma. Između histoloških tipova karcinoma pluća postoji jasna razlika u biološkom karakteru svakog ćelijskog tipa i vrlo bitna razlika u prognozi. Karcinom pluća se deli na dva osnovna tipa:

1. Nesitnoćelijski karcinom pluća (non-small cell lung cancer- NSCLC)
2. Sitnoćelijski karcinom pluća (small cell lung cancer- SCLC)

Na osnovu histološko-morfoloških ćelijskih karakteristika , nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC) se deli na:

1. Adenokarcinom 40%
2. Skvamocelularni karcinom 25-30%
3. Krupnoćelijski karcinom 10-15%

Postoji i nekoliko drugih , ređih podtipova nesitnoćelijskog karcinoma pluća kao što su adenoskvamozni i sarkomatoidni karcinom, koji čine ostatak NSCLC.

Sitnoćelijski karcinom (SCLC) obuhvata oko 15% svih histoloških tipova karcinoma, karakteriše ga biološki agresivna forma ispoljavanja i praktično se hirurški tretman indikuje vrlo retko (7). Poslednjih godina ispituje se opravdanost hirurškog lečenja lokalizovanog oblika sitnoćelijskog karcinoma, ali definitivni zaključak još uvek nije moguć.

Sveukupna stopa preživljavanja obolelih i lečenih od karcinoma pluća nije se, kroz duži vremenski period, bitnije poboljšala. Činjenice su depresivne jer bez obzira na način lečenja, pet godina od otkrivanja bolesti doživi između 4-15% bolesnika (8).

Loša životna prognoza obolelih od karcinoma pluća se pripisuje:

- nepostojanju dobrih skrining programa za rano otkrivanje bolesti,
- malom broju otkrivenih resektabilnih tumora,
- velikom broju pacijenata kod kojih se bolest otkriva u odmaklim stadijumima,
- značajno visokoj incidenci lokalnog recidiva i udaljenih metastaza posle inicijalnog lečenja.

Hirurško lečenje je terapija izbora za nemikrocelularni karcinom pluća. Operacijom se mogu ostvariti najbolji rezultati u borbi za perspektivu dugotrajnog preživljavanja obolelih. Glavni parametar kod planiranja operacije je lokalna anatomska proširenost tumora, a vrsta i obim hirurške intervencije zavise od opšteg stanja bolesnika, faktora rizika i histološkog tipa tumora. Dobri rezultati su postignuti napretkom u preoperativnoj proceni, radikalnosti lokalne resekcije tumorskog kompleksa, boljoj postoperativnoj nezi i multidisciplinarnom pristupu lečenja svakog bolesnika posebno(9).

1.4. Procena proširenosti maligne bolesti

Hirurško lečenje je indikovano samo kod bolesnika kod kojih se na osnovu preoperativne procene pretpostavlja da je moguća potencijalna kurativna operacija, što podrazumeva kompletnu resekciju za koju se očekuje da može produžiti život bolesnika, tj., da će preživljavanje sa ili bez adjuvantne terapije biti duže nego da nije operisan.

Indikacija za hirurško lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća donosi se na osnovu procene:

- lokalne proširenosti malignog procesa od koje zavisi obim resekcije
- respiratorne funkcije
- ukupnog operativnog rizika
- opšteg stanja bolesnika

Sve do pre desetak godina najvažniji cilj kliničke procene stadijuma bolesti odnosio se samo na izbor jednog od dva vida lečenja- hirurškog ili nehirurškog. Poslednjih godina klinička procena stadijuma je jedan od elemenata pri odluci za primenu trećeg, kombinovanog vida lečenja, tj. preoperativne hemio i/ili zračne terapije (neoadjuvantna ili indukciona terapija). Velike razlike u preživljavanju operisanih zavisno od stadijuma bolesti nameću potrebu što preciznijeg određivanja kliničkog stadijuma bolesti.

Klinički, tj. preoperativno procenjen stadijum bolesti (c I-IV) zasniva se na preoperativnoj proceni:

- stepena lokalne proširenosti tumora
- stanja limfnih nodusa pluća i medijastinuma
- postojanja udaljenih metastaza

Ova vrsta procene izražava se kliničkom TNM klasifikacijom (cTNM). Ona se vrši putem standardne i dopunske radiografske obrade, invazivnih dijagnostičkih postupaka, ultrazvučnih, radioizotopskih i drugih, sve češće korišćenih postupaka, kao što je npr. pozitron emisiona tomografija (PET).

Operativna procena stadijuma bolesti vrši se na osnovu pregleda operativnog materijala, odstranjenog dela ili čitavog pluća, eventualno reseciranih susednih struktura, kao i dostavljenih limfnih nodusa. Ova procena je definitivna i na osnovu nje se planira eventualna dopunska terapija.

1.5. TNM klasifikacija i stejdžing sistem

Sistem kojim se procenjuju karakteristike primarnog tumora "T" (lokalizacija, veličina i proširenost u okolne strukture), regionalnih limfnih čvorova "N" i metastaza "M" čini osnovu TNM sistema i koncepta TNM klasifikacije (10).

Takav koncept je omogućio da se formira Staging sistem (engleski staging-stejdžing) za karcinom pluća, kojim se definišu, formiraju homogene grupe bolesnika sa sličnim anatomskih karakteristikama proširenosti karcinoma. U svakoj grupi moguće je predvideti dalju evoluciju bolesti i prognozu i proceniti efekte primenjene terapije. Do 2009. godine u zvaničnoj upotrebi je bila TNM klasifikacija (revizija iz 1997.) koja se zasnivala na analizi ishoda lečenja 4351 bolesnika operisanih u "MD Anderson Cancer" centru u periodu 1975-1988. god., i 968 bolesnika čiji podaci su obezbeđeni od strane "National Cancer Institute corporative Lung Cancer Study" grupe.

TNM sistem klasifikacije obuhvata:

- T – označava proširenost primarnog tumora i uz numeričke dodatke od T1 do T4 opisuje veličinu tumora ili invazivni rast direktnim urastanjem u okolne strukture,
- N – označava stanje regionalnih limfnih čvorova (u nekim slučajevima tačno određene lokalizacije), a uz numeričke dodatke od N0 do N3 ukazuje na odsustvo ili povećani stepen tumorske proširenosti,
- M – označava odsustvo ili prisustvo udaljenih metastaza i sa numeričkim dodatkom opisuje stepen diseminacije tumora M0 i M1.

TNM Klasifikacija za karcinom pluća je prihvaćena još 1997. godine i sada je aktuelna VII revizija potvrđena 2009. godine sa promenama na nivou, pre svega, parametra T (11).

Sedma revizija TNM klasifikacije jedinstvena je po tome što je proistekla iz analize 46 baza podataka iz 20 zemalja širom sveta. Ovom revizijom izmenjene su T i M komponente, a došlo je i do određenih pregrupisanja unutar pojedinih grupa.

Stejdžing obuhvata sve podatke koji omogućavaju da se utvrdi anatomska proširenost karcinoma pluća u trenutku kada se postavlja dijagnoza. Osnovna ideja i opravdanje za grupisanje (stejdžing), je u tome da sličnost u stadijumu proširenosti može uticati na klinički tok bolesti i na prognozu. Smatra se da je TNM stejdžing grupa najvažniji

prognostički faktor kod svakog bolesnika sa karcinomom pluća. Klasifikovanje na osnovu anatomske proširenosti tumora polazi od činjenice da tumori iste ili slične lokalizacije i tkivnog porekla (ćelijskog tipa) imaju sličan model rasta i širenja (12). Revizijom TNM klasifikacije iz 2009. godine I i II stadijum podeljeni su u dva podstadijuma (Ia, Ib, IIa, IIb) zavisno od toga da li primarni tumor pripada kategoriji T1 ili T2, a glavna determinanta samih tih stadijuma je N komponenta, tj N0 označava prvi, a N1 drugi stadijum. Značajna razlika u odnosu na prethodnu reviziju je u tome što je kategorija T3 N0 svrstana u IIB stadijum, dok je prethodnom revizijom svrstana u III stadijum. Ovom revizijom nije bilo promena u IIIA, IIIB i IV stadijumu. Značajno je i to što je jednim dodatnim paragrafom ove revizije prisustvo satelitskog nodusa u istom režnju u kome je primarni tumor, označeno kao T4, dok su satelitski nodusi na strani primarnog tumora, aili u različitom režnju od primarnog tumora, označeni kao kategorija M1.

Najznačajnija promena T komponente sastoji se u tome što je prečnik tumora $>7\text{cm}$ dovoljan da bi se tumor svrstao u kategoriju T3. Prečnik tumora od 3cm i dalje je ostao granična vrednost za T1 kategoriju, koja je podeljena na T1a ($R_t < 2\text{cm}$), i T1b ($R_t 2-3\text{cm}$). Kategorijom T2 obuhvaćeni su tumori prečnika $3-7\text{cm}$, pri čemu su tumori prečnika $3-5\text{cm}$ svrstani u kategoriju T2a, a prečnika $5-7\text{cm}$ u kategoriju T2b. Tumori koji infiltrišu visceralnu pleuru, čak i ako su prečnika $<5\text{ cm}$ svrstani su u kategoriju T2a.

Osnovna obeležja sve tri kategorije N komponente nisu promenjena u odnosu na prethodnu reviziju.

M komponenta podeljena je na kategorije M1a i M1b. Kategorija M1a odnosi se na prisustvo malignog pleuralnog i perikardnog izliva, kao i na satelitske noduse u kontralateralnom pluću. Kategorijom M1b obuhvaćene su udaljene metastaze.

TNM klasifikacija (VII revizija 2009.god.)

Primarni tumor	
Tx	primarni tumor se ne može odrediti, ili je tumor dokazan samo prisustvom malignih ćelija u sputumu i bronhopulmonalnim sekretima, ali nije potvrđen bronhoskopski ili radiografski
T0	Bez dokaza za postojanje primarnog tumora
Tis	carcinoma <i>in situ</i>
T1 a	tumor < 2 cm, okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskih znakova invazije proksimalno od lobarnog bronha
T1b	tumor između 2 i 3cm, okružen plućnim parenhimom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopskih znakova invazije proksimalno od lobarnog bronha
T2 a	Tumor od 3 do 5 cm, ili tumor bilo koje veličine koji: - infiltriše visceralnu pleuru - infiltriše glavni bronh najmanje 2cm od centralne karine - atelektaza ili opstruktivni pneumonitis koji se pruža do hilusa ali ne zahvata celo pluće i bez pleuralnog izliva
T2b	Iste osobine kao T2a ali velicine od 5 do 7 cm
T3	tumor veći od 7 cm ili bilo koje veličine sa direktnim širenjem i urastanjem u zid grudnog koša (uključujući i pancoast tumor), rebra, dijafragmu, mediastinalnu pleuru, n.phrenicus ili perikard bez invazije srca, velikih krvnih sudova, traheje, jednjaka, kičmenih pršljenova ili je tumor na udaljenosti od 2cm od centralne karine ali bez invazije karine kao i tumor sa kompletnom atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom celog pluća. Prisustvo više od jednog tumorskog nodusa u jednom reznju.
T4	tumor bilo koje veličine sa invazijom mediastinuma, srca, velikih krvnih sudova, traheje, jednjaka, kičmenih pršljenova, karine ili sa malignim pleuralnim izlivom kao i odvojeni tumorski nodusi u istom plucu kao i primarni tumor

Regionalni limfni čvorovi	
Nx	Prisustvo metastatski izmenjenih limfnih čvorova se ne može odrediti
N0	Bez znakova metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u peribronhijalnim ili ipsilateralnim limfnim čvorovima hilusa, uključujući direktno širenje
N2	Metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i subkarinalnim limfnim čvorovima
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, kao i supraklavikularnim ili skalenskim limfnim čvorovima
Metastaze	
Mx	Metastaze se ne mogu verifikovati
M0	Bez metastaza
M1a	Prisutni odvojeni tumorski nodusi u drugom plućnom krilu ili prisustvo malignog pleuralnog ili perikardnog izliva

M1b Prisutne udaljene metastaze

Određivanje stadijuma raširenosti nemikrocelularnog karcinoma pluća, baziran na TNM klasifikaciji

Okultni karcinom	Tx	N0	M0
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1a,b	N0	M0
Stadijum IB	T2a	N0	M0
Stadijum IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadijum IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

Stadijum IIIA	T1a,b	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadijum IIIB	Bilo koji T	N3	M0
	T4	N2,3	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a,b

Opšta pravila za primenljivost sistema, u odnosu na bilo koju lokalizaciju primarnog tumora, su:

1. Svaki pacijent mora imati histološku potvrdu karcinoma,
2. U osnovi se vrše dve klasifikacije koje su najbitnije:
 - a) Klinička klasifikacija cTNM ili samo TNM;
 - b) Posthirurška-patoanatomska pTNM;
 - a) Klinička klasifikacija cTNM je presudna prilikom donošenja odluke za izbor početnog načina lečenja. Ona obuhvata nalaze kojima se utvrđuje anatomska proširenost primarnog tumora i njegova tačna lokalizacija, veličina i histološki tip. Tako se odredi stejdžing grupa koja obuhvata karakteristike primarnog tumora, regionalnu zahvaćenost limfnih čvorova i diseminovanost karcinoma, odnosno prisustvo metastaza. Cilj svih procena je da se proceni resektabilnost, a na osnovu fiziološkog statusa i mogućnost operabilnosti tumora (13).
 - b) Posthirurška-patoanatomska klasifikacija pTNM se odnosi na pacijente kod kojih je primenjena hirurška resekcija obolelog tkiva i tkiva u prostoru u kome se očekuje proširenost karcinoma. Tokom i posle operacije se patoanatomski utvrđuju anatomska proširenost i obim resekcije do zdravih ivica resekcije (ex tempore biopsija i regularno patohistološko ispitivanje).

Pored selekcije bolesnika sa jasno resektabilnim tumorima (I i II stadijum bolesti), zadatak preoperativne procene se svodi na identifikaciju:

1. Bolesnika sa T4 tumorima (operacija nije indikovana kao prvi terapijski postupak),
2. Bolesnika sa limfnim nodusima kategorije N3 (hirurško lečenje najčešće nije indikovano),
3. Bolesnika sa T4 tumorima i N3 statusom limfnih nodusa (postoji apsolutna kontraindikacija za operaciju kao prvi terapijski postupak),
4. Bolesnika sa T3 tumorima i N2 statusom limfnih nodusa (najčešće predstavlja kontraindikaciju za operaciju kao prvi terapijski postupak, uz nešto više izuzetaka nego u slučaju kombinacije T4N3).

1.6. Procena T komponente

Zadatak procene lokalne proširenosti malignog procesa u kliničkoj praksi svodi se na procenu mogućnosti da se učini kompletna resekcija. Lakši deo ove procene predstavlja sagledavanje anatomske proširenosti samog tumora, tj. njegov odnos sa susednim organima, a teži deo procena stanja limfnih nodusa. To je posledica određenih ograničenja medijastinoskopije, skenera grudnog koša, a kako se poslednjih godina pokazuje, čak i pozitron-emisione tomografije pri proceni stanja medijastinalnih limfnih nodusa.

U okviru procene T komponente najvažnije je utvrditi eventualno prisustvo T4 tumora i razlikovati ih od tumora T3 kategorije. Kod bolesnika sa preoperativno utvrđenim T4 tumorima hirurško lečenje dolazi u obzir samo izuzetno, najčešće u sklopu hirurške palijacije. Postojanje T4 tumora pouzdano se utvrđuje pomoću CT grudnog koša, bilo da se radi o invaziji tela pršljena, direktnoj invaziji medijastinuma, jednjaka ili srca. Jednjak može biti direktno zahvaćen primarnim tumorom ili konglomeratom uvećanih limfnih nodusa. Ratto i saradnici su pokazali da je protruzija tumora između rebara na CT g koša najpouzdaniji znak zahvaćenosti zida grudnog koša, dok se odnos između dužine kontakta tumora sa zidom i prečnika tumora od 0.5

pokazao kao najpouzdaniji znak odsustva zahvaćenosti rebara(14). U odsustvu protruzije tumora između rebara ili jasne destrukcije zida, skenerom grudnog koša nije moguće pouzdano utvrditi zahvaćenost zida tumorom. Pokazalo se da ni NMR nije pouzdanija u tom smislu od skenera grudnog koša(15). Senzitivnost skenera grudnog koša u proceni zahvaćenosti zida grudnog koša se kreće od 38-87% (specifičnost od 40-90%), i najlakša je ukoliko se radi o proceni infiltracije jednog ili više rebara van bliskog kontakta sa torakalnim pršljenovima. Sa druge strane superiornost NMRa u odnosu na CT (90%:63%) je izražena kada se radi o tumorima gornje torakalne aperture (Pancoast), gde je moguća zahvaćenost plexus brachialis, arterije subklavije ili tela pršljena(16).

Veće teškoće postoje pri razlikovanju T3 od T4 tumora, jer nije uvek moguće razlikovati samo zahvatanje medijastinalne pleure ili perikarda od prave invazije medijastinuma. U nejasnim slučajevima od koristi može biti NMR, ali ni ona nije uvek potpuno pouzdana metoda u smislu razlikovanja adherencije tumora uz određenje strukture od njihove invazije. Nije utvrđena značajna razlika u senzitivnosti i specifičnosti procene invazije medijastinuma između CT-a grudnog koša i NMR (senzitivnost 63%:56%, specifičnost 84%:80%). Ipak NMR je nešto precizniji u otkrivanju invazije miokarda ili propagacije tumora u levu pretkomoru preko plućnih vena.

Kontakt tumora sa susednim medijastinalnim strukturama ne znači i njihovu zahvaćenost. Dokazano je da je pouzdanost CT-a u pogledu zahvaćenosti krvnih sudova značajno veća ukoliko se kao kriterijum prihvati kontakt tumora sa zidom krvnog suda >180 stepeni, nego kad je kriterijum kontakt > 90 stepeni(17). Lokalizovana zahvaćenog medijastinalnog masnog tkiva ne znači da je tumor iresektabilan(18). Tumor je verovatno resektabilan ako CT pokazuje:

- < 3 cm kontakta tumora sa medijastinumom
- <90 stepeni kontakta sa aortom
- vidljiv sloj perikardnog masnog tkiva između tumora i medijastinalnih organa

Specifičnost skenera grudnog koša pri ovoj vrsti procene je 76-80%(19).

Iako se pomoću CT-a grudnog koša najčešće pouzdano utvrđuje postojanje zahvaćenosti velikog krvnog suda, traheje ili zida grudnog koša tumorom, dešava se da se ovaj nalaz značajno razlikuje od intraoperativnog. Zbog toga se definitivna odluka o vrsti resekcije donosi tokom operacije, na osnovu lokalnog nalaza, uzimajući u obzir bronhoskopski aspekt (20).

Bronhoskopski nalaz od značaja pri proceni T komponente u skladu je sa TNM klasifikacijom tumora. Tumor se svrstava u kategoriju T3 ukoliko endoskopski aspekt potvrdi propagaciju malignog procesa na udaljenosti manjoj od 2 cm od centralne karine. Ukoliko postoje znaci infiltracije centralne karine ili traheje, tumor je T4 kategorije.

Nalaz na sluznici bronha je takođe od značaja pri ovoj proceni. Edem, lividna boja, smanjen sjaj, hiperemija, vulnerabilnost sluznice ukazuju da taj deo sluznice nije zdrav, i to se mora uzeti u obzir u proceni T komponente pre operacije, jer postoji velika verovatnoća da je taj deo sluznice tumorski izmenjen. Primenom fluorescentne bronhoskopije moguće je otkriti zone zahvaćene sluznice čak i ukoliko je endoskopski nalaz normalan.

Kod propagacije tumora proksimalno od potencijalne linije preseka glavnog bronha, ili čak same karine traheje, bronhološki nalaz treba uvek analizirati u korelaciji sa skenerom visoke rezolucije (HRCT). Samo u slučaju da bolesnik može da izdrži sliv pneumonektomiju, može se planirati torakotomija.

Prisustvo indirektnih znakova tumorskog procesa, ektramuralne kompresije na zid traheje, bronha, centralne ili lobarne karine, zahteva punkcionu biopsiju iglom u tom predelu. Pozitivan nalaz biopsije na nivou traheje ili centralne karine ukazuje da se radi o tumorima T4 kategorije ili metastazama u medijastinalnim nodusima.

Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS) je od značaja u razlikovanju T3 od T4 tumora. Zahvaljujući ovoj metodi, u pojedinim centrima je značajno povećan procenat resektabilnosti, čak i u grupi bolesnika koji su na osnovu skenera grudnog koša označeni kao T4 tumori.

1.7. Procena N komponente

Ova vrsta procene vrši se najčešće na osnovu CT grudnog koša i medijastinoskopije. Poslednjih godina pozitron emisiona tomografija (PET) značajno je poboljšala kvalitet ove procene.

I pored stalnog usavršavanja tehnike i poboljšanja rezolucije kompjuterizovane tomografije, vrednost ove metode u proceni stanja medijastinuma, nije se značajno povećala tokom poslednjih godina(21).

Senzitivnost skenera grudnog koša kreće se u rasponu od 41-95%, specifičnost 25-99%, pouzdanost 53-99%, pozitivna prediktivna vrednost varira od 14-95%, a negativna od 79-96%. Ovako velike varijacije uglavnom su posledica različitih metoda merenja limfnih nodusa. Sada postoji konsenzus da kraća osovina limfnog nodusa pouzdanije odražava njenu veličinu, tako da se nodusi sa kraćom osovinom tj. većom od 10 mm mogu smatrati izmenjenim.

Limfni nodusi mogu biti uvećani usled reaktivne hiperplazije bilo na prisustvo tumora, bilo kao odgovor na nespecifičnu ili specifičnu infekciju. Takođe, jedan od problema može biti i postojanje mikrometastaza u limfnim nodusima koji nisu uvećani, naročito kod bolesnika sa adenokarcinomom ili nediferentovanim karcinomom. Prema objavljenim rezultatima, mikrometastaze bez uvećanih limfnih nodusa postoje u 8-60% bolesnika sa N2 lezijama(22).

Danas postoji konsenzus da se limfni nodusi koji su na skeneru uvećani, ne mogu smatrati pozitivnim bez histološke potvrde bilo medijastinoskopijom, bilo transbronhijalnom iglenom biopsijom (pod ultrazvukom ili bez njega). Kako je Watanabe pokazao da većina bolesnika sa perifernim karcinomom i N2 lezijama na više nivoa ima adenokarcinom, danas više nije opravdan ranije prihvaćen stav da uvećani limfni nodusi na skeneru ne zahtevaju biopsiju (23). To se može prihvatiti samo u slučaju T1N0M0 skvamocelularnog karcinoma.

Utvrđeno je da je u pogledu procene stanja medijastinalnih limfnih nodusa PET pouzdaniji od skenera. Senzitivnost PET skena je 84% (24). Pozitivna i negativna prediktivna vrednost PET skena su 79% i 93%.

Ograničena rezolucija PET skena zahteva korelaciju sa skenerom u cilju adekvatne procene proširenosti maligne bolesti. Zbog toga je sve više u upotrebi integrisani PET-CT skener, koji prema dosadašnjim podacima daje bolje rezultate od obe tehnike primenjene pojedinačno.

Na osnovu pretpostavke da bi zahvaćenost limfnih nodusa medijastinuma mogla da onemogući uspešnu operaciju karcinoma pluća, najčešću indikaciju za medijastinoskopijom predstavlja upravo procena stanja medijastinalnih limfnih nodusa kod obolelih od karcinoma pluća. Pre uvođenja PET skena u kliničku praksu, medijastinoskopija je u mnogim centrima rađena skoro kod svih bolesnika, jer je dokazano da i mali nodusi na skeneru grudnog koša mogu imati metastaze(25). Pozitivan nalaz medijastinalnih limfnih nodusa na skeneru grudnog koša (>1cm) i PET skenu, zahtevaju histopatološku potvrdu, tj. medijastinoskopiju (senzitivnost 90%, specifičnost 100%). Transbronhijalna iglena biopsija sa ili bez ultrazvuka, kao i transezofagealna biopsija nodusa zadnjeg medijastinuma, predstavljaju alternativne postupke medijastinoskopiji, ali im je senzitivnost i negativna prediktivna vrednost znatno manja u odnosu na medijastinoskopiju. Zbog visoke negativne prediktivne vrednosti PET skena (oko 93% obolelih od NSCLC), medijastinoskopija nije potrebna kad se radi o perifernim tumorima bez patološki uvećanih limfnih nodusa medijastinuma na CT-u i PET skenu (26).

Apsolutne kontraindikacije za cervikalnu medijastinoskopiju su nemogućnost primene opšte anestezije iz bilo kog razloga, ekstremna kifoza i stanje nakon laringektomije sa traheostomom. Medijastinoskopija je tehnički teža kod pacijenata sa sindromom gornje šuplje vene, posle sternotomije i u prisustvu strume. Medijastinoskopijom je moguće učiniti biopsiju sledećih grupa limfnih nodusa prema Mountain-Dresler-ovoj modifikaciji (1997) : 2R, 2L, 4R, 4L, 7 (gornji i donji, desni i levi paratrahealni i subkarinalni nodusi).

Hirurška procedura nazvana TEMLA (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy), opisana od strane Zielinskog i saradnika, predstavlja metodu kojom je moguće učiniti biopsiju svih grupa medijastinalnih limfnih nodusa sem nodusa iz predela plućnog ligamenta. Navedena procedura predstavlja kombinaciju standardne medijastinoskopije i obostrane disekcije vrata i prema objavljenim podacima, ovom procedurom se postiže najpouzdanija procena stanja medijastinalnih limfnih nodusa, pa

je samim tim preživljavanje operisanih kod kojih je preoperativno učinjena TEMLA (nezavisno od stadijuma bolesti), duže nego kod bolesnika kod kojih je preoperativna procena stanja medijastinalnih nodusa učinjena na drugi način(27). Nedostatak ove metode je trajanje intervencije preko oko 90 minuta, kao i dosta zahtevna operativna tehnika.

Ukoliko je ex tempore nalaz medijastinoskopske biopsije negativan, moguće je odmah nastaviti sa torakotomijom, ili u slučaju pozitivnog nalaza odlučiti se za alternativne vidove lečenja (neoadjuvantna ili definitivna hemioterapija, zračna terapija).

1.8. Hirurško lečenje karcinoma pluća

Operacija se retko primenjuje kao jedini način lečenja. Hirurškoj resekciji se sve češće pristupa posle indukciono terapije (preoperativna hemoterapija i/ili radioterapija) a lečenje posle operacije se nastavi adjuvantnom terapijom (hemoterapija i/ili radioterapija)(28-32).

Vrsta i obim hirurške resekcije se planira na osnovu opšteg stanja bolesnika, faktora rizika i histološkog tipa tumora. Operacija se planira na osnovu procene lokalne anatomske proširenosti tumora. Hirurška procena obuhvata:

- Anatomsku lokalizaciju neoplazme,
- Lokalni invazivni rast tumora i
- Sposobnost bolesnika da podnese različite modalitete antitumorskog lečenja.

Hirurg procenjuje da li je moguće izvršiti resekciju standardnim hirurškim procedurama, kao što su lobektomija ili pneumonektomija i da li planiranu resekciju bolesnik može tolerisati(33-43).

1.9. Stavovi u hiruškome lečenju karcinoma pluća

Savremeni stavovi u lečenju karcinoma pluća su usmereni na:

- Povećanje broja bolesnika kod kojih se može primeniti radikalna resekcija,
- Poboljšanje lokalne kontrole tumora i
- Smanjenje mogućnosti pojave udaljenih metastaza.

Glavni preduslov za uspešno lečenje karcinoma pluća je da se obezbedi početna lokalna kontrola bolesti. Uspešno operativno lečenje može se ostvariti radikalnom resekcijom primarnog tumorskog kompleksa. Resekciju je potrebno izvršiti u nivou zdravih ivica pluća, krvnih sudova, bronha i limfnih čvorova, ali pravu potvrdu radikalnosti može pružiti samo definitivni patohistološki izveštaj. Posebno je značajno utvrditi ili isključiti prisustvo mikrometastaza u regionalnim i/ili medijastinalnim limfnim čvorovima (kod malih plućnih lezija označenih kao T1 invazija karcinoma u medijastinalne limfne čvorove postoji kod čak 21% slučajeva)(44-49). Zato je neophodno uraditi sistematsku ili selektivnu medijastinalnu limfadenektomiju, bez obzira na makroskopski izgled i veličinu limfnih nodusa(50).

Hiruškom lečenju se pristupa posle određivanja kliničkog stadijuma bolesti tj. preoperativnog stejdžinga. Hiruško lečenje je prihvatljivo za jednu četvrtinu od ukupnog broja novootkrivenih bolesnika sa karcinomom pluća(51,52).

Hiruško lečenje se indikuje:

- Kod bolesnika koji su klasifikovani u stadijume I i II,
- Kod jednog broja bolesnika sa oboljenjem u stadijumu IIIA,
- U retkim izuzecima hirurška resekcija može se indikovati kod bolesnika u stadijumu IIIB ili IV.

Izbor hirurške resekcije, kao početne metode lečenja karcinoma, determinišu:

- Klinički stadijum tumora,
- Procena hirurškog stadijuma u toku torakotomije i
- Funkcionalni status bolesnika.

Hirurško lečenje je opravdano u I i II stadijumu, jer je radikalnom operacijom moguće ostvariti dobru prognozu(51,52).U stadijumu IA ne mora se primenjivati dopunska terapija. Međutim, diferencijacija metastaza u limfnim čvorovima hilusa, stadijuma II je moguća samo kada se oni uklone tokom operacije(51).Prognostičke razlike između stadijuma I i stadijuma IIA ukazuju na neophodnost dodatnog lečenja već na nivou stadijuma IIA (indukciona i/ili adjuvantna terapija). Dosadašnja iskustva sa TNM stajdingomsu pokazala da se lokalni recidivi najviše javljaju kod pN1 i pT3 stadijuma. Udaljene metastaze se pojavljuju kod dve trećine pN2 stadijuma (moždane metastaze kod oko 60% slučajeva)(53,54).

Broj bolesnika kod kojih se primenjuje hirurška resekcija karcinoma pluća je povećan primenom preoperativne (indukcione) i postoperativne adjuvantne terapije(52).Međutim, na izbor operativnog lečenja utiču i znanje i sposobnost hirurga, njegovo iskustvo i spremnost da prihvati naučna saznanja u vezi sa karcinomom pluća. Koncept radikalnosti resekcije i mogućnosti lokalne hirurške kontrole bolesti moraju biti poznati svakom hirurgu(55-57).

Hirurški principi u lečenju karcinoma pluća su onkološki principi radikalnosti, a to znači da nije dovoljno učiniti samo resekciju dela pluća u kome se nalazi tumor.

1. Hirurška resekcija karcinoma pluća obuhvata potpuno uklanjanje kompleksa tumora i odgovarajuće intrapulmonalne limfne drenaže. Najčešće vrste resekcija kojima se to može ostvariti su lobektomija i pneumonektomija.
2. Tokom operacije hirurg sprečava intraoperativno rasejavanje karcinoma, izbegava otvaranje kapsule tumora ili metastatskih limfnih čvorova.
3. Resekcije struktura koje su u neposrednom kontaktu zbog sraslina i invazije karcinomom vrše se u bloku, a ne parcijalno.
4. Ivice resekcije se proveravaju intraoperativno *ex tempore* analizom, kada je opravdano. Analiza obuhvata proveru resekcione ivice bronha, krvnih sudova i bilo koje ivice u neposrednom proksimalnom dodiru sa reseciranim tumorom. Dopunska resekcija se vrši kada je to potrebno i moguće.
5. Sve pristupačne limfne noduse medijastinuma potrebno je ukloniti radi patohistološke provere. Hirurg uklanja medijastinalne limfne noduse prema

pravilima medijastinalne disekcije uz odgovarajuću identifikaciju lokalizacije svakog limfnog nodusa, odnosno grupe limfnih nodusa.

1.10. Kontraindikacije za hiruršku resekciju

Kontraindikacije za hiruršku resekciju karcinoma pluća se posmatraju u odnosu na preoperativnu i intraoperativnu procenu resektabilnosti i operabilnosti tumora. Kontraindikacije mogu biti *apsolutne i relativne*.

Apsolutne kontraindikacije znače da se operacija uopšte ne indikuje, jer se resekcija ne može ostvariti zbog lokalne ili udaljene proširenosti karcinoma, odnosno zbog narušenog fiziološkog statusa bolesnika. U savremenim uslovima ne treba isključiti efekte tzv. indukcionehemo i radioterapije kojima je moguće ostvariti tzv. *downstaging*.

Relativne kontraindikacije postoje kod bolesnika koji su dobrog opšteg stanja, a odnose se na slučajeve gde je resekcija lokalno uznapredovalog karcinoma hirurški izvodljiva. Hirurg i kliničar procenjuju da li će hirurška resekcija, uz indukcionu i/ili adjuvantnu terapiju, omogućiti lokalnu i opštu kontrolu bolesti, odnosno da li će se operacijom povećati šanse za bolju prognozu i kvalitetniji život bolesnika.

Preoperativna procena resektabilnosti vrši se u odnosu na:

- Lokalizaciju i proširenost tumora,
- Prisustvo N2 i N3 oboljenja i
- Ekstratorakalne manifestacije metastatske bolesti.

U preoperativnoj proceni hirurška terapija, odnosno resekcija, kontraindikovana je:

- Kod većine bolesnika koji imaju ekstrapulmonalne intratorakalne manifestacije lokalno uznapredovale bolesti i kod svih bolesnika sa metastatskim ekstratorakalnim oboljenjem (osim veoma retkih izuzetaka, kao što je solitarna metastaza u CNS-u). Većina bolesnika sa ekstrapulmonalnim intratorakalnim oboljenjem klasifikuje se u

stadijum IIIB zbog T4 ili ekstrakapsularne forme N2 ili N3 oboljenja. Kod takvih slučajeva operacija je po pravilu kontraindikovana.

- Kada se preoperativno utvrdi direktna maligna infiltracija *n.phrenicusa* ipovratnog laringealnog živca uz masivnu infiltraciju medijastinalnih limfnih čvorova (N2 oboljenje). Intraoperativni nalaz direktno infiltriranog *n.phrenicusa* može se rešiti resekcijom živca i okolnog perikarda.
- Kada sedijagnostikuje maligni pleuralni izliv - T4 oboljenje.
- Kod ekstenzivnih medijastinalnih ipsilateralnih N2 infiltracija ili kontralateralnih medijastinalnih infiltriranih limfnih čvorova, N3 oboljenja. Nalaz metastaza uprednjim paratrahealnim limfnim čvorovima tumači se kao siguran znak kontralateralne diseminacije karcinoma i operacija se ne indikuje. Nalaz infiltriranih medijastinalnih limfnih nodusa je iz biopsije tokom medijastinoskopije.
- Kada karcinom infiltruje glavni bronh na udaljenosti kraćoj od 2 cm u odnosu na karinu traheje (T3) uz ekstenzivnu infiltraciju limfnih nodusa medijastinuma, jer nije moguća radikalna resekcija i sutura bronha. Kod karcinoma koji infiltriraju karinu traheje i zid traheje (T4) uz ekstenzivno infiltrirane medijastinalne limfne čvorove.
- Kod udaljenih ekstratorakalnih metastaza limfogenog ili hematogenog porekla izvan ipsilateralnoghemitoraksa.

U preoperativnoj proceni hirurška terapija i resekcija su relativno kontraindikovana:

- Kod invazije povratnog laringealnog živca, ali samo u slučaju da ne postoji masivno infiltriranje medijastinalnih limfnih čvorova.
- Kod delimičnog infiltriranja tumora u *v.cavu superior* ili torakalne pršljenove (najčešće jedan do dva pršljena) bez infiltriranja medijastinalnih limfnih čvorova. Operacija i resekcija su izvodljive, uključujući i rekonstrukcije, ali prognoza je loša(58).
- Kod veoma retkih slučajeva kada pleuralni izliv nije posledica maligne infiltracije pleure (citološki pregled pleuralne tečnosti negativan). Operacija je moguća kod malog broja bolesnika (oko 5%).

- Kada se na medijastinoskopiji utvrdi da su infiltrovane N2 samo na jednoj poziciji u medijastinumu (4-niske gornje medijastinalne, 5-aortni prozor i 7-subkarinalno). Poželjno je da samo u jednom limfnom čvoru postoji intranodalno infiltrovanje sa očuvanom kapsulom bez znakova okolne fiksacije(59-62).
- Kod manjih i dobro diferentovanih karcinoma lokalizovanih u proksimalnom delu glavnog bronha ili kod infiltrovanja karine traheje i/ili distalnog dela zida traheje pod uslovom da ne postoji infiltrovanje okolnih, medijastinalnih limfnih čvorova. Izvodljiva je trahealna *sleeve* pneumonektomija ili neka od traheobronhoplastičnih operacija(46,52).
- Kod solitarne metastaze u mozgu, kada je to jedina lokalizacija metastaze, ali pod uslovom da je primarni tumor u plućima manjih dimenzija (T1 ili T2) i da ne postoji infiltrovanje medijastinalnih limfnih čvorova (N2 oboljenje).

Procena preoperativne operabilnosti obuhvata sve parametre koji se uobičajeno posmatraju kod svakog bolesnika kod koga se planira operacija. Većina kontraindikacija za operaciju odnosi se na fiziološki status pluća i/ili srca.

1.11. Intraoperativni nalaz i procena resektabilnosti i operabilnosti

Mogućnosti preoperativne procene resektabilnosti karcinoma pluća su brojne. Međutim, dešava se da hirurrg tek na operaciji, eksploracijom, utvrdi da resekcija nije izvodljiva ili opravdana.

Intraoperativni nalaz koji je kontraindikacija za resekciju karcinoma pluća je:

- Kada postoji difuzna karcinoza parijetalne pleure koja nije otkrivena preoperativno. U cilju otkrivanja pleuralne diseminacije karcinoma moguće je, pre torakotomije, učiniti video-asistiranu torakoskopiju. Difuzna karcinoza pleure se sreće kod 2% do 5% bolesnika.
- Kada postoji direktno infiltrovanje okolnih struktura, kao što su jednjak, *v.cava* ili pršljenska tela.

- Prisustvo ekstenzivnih ekstrakapsularnih metastaza u medijastinalnim limfnim čvorovima i njihova čvrsta fiksacija prema okolnim strukturama. Takav nalaz onemogućava potpunu resekciju, a pokušaj intervencije prati pojava rasejavanja tumora.
- Infiltracija tumora u hilusne elemente, kod centralno lokalizovanih tumora, koja onemogućava bezbednu kontrolu vaskularnih elemenata ili zbrinjavanje bronha. U takvim situacijama hirurrg mora dobro proceniti da li ekstenzivnim hirurškim postupcima može bezbedno učiniti kompletnu resekciju tumora.
- Lokalna proširenost tumora u plućni parenhim, koja indikuje veći obim resekcije plućnog parenhima nego što bolesnik može podneti (pneumonektomija umesto lobektomije).
- Intraoperativna citološka potvrda malignog pleuralnog izliva (kod minimalnog izliva koji se ne utvrdi preoperativno). Citološki negativan nalaz ne isključuje resekciju ali u takvim slučajevima prognoza je veoma loša.

Intraoperativni nalaz N2 oboljenja, sam po sebi, ne isključuje potencijalno kompletnu resekciju. To važi posebno za bolesnike kod kojih se medijastinalna infiltracija limfnih čvorova otkrije tek na operaciji (posebno intranodalne mikrometastaze u limfnim čvorovima normalne veličine). Nalaz uvećanih limfnih čvorova sa intrakapsularnim metastazama kod odsustva infiltracije okoline, nije kontraindikacija za resekciju(63-66). Multiple medijastinalne intranodalne metastaze, posebno kod uvećanih limfnih čvorova, mogu biti relativna kontraindikacija za resekciju jer se postavlja pitanje svrsishodnosti operacije. Uobičajeno je da hirurrg učini operaciju kod intraoperativnog nalaza metastaza u pojedinim limfnim čvorovima medijastinuma, posebno kada su oni bez promene veličine. Preoperativni propusti u dijagnostikovanju intranodalnih metastaza nastaju zbog nemogućnosti da se promene otkriju na CT-u, ili zbog toga što metastatski čvorovi nisu dostupni biopsiji prilikom medijastinoskopije ili neke druge metode eksploracije medijastinuma(66-68).

Hirurrg nema pravo da učini pneumonektomiju ili bilo koju drugu ekstenzivnu operaciju samo na osnovu sumnje ili utiska da je neka pridodata lezija maligne prirode.

Eksplorativna torakotomija i nalaz neresektabilnog tumora kod dobre preoperativne dijagnostike i procene proširenosti karcinoma pluća, može se očekivati kod manje od 5% bolesnika.

1.12. Standardne hirurške resekcije kod nemikrocelularnog karcinoma pluća

Hirurška resekcija kod svih tumora pluća, pa i kod karcinoma pluća, zasniva se na principu radikalnosti uklanjanja tumora i maksimalne poštude zdravog, funkcionalnog plućnog parenhima (69-73). Standardne resekcione metode kod karcinoma pluća su:

- Lobektomija i *sleeve* lobektomija,
- Pneumonektomija i proširena pneumonektomija,
- Bilobektomija – gornja (gornji desni i srednji režanj) i donja (donji desni i srednji režanj),
- Resekcije manjeg obima koje se primenjuju u posebnim indikacijama - segmentektomija, klinasta resekcija ili lokalna ekscizija tumora,
- Standardne resekcije proširene *en bloc* resekcijom zida grudnog koša (najčešće lobektomija i ređe pneumonektomija), dijafragme, perikarda, leve pretkomore ili delova kičmenih pršljenova. Moguća je i primena neke od standardnih resekcija, istovremeno sa angioplastikom *v.cave superior* ili plućne arterije,
- Traheobronhoplastične operacije (standardne resekcije pluća i implantacija delova bronhijalnog stabla u traheju). Takve operacije se primenjuju veoma retko (74-77).

Kada se uradi dobra preoperativna procena među standardnim operacijama najčešće se vrši lobektomija (od 66% do 68%), pneumonektomija (od 26% do 28%), a manje operacije (od 4% do 8%) (77-79).

1.13. Lobektomija

Standardna lobektomija se smatra idealnom resekcijom za lokalizovani nemikrocelularni karcinom. Operacijom se uklanja tumor sa pripadajućom limfnom drenažom, a uzekstenzivnu limfadenektomiju medijastinalnih limfnih čvorova u velikom procentu se ostvaruje radikalnost operativnog zahvata. Lobektomijom se štedi znatan deo zdravogfunkcionalnog plućnog parenhima preostalog pluća sa ipsilateralne strane. Resekcija plućnog reznja se bolje toleriše nego pneumonektomija. Postoperativni mortalitet je oko 3%. Kod osoba starijih od 70 godina postoperativni mortalitet posle lobektomije je viši u odnosu na mlađe bolesnike, ali je još uvek niži od mortaliteta posle pneumonektomije u istom životnom dobu(79-86).

Lobektomija je prognostički manje uspešna u slučaju metastatske bolesti u limfnim čvorovima hilusa i medijastinuma (N1 i N2). Prognoza je najpovoljnija kada je primarni tumor u gornjem desnom plućnom reznju, manje je povoljna kod lezija u levom gornjem reznju, a najnepovoljnija je kod lokalizacije primarne neoplazme u preostala tri plućna reznja (objašnjenje za najnepovoljniju prognozu je u limfnoj drenaži iz srednjeg i donjih reznjeva i mogućnostima limfogene diseminacije karcinoma kontralateralno preko subkarinalnih čvorova)(87-89).

Bilobektomija se može smatrati modifikacijom standardne lobektomije, a indikuje se kada postoji invazija tumora kroz incizuru ili incizura nedostaje, kod endobronhijalne lokalizacije tumora u intermedijarnom bronhu, makroskopskih znakova ekstenzivne ekstrakapsularne metastatske infiltracije limfnih čvorova oko bronha za srednji režanj ili peribronhijalne infiltracije tumorom.

Sliv lobektomija je modifikacija standardne lobektomije, a primenjuje se kada standardnu lobektomiju nije moguće učiniti zbog proksimalne lokalizacije ili propagacije tumora (najčešće u predelu otvora lobarnog bronha)(90). Prednost takve resekcije u odnosu na pneumonektomiju je u mogućnosti da se sačuva znatan deo zdravog, funkcionalnog plućnog parenhima. Kod karcinoma pluća najčešće se primenjuje desna gornja *sleeve* lobektomija, a nešto ređe, leva gornja sliv lobektomija. Druge vrste sliv lobektomije se kod karcinoma pluća primenjuju veoma retko.

Slivlobektomija se može kombinovati sa angioplastičnim procedurama (uglavnom resekcija i anastomoza plućne arterije), ali je prognoza nepovoljnija nego kada se učini standardna sliv resekcija (89,90).

Sliv lobektomija zbog karcinoma pluća može se primeniti kod oko 5% operisanih (91,92).

Rezultati primene sliv lobektomije su prihvatljivi i uporedivi sa rezultatima koji se ostvaruju standardnom lobektomijom (92-95). Pojavu lokalnog recidiva posle *sleeve* lobektomije (od 17% do 23% operisanih) treba posmatrati u odnosu na kriterijume prilikom indikacija za takvu resekciju. Kod pojave lokalnog recidiva moguće je dovršiti pneumonektomiju(93-95).

1.14. Pneumonektomija

Standardna pneumonektomija se primenjuje kada nije moguće ostvariti resekciju manjom operacijom. Najčešće se indikuje zbog lokalne proširenosti karcinoma u nivou hilusa i kod pojave metastaza u limfnim čvorovima hilusa i medijastinuma (96-105).

Pneumonektomija je praćena većom stopom postoperativnog morbiditeta i mortaliteta nego lobektomija, naročito kod bolesnika starijih od 70 godina. Mortalitet posle standardne pneumonektomije je između 6% i 11%, a kod bolesnika iznad 70 godina života, dostiže 15%. Kasne komplikacije pneumonektomije su razvoj plućne hipertenzije i ventilatorna slabost, što predstavlja poseban problem kod starijih bolesnika.

Proširena pneumonektomija je ustvari standardna pneumonektomija koja može biti modifikovana u zavisnosti od preoperativnog i intraoperativnog nalaza(106-110).

U hirurškoj praksi se primenjuju:

- Pneumonektomija sa intraperikardijalnim podvezivanjem plućnih krvnih sudova. Takva resekcija može biti kombinovana sa parcijalnom resekcijom perikarda i/ili parcijalnom resekcijom pretkomore, a veoma retko i sa parcijalnom resekcijom *v.cave superior*,

- Supra-aortna pneumonektomija na levoj strani kod proksimalne lokalizacije karcinoma u levom glavnom bronhu,
- Trahealna *sleeve* pneumonektomija.

Proširene pneumonektomije su veoma ekstenzivne operacije. Njih prati visoka stopa postoperativnog mortaliteta (uglavnom zbog srčanih aritmija) koja se kreće od 20% do 25%, mada ima autora koji navode stopu mortaliteta od samo 10% (109,110).

1.15. Ostale vrste resekcija kod karcinoma pluća

Segmentektomija i manje vrste resekcija, kao i resekcije u bloku se primenjuju retko. Resekcije pluća i zida grudnog koša i resekcije zbog tumora gornjeg sulkusa – spadaju u posebnu hirurško-onkološku problematiku.

1.16. Preporuke za terapiju nesitnoćelijskog karcinoma pluća (I- III A) stadijum

Hirurška resekcija rezervisana je za rane stadijume I i II NSCLC, ukoliko su zadovoljeni uslovi resektabilnosti i operabilnosti, kao jedini vid lečenja ili deo multimodalnog pristupa, sa adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletne resekcije NSCLC dokazano je da adjuvantna hemioterapija (HT) poboljšava preživljavanje u ranim stadijumima bolesti. U III stadijumu tj u lokalno uznapredovaloj bolesti torakohirurško lečenje se ređe primenjuje, posebno ne kao prvi pristup. Osnovni terapijski princip kod uznapredovalog stadijuma bolesti je multimodalni pristup. Posebno je važan pravilan odabir terapije u velikom nehomogenoj grupi bolesnika u III stadijumu. Hirurgija se veoma retko primenjuje kod bolesnika u IV stadijumu, samo u posebnim situacijama kada je moguće operisati primarni NSCLC najčešće nakon operacije solitarnog metastatskog nodusa u CNS u ili nadbubrežnim žlezdama.

U stadijumima I i II NSCLC hirurško lečenje je indikovano kao prvi terapijski izbor. Radikalna radioterapija (RT) se sprovodi kao primarni vid lečenja u resektabilnom NSCLC kada je bolesnik u dobrom opštem stanju, a nije moguće torakohirurško lečenje zbog komorbiditeta, ili odbija ovaj vid lečenja.

Na osnovu rezultata dosadašnjih ispitivanja nema indikacija za rutinsku primenu adjuvantne hemoterapije nakon kompletne resekcije u I stadijumu NSCLC (IA i IB). Terapijska opcija za bolesnike I A stadijuma sa pozitivnim resekcionim rubom obuhvata i reresekciju (što je poželjno), hemioradioterapiju ili radioterapiju. Takođe, adjuvantna hemoterapija u I stadijumu je indikovana u posebnim situacijama, kao što su: slabo diferentovani tumor, tumor veći od 4 cm, vaskularna invazija, zahvaćenost visceralne pleure, wedge (klinasta resekcija), minimalne margine i nepoznat nodalni status (Nx).

U II stadijumu kompletno reseciranog NSCLC indikovana je primena adjuvantne hemioterapije. Adjuvantna hemoterapija u ovom stadijumu dokazano poboljšava ukupno preživljavanje, što je potvrđeno kroz nekoliko meta analiza (LACE, ANITA, NCIC-CTG JBR 10) (111,112,113). Adjuvantna radioterapija (RT) nije indikovana nakon kompletne resekcije u II stadijumu. PORT meta analiza je pokazala jasno nepovoljan efekat RT na ukupno preživljavanje.

Kod tumora T3N0 (zahvaćenost torakalnog zida) postoperativna zračna terapija takođe ne dovodi do značajnog poboljšanja ukupnog preživljavanja nakon kompletne resekcije (114). Postoje indikacije za primenu postoperativne zračne terapije u slučaju inkompletne resekcije T3 tumora sa zahvatanjem torakalnog zida.

Adjuvantna zračna terapija nakon kompletne resekcije T3N0 stadijuma sa zahvatanjem medijastinuma nije do sada posebno analizirana kroz dovoljno studija.

Kod bolesnika u II stadijumu NSCLC T1ab-T2abN1 i T3N0 sa negativnim resekcionim rubom preporučuje se adjuvantna hemoterapija, ali ukoliko postoje negativni faktori (neadekvatna disekcija medijastinalnih limfnih nodusa, multipli pozitivni hilarni čvorovi i margine blizu tumora, ekstrakapsularno širenje, preporuka je primena hemioradioterapije, a potom hemioterapije. Ako je kod tumora T1ab-T2abN1 ili T3N0 resekcionim rubom pozitivan, primenjuje se dodatna resekcija i HT ili hemioradioterapija, a potom HT.

Dakle, prema preporukama:

1. Hirurško lečenje karcinoma pluća NSCLC je indikovano kao prvi terapijski pristup u I i II stadijumu, pod uslovom da su zadovoljeni kriterijumi resektabilnosti i operabilnosti,
2. Adjuvantna HT je indikovana kod kompletno reseciranog NSCLC u II stadijumu,

3. Postoperativna RT se ne preporučuje kod radikalne resekcije u I i II stadijumu,
4. Radikalna RT se sprovodi kao osnovni vid lečenja u I i II stadijumu, resektabilnog NSCLC kada zbog komorbiditeta hirurško lečenje nije moguće, ili ga bolesnik odbija.

Stadijum III lokalno uznapredovalog NSCLC čini velika heterogena grupa bolesnika i deli se na III A i III B stadijum. IIIA stadijumu pripadaju bolesnici sa tumorom u jednom plućnom krilu, bez (T3N1) ili sa zahvatanjem okolnih struktura (T4N0 i T4N1), ali i bolesnici sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih žlezda (T1-3N2). U IIIB stadijumu su bolesnici kod kojih tumor zahvata i okolne strukture i ipsilateralne medijastinalne limfne žlezde (T4N2) i bolesnici sa zahvatanjem kontralateralnih limfnih žlezda (T1-4,N3). Mnogi aspekti terapije u III stadijumu NSCLC i dalje su kontroverzni. Za većinu bolesnika primenjuje se multimodalitetni pristup, mada nijedna od terapijskih opcija pojedinačno ili u kombinaciji, ne dovodi do zadovoljavajućeg efekta, tj.izlečenja. Kod bolesnika u III A stadijumu sva tri terapijska modaliteta (hirurgija, HT i RT) mogu biti korišćeni. Najvažniji faktor koji utiče na način lečenja i prognozu bolesnika u III A stadijumu jeste zahvaćenost medijastinalnih limfnih žlezda (N2). Bolesnici sa N2 žlezdama nalaze se na granici između bolesnika koji su resektabilni (I i II stadijum) i potpuno neresektabilnih bolesnika (IIIB), te su najkompleksnija grupa bolesnika u terapijskom smislu. Petogodišnje preživljavanje operisanih bolesnika u III A stadijumu bez adjuvantne terapije ne prelazi 15%. Iz tog razloga, adjuvantna terapija jeste neizostavni deo multimodalitetnog pristupa lečenju III A stadijuma NSCLC. Kao i kod reseciranih NSCLC II stadijuma, i kod operisanih bolesnika u III A stadijumu najčešće se primenjuje adjuvantna hemioterapija na bazi platinskog dubleta. Postoperativna RT u III A stadijumu ne dovodi do boljeg ukupnog preživljavanja, iako je kroz studije dokazano da lokalni recidiv kao prvo mesto relapsa bolesti nastaje kod 20% operisanih bolesnika bez adjuvantne terapije, a u odnosu na 1% lokalnih recidiva u grupi sa postoperativnom RT. Prema preporukama, postoperativna RT primenjuje se u: pN2 stadijumu, kao i kod rezidualne mikroskopske bolesti na resekcionim marginama, kod bolesnika u dobrom opštem stanju i sa očuvanom plućnom funkcijom.

Kod operisanih bolesnika u III A N0-1 stadijumu ukoliko je resekcioni rub negativan, primenjuje se HT. Ukoliko je pozitivan, primenjuje se kombinacija RT+HT, potom nastaviti sa HT, ili učiniti reresekciju i potom primeniti adjuvantnu HT.

Kod bolesnika sa karcinomom gornjeg plućnog sulkusa (Pancoast) (T4N0-1) ukoliko se tumor prevede nakon neoadjuvantne terapije u resektabilni, indikovana je hirurška resekcija, a potom adjuvantna HT. Ukoliko lezija ostane inoperabilna, sledi RT, a nakon nje i HT.

Najveći broj bolesnika u III A stadijumu ima pozitivne N2 medijastinalne žlezde (T1-3N2), te terapijske opcije zavise pre svega od patohistološke analize istih. Većina bolesnika ovog stadijuma leči se multimodalnim pristupom. Ukoliko su radiografski verifikovane N2 žlezde i patohistološki negativne, u smislu maligne infiltracije, razmatranje operabilnosti zavisi od procene T faktora. Dodatno razmatranje resektabilnosti se vrši za vreme same operacije. Za bolesnike sa resektabilnim tumorima, tokom operacije je indikovana disekcija medijastinalnih limfnih nodusa. Bolesnici u III A N2 stadijumu se dele na tri grupe: IIIA 1,2 i 3 u zavisnosti od načina potvrde N2 žlezda.

Kod III A1- N2 žlezde su utvrđene tek na operativnom materijalu, prethodno negativne, kod III A2- N2 žlezde su potvrđene ex tempore, a kod III A3- N2 žlezde su i pre operacije potvrđene.

Kod bolesnika u III A 1-2 N2 grupi lečenje podrazumeva operaciju, a potom ukoliko je pozitivan resekcioni rub i konkurentnom hemioradioterapijom, a potom HT. Radioterapiju treba započeti što ranije jer je lokalni recidiv u ovoj grupi najčešći (T1-3N2) (115). U slučaju negativnog resekcionog ruba primenjuje se adjuvantna HT i potom RT, ili obrnutim redosledom.

U svim smernicama za adjuvantnu hemoterapiju za NSCLC nalaze se platinski dubleti – cisplatin sa vinorelbinom, vinblastinom, etopozidom, ili cisplatin sa gemcitabinom, pemetreksedom ili docetakselom (116,117,118). U slučaju nepodnošenja cisplatina, kao i kod starijih osoba primenjuje se karboplatin sa pemetreksedom ili paklitakselom (117).

U IIIA3 stadijumu gde se patohistološki dokažu N2 žlezde preoperativno, petogodišnje preživljavanje ni uz adjuvantnu terapiju ne dostiže 10%. Ni hirurško lečenje ovih bolesnika ne produžava preživljavanje. Kod ovako neresektabilnih bolesnika način lečenja može biti konkurentna hemioradioterapija u slučaju da nema diseminacije

bolesti, dok kod bolesnika sa T1-3N2 je indukciona (neoadjuvantna) HT sa ili bez RT (119).

Ukoliko se kod bolesnika sa T1-3N2 bolešću nakon primene neoadjuvantne HT bolest prevede u resektabilnu, indikovano je hirurško lečenje, sa ili bez postoperativne hemioterapije. Postoperativna RT treba da bude primenjena ukoliko se nije primenjivala preoperativno. Ako bolest i nakon neoadjuvantne HT napreduje, primenjuje se RT lokalno, sa ili bez HT ili se primenjuje sistemska hemioterapija.

Neoadjuvantna hemio ili radioterapija je terapija koja se primenjuje pre operacije. Cilj primene neoadjuvantne terapije je poboljšanje preživljavanja prevođenjem (downstaging) u niži stadijum bolesti dejstvom na tumorsku masu i medijastinum. Nema dokaza da neoadjuvantna HT u stadijumu III A N0-1 produžava preživljavanje, te se u stadijumima od I do III A N0-1 NSCLC ona i ne preporučuje. Sa primenom neoadjuvantne HT u stadijumu III A N2 od 40-60% bolesnika se može prevesti u niži stadijum bolesti, a kompletan odgovor je moguć u 5-10% bolesnika. Istovremena primena neoadjuvantne HT i RT poboljšava downstaging, ali i morbiditet i mortalitet. Komplikansa neoadjuvantne terapije je bolja nego adjuvantne i primi je 70% bolesnika. Za stadijum III A N2 meta analize nisu pokazale razliku u preživljavanju kada je reč o primeni neoadjuvantne ili adjuvantne hemioterapije (120). Sa hirurškog stanovišta, resekcija je moguća samo nakon jasne regresije i na nivou tumora i na nivou medijastinuma. Što se tiče odluke o obimu resekcije nakon neoadjuvantne HT, opravdano je uraditi najmanji mogući obim resekcije ukoliko ex tempore nalaz potvrdi zdrave resekcione rubove. Ostaje pitanje, da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima T3N2 u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja bolje primeniti neoadjuvantnu terapiju i operaciju, ili samo hemio/ radioterapiju. Na osnovu skoro završenih studija došlo se do preporuka za hirurško lečenje bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 žlezdama (121):

1. Kod bolesnika kod kojih je torakotomijom neočekivano utvrđeno postojanje N2 žlezda, ali samo ako je moguća kompletna resekcija; lečenje se dopunjuje adjuvantnom HT, a ako je moguće, i RT
2. Kod bolesnika kod kojih je indukciona terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma, i to samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućnosti lobektomija

Ukratko, preporuke su sledeće:

1. Operacija je indikovana u slučajevima cIII A stadijuma:
 - cT3N0-1M, gde se T odnosi na invaziju torakalnog zida, dijafragme, medijastinalnih struktura, satelitskih lezija u istom lobusu ili je reč o potencijalno resektabilnom tumoru gornjeg sulkusa (Pancoast),
 - c T4N0-1M0, gde se T odnosi na invaziju resektabilnih struktura medijastinuma, kičme ili u susednom plućnom režnju,
2. Kod bolesnika sa slučajnim nalazom N2 žlezda na operaciji (IIIA 2) ako je izvodljiva kompletna resekcija, preporučuje se planirana operacija sa medijastinalnom limfadenektomijom,
3. Postoperativno je indikovana adjuvantna hemioterapija na bazi platine, potom eventualno RT,
4. Kod bolesnika sa preoperativno utvrđenim N2 žlezdama(IIIA 3) preporučuje se kombinacije HT na bazi platine i RT,
5. Kod bolesnika kod kojih je neoadjuvantna terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma, preporučuje se hirurško lečenje, ali samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućnosti lobektomija,
6. Solitarna lezija u kontralateralnom pluću smatra se drugim primarnim tumorom i tretira se sa kurativnim ciljem tj. i hirurški, ukoliko su oba tumora potencijalno kurabilna(122).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja usmereni na prognostičke parametre bolesnika operisanih od nesitnoćelijskog karcinoma u stadijumima I-IIIa su da se:

1. Sagleda prognostički značaj faktora rizika za hirurško lečenje, kao što su hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), prethodna kardiološka stanja i oboljenja (infarkt miokarda, različite procedure revaskularizacije srca), životno doba preko 70 godina, kao i prethodne operacije na plućima,
2. Utvrde razlike u prognostičkom značaju pojedinih činilaca u prethodnoj i novoj TNM klasifikaciji bolesti iz 2009 godine (koja je doneta na osnovu multicentrične studije na > 20. 000 operisanih),
3. Ispita značaj primene preoperativne hemioterapije na preživljavanje operisanih u odnosu na pacijente sa istim kliničkim stadijumom kod kojih ova terapija nije primenjena.

3. MATERIJAL I METODE

Za studiju usmerenu na analizu prognostičkih parametara operisanih od nesitnoćelijskog karcinoma pluća od I-IIIa stadijuma su odabrani pacijenti kod kojih je definitivno potvrđena patohistološka dijagnoza u reseciranom uzorku pluća i kod kojih je obavljena patohistološka ekspertiza svih hirurški ekstirpiranih limfnih nodusa pluća i medijastinuma. Kod svih bolesnika je celokupan dijagnostički i terapijski postupak obavljen u Klinici za grudnu hirurgiju i Klinici za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije. Kontrole operisanih i primena neo/adjuvantne hemioterapije su obavljene u dnevnoj bolnici Klinike za pulmologiju. Testiranje plućne funkcije je obavljeno u poliklinici KCS na odeljenju za funkcionalna plućna ispitivanja. Zračna terapija u adjuvantnom režimu je obavljena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, ili u nadležnom regionalnom zdravstvenom centru.

Predložena studija je prospektivna kohortna, kojom će biti obuhvaćeno 250 pacijenata operisanih u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije zbog primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u periodu 2005-2014.godine, i zasniva se na podacima dobijenim iz istorija bolesti Klinike za grudnu hirurgiju, Klinike za pulmologiju, iz protokola odeljenja za patologiju Klinike za pulmologiju i grudnu hirurgiju, operativnog i anesteziološkog protokola Klinike za grudnu hirurgiju, protokola Konzilijuma za maligne bolesti pluća i iz protokola pacijenata Dnevne bolnice Klinike za pulmologiju.

Ulazni kriterijumi za studiju:

- kompletna resekcija, tj. zdrav resekcionni rub na nivou bronha, krvnih sudova i susednih struktura ukoliko je urađena proširena resekcija,
- postoperativno procenjen stadijum I-IIIa,
- postojanje kompletnih podataka o načinu postavljanja dijagnoze i preoperativne procene stadijuma bolesti (skener grudnog koša, primenjena invazivna dijagnostika-bronhoskopija, perkutana-transtorakalna iglena biopsija, medijastinoskopija, eho abdomena, scintigrafija skeleta, PET, magnetna rezonanca),

- postojanje kompletnih podataka o proceni funkcionalnog statusa i ukupnog kardiorespiratornog rizika (spirometrija, gasne analize, difuzija, određivanje potrošnje kiseonika u naporu),
- postojanje kompletnih podataka o postoperativnom toku, vrsti eventualnih postoperativnih komplikacija i načinu njihovog rešavanja,
- postojanje originalnog izveštaja o patohistološkom pregledu operativnog materijala uključujući tip, stepen diferentovanosti tumora, invaziju krvnih i limfnih sudova, zahvaćenosti pojedinih grupa limfnih nodusa,
- postojanje preciznog podatka o ishodu lečenja u momentu poslednjeg kontakta sa pacijentom (živ bez relapsa, relaps bolesti, umro).

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije:

- inkompletna resekcija,
- nepotpuni podaci o patohistološkom nalazu operativnog materijala,
- ukoliko se posle operacije utvrdi da je proširenost bolesti u momentu operacije bila u stadijumu višem od predviđenog ulaznim kriterijumima, a što nije sagledano preoperativnom procenom stadijuma,
- nepotpuni podaci o ishodu lečenja tokom postoperativnog praćenja.

3.1. Statistička obrada podataka

Elektronska baza podataka na osnovu koje će se vršiti statistička analiza će obuhvati podatke koji se odnose na:

- osnovne karakteristike pacijenta (pol, uzrast, pušačke navike, osnovne laboratorijske analize, disajna funkcija, komorbiditet;
- primarni tumor (simptomatologija, rendgenski aspekt, bronhoskopski aspekt, PH nalaz operativnog materijala sa elementima koje koristi **International Association for Study of Lung Cancer – IASLC**;

- lečenje sa detaljnim podacima o vrsti operacije (lobektomija, sliv lobektomija, bilobektomija, pneumonektomija (standardna ili intraperikardna), resekcija pluća sa zidom grudnog koša);
- primenu adjuvantne/neoadjuvantna terapije, tj. broj ciklusa hemioterapije i vremenski interval primene pre i posle operacije;
- ishod lečenja (živ bez relapsa, živ sa relapsom, umro; uzrok smrti);
- postoperativne komplikacije (kardiološke, respiratorne, pleuralne, postojanje bronhopleuralne fistule, kao i način njihovog rešavanja).

Za statističku analizu su razmatrani operisani bolesnici sa obeležjima koji su dati u odeljku materijal i metode. U analizi su razmatrani prognostički parametri kod 250 operisanih bolesnika od nesitnoćelijskog karcinoma pluća od I-IIIa stadijuma. Obimnosti i složenost studije uslovljavao je obradu na PC računaru uz primenu standardnih i namenski urađenih programa. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati su obrađeni sledećom metodologijom statističke obrade:

- prikupljanje i statističko sređivanje podataka,
- tabelarno predstavljanje statističkih rezultata,
- grafička obrada rezultata,
- deskriptivna statistička analiza
- statističko testiranje dobijenih rezultata testovima parametarske i neparametarske statistike (*Studentovim t-testom, X²-testom (Chi-square), Mann-Whitney, Kruskal Wallis i Wilcoxon-ovim testom, analiza varijanse*),
- korelaciona i regresiona analiza

Kada je razlika očigledna ona se po pravilu posebno statistički ne dokazuje.

Testiranje značajnosti razlika izvršeno je na nivou verovatnoće $p < 0.05$, što je potrebno i dovoljno u medicinskom naučnoistraživačkom radu za donošenje relevantnih zaključaka. Preživljavanje operisanih će se analizirati metodom *Kaplan Meier*. Sagledavanje prognostičkog značaja analiziranih parametara vršiće se pomoću *Cox-ove hazardne regresione analize*.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

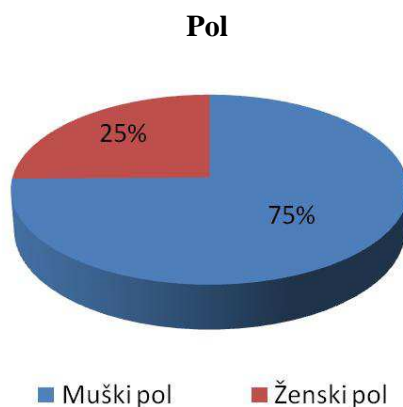
4.1. Demografske karakteristike ispitivanih grupa

Prospektivna kohortna studija je obuhvatila 250 pacijenata koji su operisani zbog nemikrocelularnog karcinoma pluća od I-IIIa stadijuma, u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Bolesnici u analiziranoj grupi su imali jedan ili više potencijalnih faktora rizika u odnosu na postoperativni tok i ishod hirurškog lečenja (pušenje, kardiovaskularna oboljenja, druga udružena oboljenja, poremećaj plućne funkcije, planirani obim hirurške intervencije).

Na tabeli 1 i grafiku 1 prikazana je raspodela pacijenata po polu u ispitivanoj grupi. Ukupno je hirurškom lečenju podvrgnuto 250 bolesnika. Pacijenata muškog pola bilo je 74,8%, što je značajno više u odnosu na 25,2% pacijenata ženskog pola.

Tabela 1. Raspodela pacijenata po polu u ispitivanoj grupi i ukupno

Pol	N	%
Muški	187	74,8
Ženski	63	25,2
UKUPNO	250	100

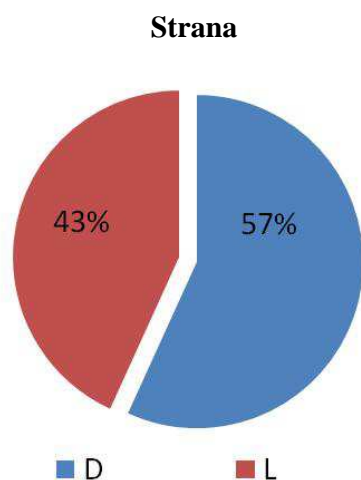


Grafik 1. Raspodela pacijenata po polu u ispitivanim grupama i ukupno

Na tabeli 2 i grafiku 2 prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti koja strana je podvrgnuta hirurškoj resekciji. Desnoj posterolateralnoj torakotomiji je podvrgnuto 56,8% pacijenata, a levoj posterolateralnoj torakotomiji 43,2% pacijenata.

Tabela 2. Raspodela pacijenata u zavisnosti koja strana je podvrgnuta hirurškoj resekciji

Strana				
Strana	N	%	%	Ukupno %
D	142	56.8	56.8	56.8
L	108	43.2	43.2	100.0
Ukupno	250	100.0	100.0	



Grafik 2. Raspodela pacijenata u zavisnosti koja strana je podvrgnuta hirurškoj resekciji

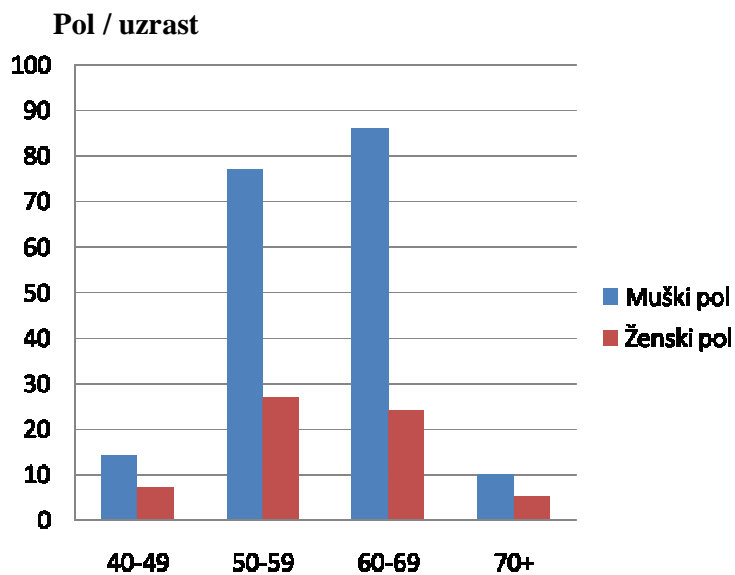
Prosečna starost ispitanika pacijenata muškog pola je ($59,7 \pm 6,7$) godina, a pacijenata ženskog pola ($58,6 \pm 7,6$) god. Razlika od 1,1 godine, za koliko su u proseku muškarci bili stariji od žena, na usvojenom nivou pouzdanosti $p < 0,05$, nije statistički značajna (Studentov t-test). Grupe su ujednačene po starosnoj dobi u zavisnosti od pola. ($p = 0,580$; $p > 0,05$).

Najveći broj pacijenata je bio iz kategorije starosne dobi 60-69 godina (44%), potom uzrasta 50-59 godina (41,6%), uzrasta 40-49 godina (8,4%) i uzrasta preko 70 godina (6%).

Na tabeli 3 i grafiku 3 prikazana je raspodela pacijenata po starosnoj dobi u zavisnosti od pola. Najveći broj pacijenata muškog pola je bio u kategoriji uzrasta 60-69 godina (46%), zatim uzrasta 50-59 godina (41,2%), uzrasta 40-49 godina (7,5%) i uzrasta preko 70 godina 5,3%. Najveći broj pacijenata ženskog pola je bio u kategoriji uzrasta 50-59 godina (42,9%), zatim uzrasta 60-69 godina (38,1%), uzrasta 40-49 godina (11,1%), i uzrasta preko 70 godina 7,9%. Nema statistički značajne razlike. Grupe su ujednačene po starosnoj dobi u zavisnosti od pola. ($p=0,580$; $p>0,05$).

Tabela 3. Raspodela pacijenata po starosnoj dobi u zavisnosti od pola

godine starosti	Pol			
	Muški		Ženski	
	N	%	N	%
40-49	14	7,5	7	11,1
50-59	77	41,2	27	42,9
60-69	86	46,0	24	38,1
70+	10	5,3	5	7,9
UKUPNO	187	100,0	63	100,0



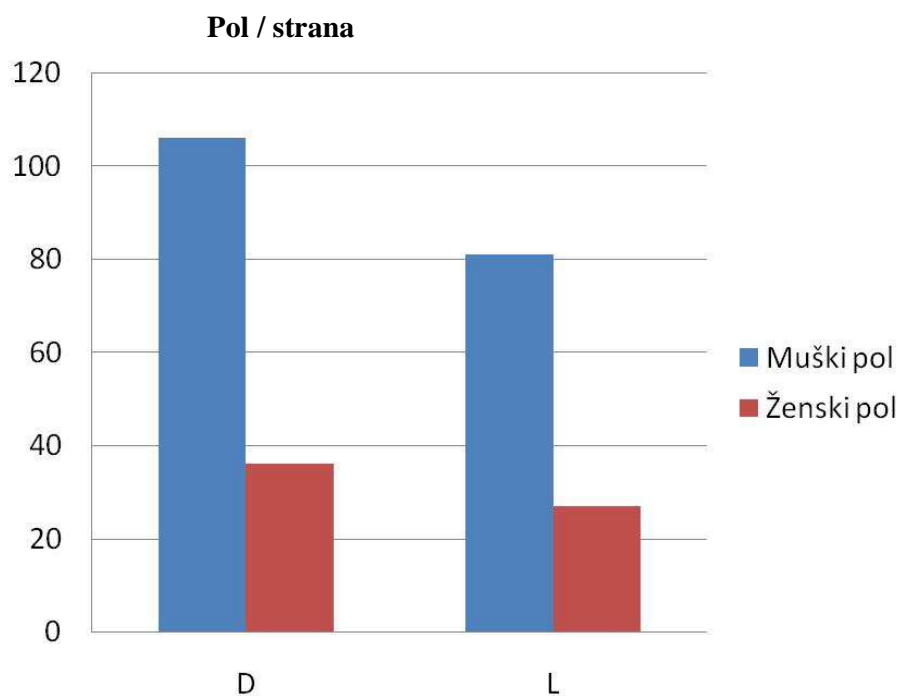
Grafik 3. Raspodela pacijenata u zavisnosti od starosne dobi

Na tabeli 4 i grafiku 4 prikazana je raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane. Primenom statističkog testiranja raspodele pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane, razlika nije statistički značajna ($p=0,867$; $p>0,05$).

Tabela 4. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane.

Pol / strana

Strana	N		Ukupno	Značajnost razlike
	Muški	Ženski		
D	106	36	142	P > 0.05
L	81	27	108	
Ukupno	187	63	250	P=0.867



Grafik 4. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane.

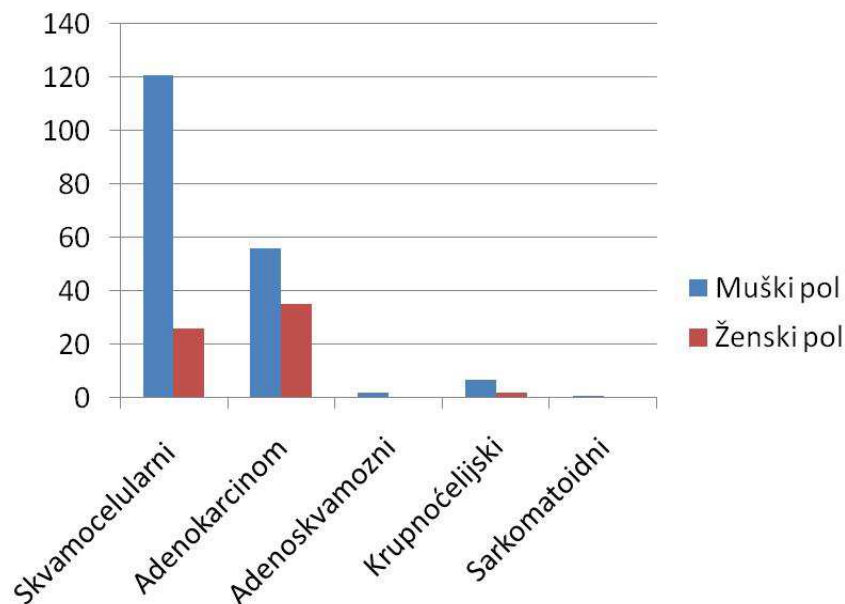
4.2. Analiza parametara karcinoma pluća u ispitivanoj grupi

Na tabeli 5 i grafiku 5 prikazana je raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od histološkog tipa tumora. Zastupljenost skvamocelularnog karcinoma je značajno veća kod pacijenata muškog pola 64,7%, dok je kod žena češći adenokarcinom 55,6% ($p=0,007$; $p<0,05$) (Chi-Square Test). Ostali histološki tipovi karcinoma su bili zastupljeni sa znatno manjom verovatnoćom.

Tabela 5. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od histološkog tipa tumora.

Postop PH * Pol				
PH nalaz		Pol		Ukupno
		Muški	Ženski	
Skvamocelularni	N	121	26	147
	%	64.7%	41.3%	58.8%
Adenokarcinom	N	56	35	91
	%	29.9%	55.6%	36.4%
Adenoskvamozni	N	2	0	2
	%	1.1%	0.0%	0.8%
Krupnoćelijski	N	7	2	9
	%	3.7%	3.2%	3.6%
Sarkomatoidni	N	1	0	1
	%	0.5%	0.0%	0.4%
Ukupno	N	187	63	250
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Histološki tip / pol



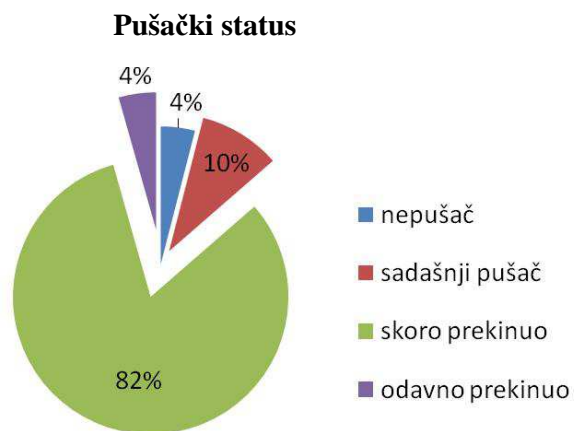
Grafik 5. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od histološkog tipa tumora

Na tabeli 6 i grafiku 6 prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti od pušačkog statusa. Najveći broj pacijenata je bio iz kategorije skoro prekinuo (82%) što je značajno više u odnosu na sadašnje pušače (9,6%), nepušače (4%), i pacijente koji su odavno prekinuli (4,4%).

Tabela 6. Raspodela pacijenata u zavisnosti od pušačkog statusa. Najučestalija kategorija pušačkog statusa je skoro prekinuo, koja je značajno češće zastupljena u odnosu na preostale kategorije (82%)($p < 0.05$).

Tabela 6. Raspodela pacijenata u zavisnosti od pušačkog statusa.

Pušački status			
Pušački status	N	%	%
Nepušač	10	4.0	4.0
sadašnji pušač	24	9.6	9.6
skoro prekinuo	205	82.0	82.0
odavno prekinuo	11	4.4	4.4
Ukupno	250	100.0	100.0



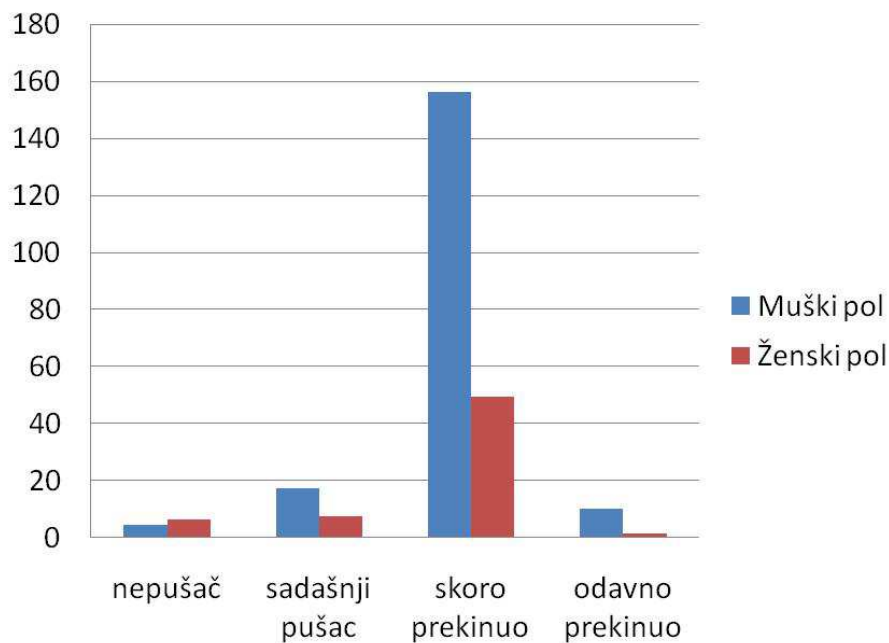
Grafik 6. Raspodela pacijenata u zavisnosti od pušačkog statusa.

Na tabeli 7 i grafiku 7 prikazana je raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od pušačkog statusa. Postoji statistički značajna razlika za pacijente muškog i ženskog pola iz kategorije skoro prekinuo (83,4% i 77,8%) u odnosu na preostale kategorije pušačkog statusa. Razlika je očigledna i ne treba je posebno statistički dokazivati.

Tabela 7. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od pušačkog statusa.

Pušački status * Pol				
Pušački status		Pol		Total
		Muški	Ženski	
Nepušač	N	4	6	10
	%	2.1%	9.5%	4.0%
sadašnji pušač	N	17	7	24
	%	9.1%	11.1%	9.6%
skoro prekinuo	N	156	49	205
	%	83.4%	77.8%	82.0%
odavno prekinuo	N	10	1	11
	%	5.3%	1.6%	4.4%
Ukupno	N	187	63	250
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Pušački status / pol



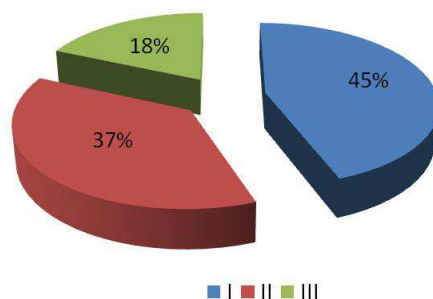
Grafik 7. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od pušačkog statusa

Na tabeli 8 i grafiku 8 prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Pacijenata u Ia stadijumu je bilo 7,6%, Ib 10,8%, IIa 22%, IIb 15,2%, IIIa 44%.

Tabela 8. Raspodela pacijenata u zavisnosti od procenjenog operativnog stadijuma

Operativno procenjen stadijum				
Op. stadijum	N	%	%	Ukupno %
Ia	19	7.6	7.6	7.6
Ib	27	10.8	10.8	18.4
IIa	55	22.0	22.0	40.4
IIb	38	15.2	15.2	55.6
IIIa	110	44.0	44.0	99.6
IV	1	.4	.4	100.0
Ukupno	250	100.0	100.0	

Operativni stadijum



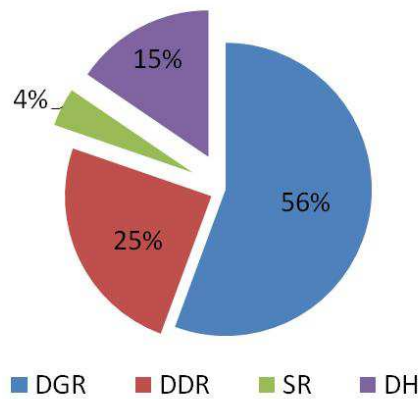
Grafik 8. Raspodela pacijenata u zavisnosti od procenjenog operativnog stadijuma
 Ukupno u prvom stadijumu je bilo 18,4% pacijenata, u drugom 37,2%, a u trećem 44%.
 Nema statistički značajne razlike u zavisnosti od procenjenog operativnog stadijuma kod naših pacijenata ($p=0,583$; $p>0,05$).

Na tabeli 9 i grafiku 9a i 9b prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti od lokalizacije tumora. U desnom gornjem režnju tumor je bio lokalizovan u 31,6% slučajeva, u desnom donjem režnju 14% slučajeva, u srednjem režnju 2,4% slučajeva, levom gornjem režnju 25,2% slučajeva, levom donjem režnju 11,2% slučajeva, u desnom hilusu 8,8% slučajeva, dok je u levom hilusu tumor bio lokalizovan kod 6,8% slučajeva. Ne postoji statistički značajna razlika između distribucije tumora u gornjim u odnosu na donje režnjeve zavisno od strane ($p=0,616$; $p>0,05$).

Tabela 9. Raspodela pacijenata u zavisnosti od lokalizacije tumora.

		Lokalizacija tumora			
		N	%	%	Ukupno %
Valid	DGR	79	31.6	31.6	31.6
	DDR	35	14.0	14.0	45.6
	SR	6	2.4	2.4	48.0
	LGR	63	25.2	25.2	73.2
	LDR	28	11.2	11.2	84.4
	DH	22	8.8	8.8	93.2
	LH	17	6.8	6.8	100.0
	Ukupno	250	100.0	100.0	

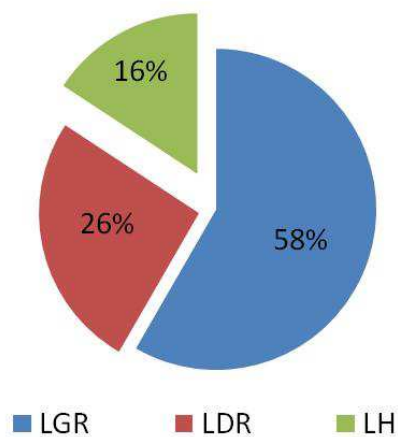
Lokalizacija tumora / desna strana



Grafik 9a. Distribucija lokalizacije tumora na desnoj strani.

Najčešća lokalizacija tumora je bila u desnom gornjem režnju 55,6%, donjem režnju 24,6%, i hilusu 15,5%. Najčešća lokalizacija tumora je bila u levom gornjem režnju 58,3%, donjem režnju 25,9%, i hilusu 15,7%.

Lokalizacija tumora / leva strana



Grafik 9b. Distribucija lokalizacije tumora na levoj strani.

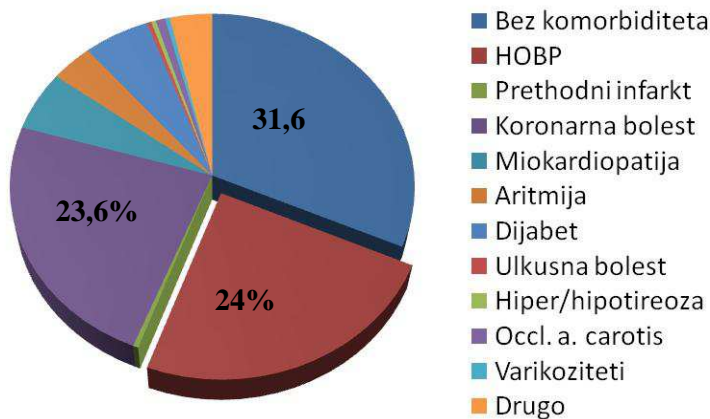
Na tabeli 10 i grafiku 10 prikazana je raspodela pacijenata u odnosu na komorbiditet. Bez komorbiditeta je bilo 31,6% pacijenata, sa hroničnom opstruktivnom bolešću (HOBP) 24% pacijenata, sa kardiovaskularnim bolestima 33,2% slučajeva, sa

dijabetesom 5,6% slučajeva. Učestalost preostalih faktora komorbiditeta je bila značajno manje zastupljena.

Tabela 10. Raspodela pacijenata u odnosu na komorbiditet

Komorbiditet				
	N	%	%	Ukupno %
Bez komorbiditeta	79	31.6	31.6	31.6
HOBP	60	24.0	24.0	55.6
Prethodni infarct	1	0.4	0.4	56.0
Koronarna bolest	59	23.6	23.6	79.6
Miokardiopatija	14	5.6	5.6	85.2
Aritmija	9	3.6	3.6	88.8
Dijabet	14	5.6	5.6	94.4
Ulkusna bolest	1	0.4	0.4	94.8
Hiper/hipotireoza	1	0.4	0.4	95.2
Occl. a. carotis	2	0.8	0.8	96.0
Varikoziteti	1	0.4	0.4	96.4
Drugo	9	3.6	3.6	100.0
Ukupno	250	100.0	100.0	

Komorbiditet



Grafik 10. Raspodela pacijenata u odnosu na komorbiditet

Na tabeli 11 i grafiku 11 prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti od vrste operacije (obima resekcije). Najviše je zastupljena leva pneumonektomija 19,6%, zatim desna pneumonektomija 18%, desna gornja lobektomija 15,6% pacijenata, leva gornja

lobektomija 11,2% pacijenata, desna intraperikardna pneumonektomija 11,2%, leva intraperikardna pneumonektomija 7,6%. Ostale kategorije su bile značajno ređe zastupljene.

Tabela 11. Raspodela pacijenata u zavisnosti od vrste operacije (obima resekcije).

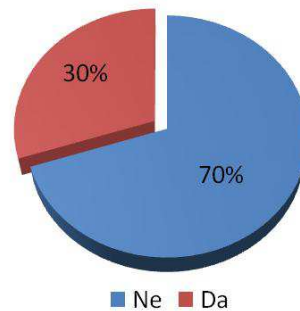
Obim resekcije pluća		
Obim resekcije pluća	N	N %
DGL	39	15.6
DDL	20	8.0
SR	5	2.0
D. bil.	3	1.2
LGL	28	11.2
LDL	9	3.6
DP stand	45	18.0
DP intraperikardna	28	11.2
LP stand	49	19.6
LP intraperikard	19	7.6
lobus+zid	1	0.4
lobus and atipicna resekcija	4	1.6
Total	250	100.0



Grafik 11. Obim resekcije pluća. Ukupno (Pneumonektomija 56,4%; Lobektomija 42,4%; Bilobektomija 1,2%).

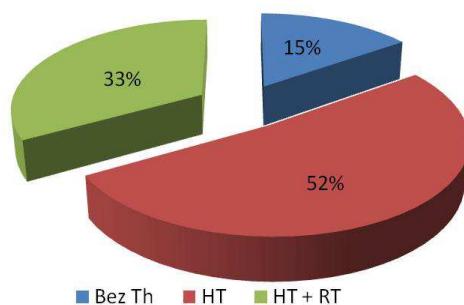
Na grafiku 12 prikazana je raspodela bolesnika u zavisnosti od primenjene neoadjuvantne terapije. Neoadjuvantna terapija je primenjena kod 30% pacijenata a bez neoadjuvantne terapije je bilo 70% pacijenata.

Neoadjuvantna terapija



Grafik 12. Raspodela bolesnika u zavisnosti od primenjene neoadjuvantne terapije

Na grafiku 13 prikazana je raspodela bolesnika u zavisnosti od primenjene adjuvantne terapije. **Adjuvantna terapija** : bilo 15,2% pacijenata, sa adjuvantnom hemioterapijom 51,6% pacijenata i sa adjuvantnom hemioradioterapijom 33,2% pacijenata.

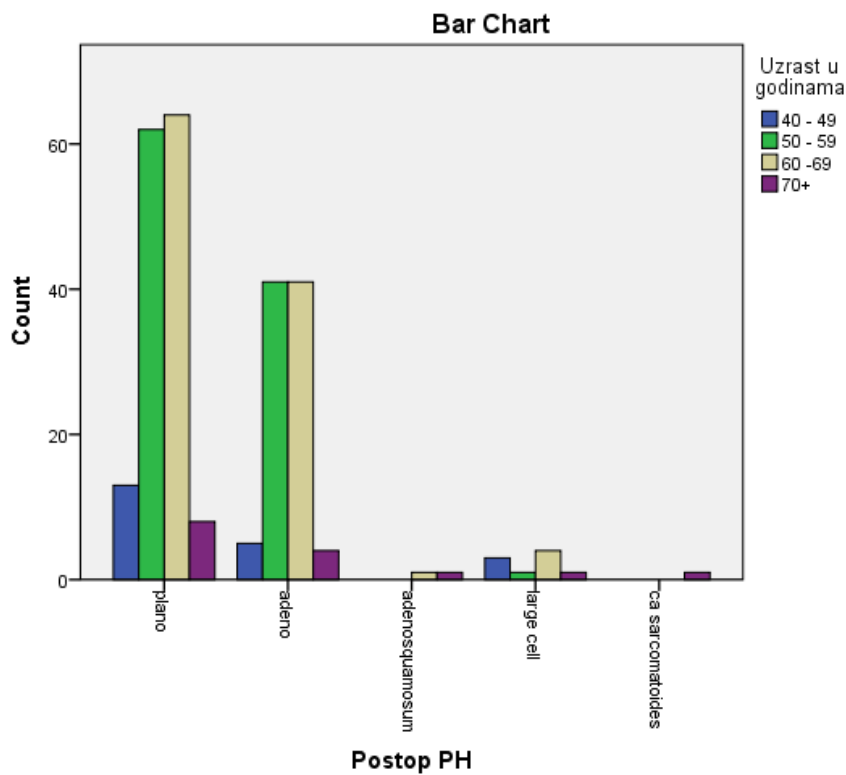


Grafik 13. Raspodela pacijenata u zavisnosti od primenjene adjuvantne terapije

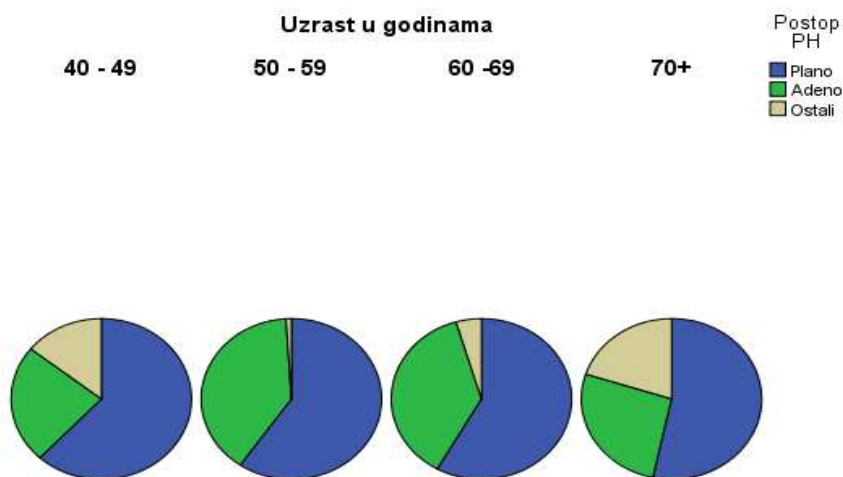
Tabela 12. Prikaz analiziranih parametara histološkog tipa, obima resekcije, pola, operisane strane i uzrasta u zavisnosti od operativnog stadijuma

		Operativni stadijum							ukupno
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
Histološki tip	Ca panocell	10	15	38	20	63	0	1	147
	Adeno Ca	9	11	15	14	42	0	0	91
	Ostali	0	1	2	4	4	0	0	12
Obim resekcije	lobektomija	16	17	28	17	27	0	1	106
	bilobektom	1	0	0	1	1	0	0	3
	pneumonek	2	10	27	20	82	0	0	141
Pol	muški	13	20	43	28	83	0	0	187
	ženski	6	7	12	10	27	0	1	63
Strana		15	13	34	24	58	0	0	144
		4	14	21	14	52	0	0	106
Uzrast	<40	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	16	26	17	58	0	1	125
	>60	12	11	29	21	52	0	0	125

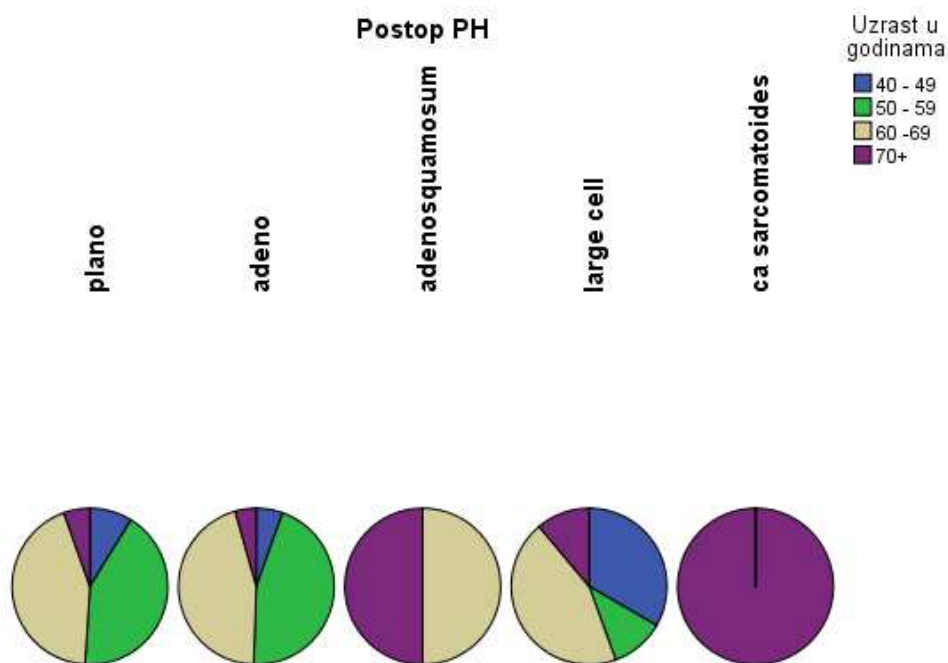
Histološki tipovi / Uzrast



Na grafiku 14 prikazana je raspodela učestalosti uzrasta sa tipom tumora. Skvamocelularni karcinom i adenokarcinom su značajno češće zastupljeni u svim uzrastima u odnosu na preostale histološke tipove tumora. Za uzrast 40-49 godina (61,9%:23,8%), uzrast 50-59 godina (42,2%:45,1%), za uzrast 60-69 godina (43,5%:45,1%), i za uzrast preko 70 godina (53,3:26,7). Razlika je statistički značajna ($p=0,001$; $p<0,05$).

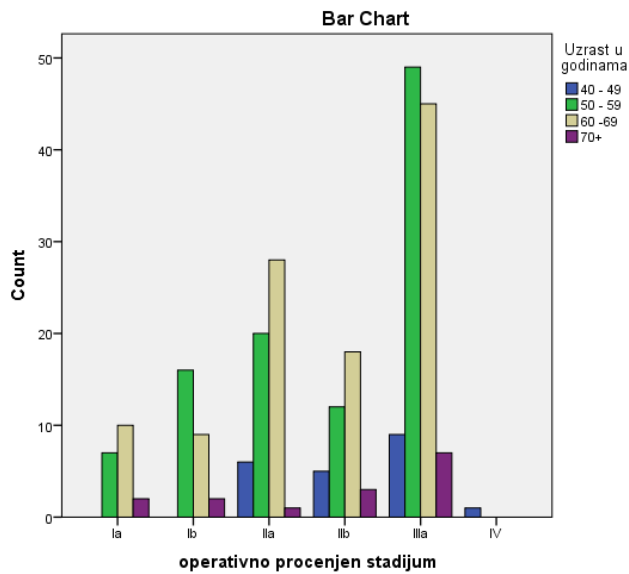


Grafik 15. Distribucija histoloških tipova karcinoma unutar pojedinih uzrastnih grupa



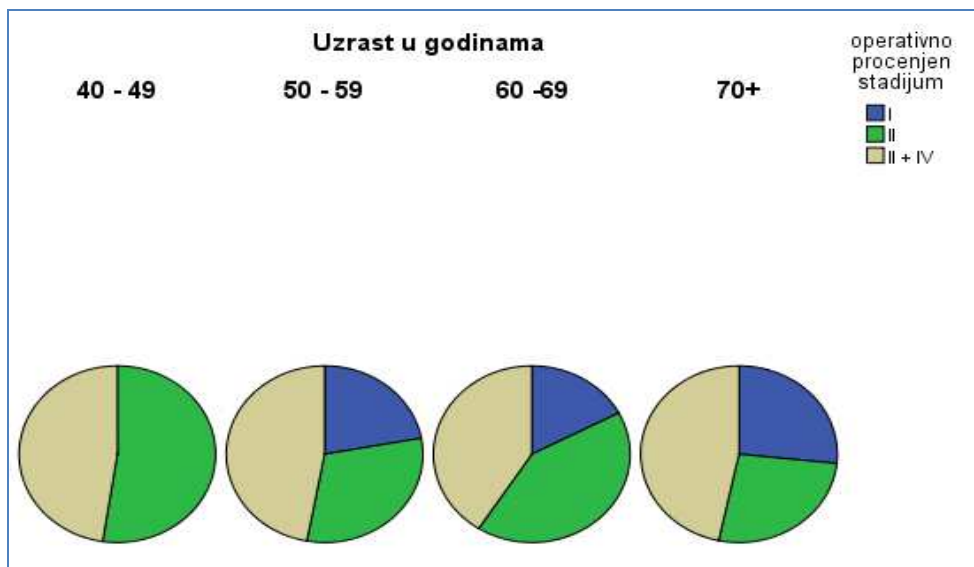
Grafik 16. Distribucija uzrastnih grupa unutar pojedinih histoloških tipova tumora

Operativno procenjen stadijum

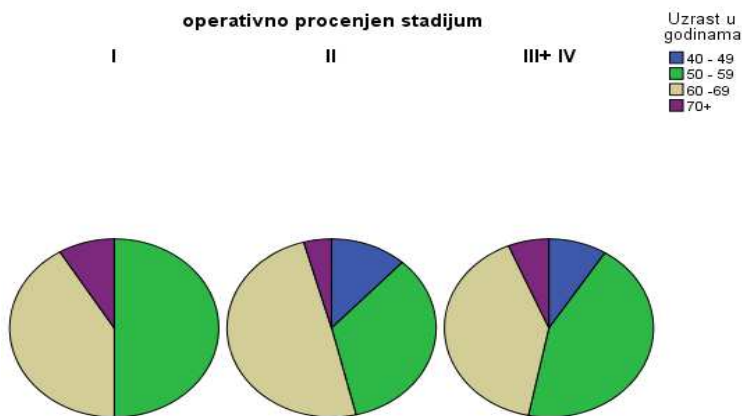


Grafik 17. Raspodela učestalosti uzrasta u odnosu na operativno procenjen stadijum.

Najveći broj operisanih pacijenata u Ia stadijumu je bio uzrasta 60-69 godina (52,6%), 50-59 godina (36,8%), i preko 70 godina (10,6%). U Ib stadijumu najveći broj operisanih pacijenata je bio starosne dobi 50-59 god (59,3%), 60-69 godina (33,3%), i preko 70 godina 7,4 %. Operisani pacijenti u IIa stadijumu su u najvećem broju bili iz starosne dobi 60-69 godina (50,9%), zatim 50-59 godina (36,4%), 40-49 godina (10,9%) i preko 70 godina 1,8%. Operisani bolesnici u IIb stadijumu su u najvećem procentu bili zastupljeni u uzrastu 60-69 godina (47,4%), zatim u uzrastu 50-59 godina (31,6%), u uzrastu 40-49 godina (13,2%), i preko 70 godina 7,9%. Najveći broj operisanih pacijenata u IIIa stadijumu je bio uzrastne dobi 50-59 godina (44,5%), zatim od 60-69 godina (40,9%), 40-49 godina (8,2%) i preko 70 godina 6,4%.

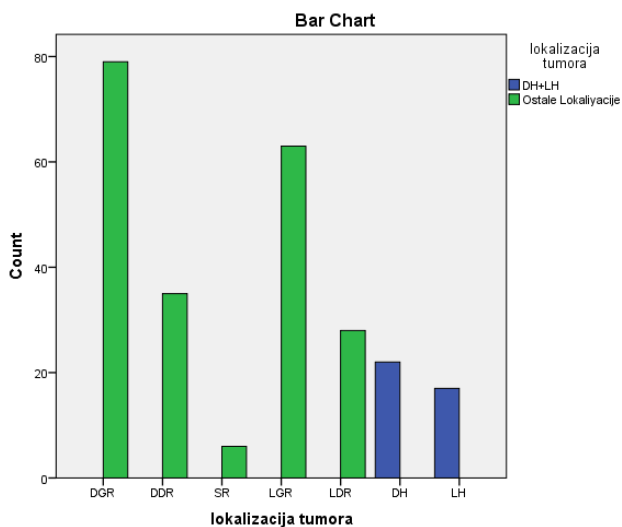


Grafik 18. Distribucija operativno procenjenog stadijuma bolesti unutar pojedinih uzrastnih grupa.

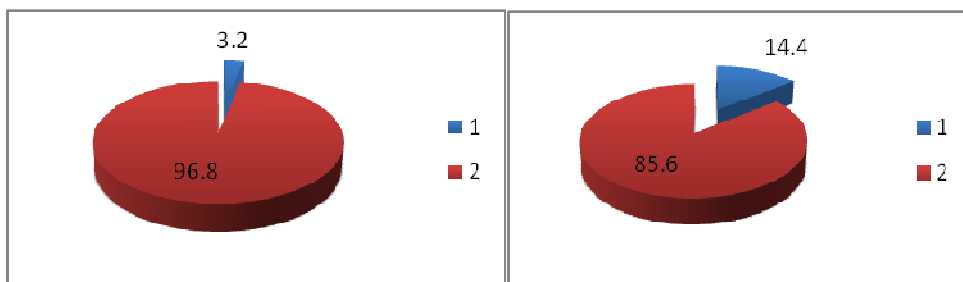


Grafik 19. Distribucija uzrastnih grupa u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma.

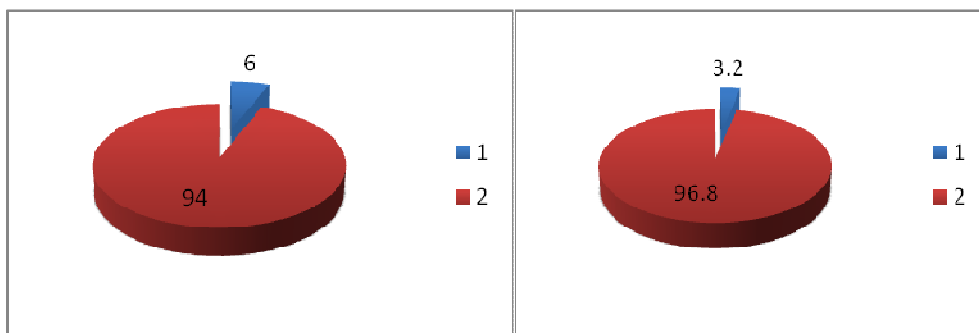
Na grafiku 20 prikazana je distribucija tumora lokalizovanih u hilusima u odnosu na sve ostale. Lokalizacija u desnom i levom hilusu je bila 15,6% u odnosu na ostale lokalizacije. Najveći broj tumora lokalizovanih u desnom hilusu je bio iz uzrasta 50-59 godina (63,6%), zatim iz uzrasta 60-69 godina (22,7%), iz uzrasta 40-49 godina (9,1%), i uzrasta preko 70 godina 4,5%. Najveća učestalost tumora lokalizovanih u levom hilusu je uzrasta 60-69 godina, (41,2%), uzrasta 50-59 godina (29,4%), uzrasta 40-49 godina (11,8%), i preko 70 godina 17,6%.



Grafik 20. Distribucija tumora lokalizovanih u hilusima

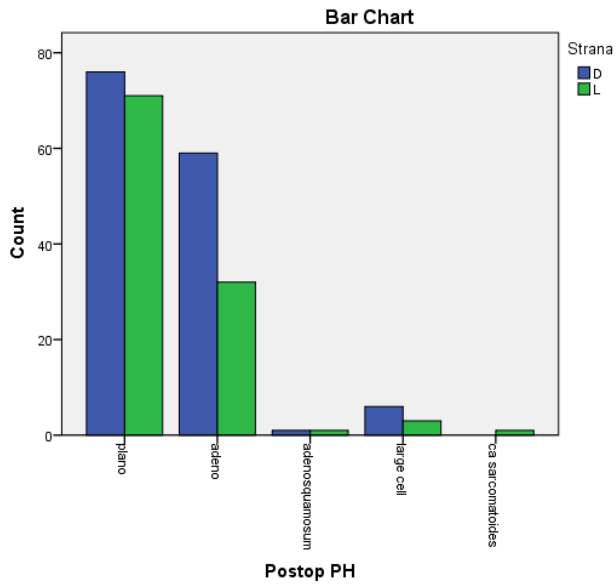


Grafik 21a i 21b. Raspodela centralne (1) i periferne (2) lokalizacije tumora za uzrast 40-49 god i 50-59 god.



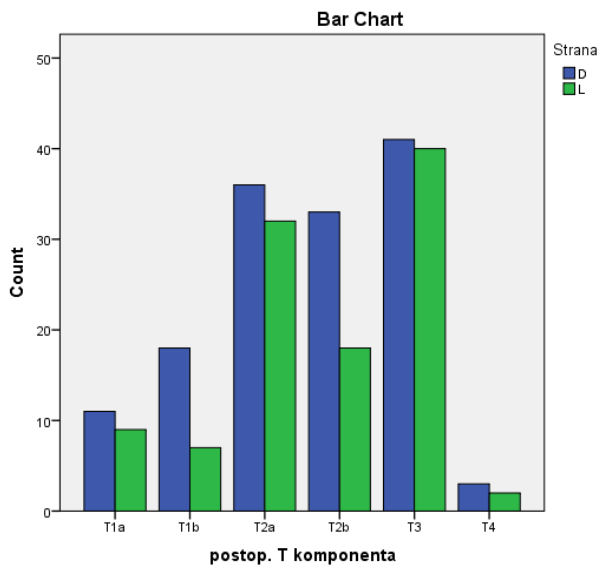
Grafik 21c i 21d. Raspodela centralne (1) i periferne (2) lokalizacije tumora za uzrast 60-69 god i >70 god. Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji učestalosti lokalizacije tumora u zavisnosti od uzrasne dobi ($p=0,304$; $p>0,05$).

Histološki tipovi

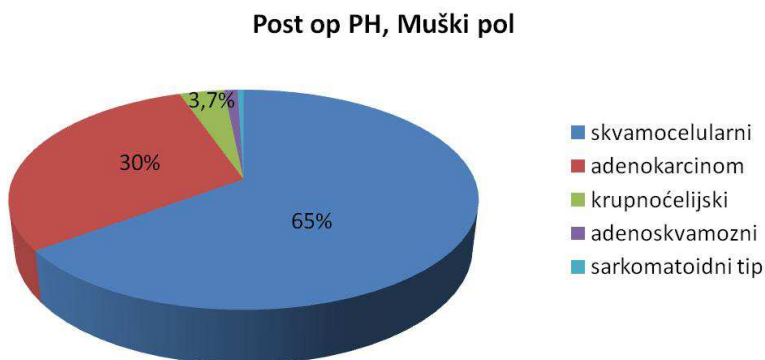


Grafik 22. Distribucija pojedinih histoloških tipova u desnom i levom pluću. Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji histoloških tipova na desnoj i levoj strani ($p=0,226$, $P>0,05$).

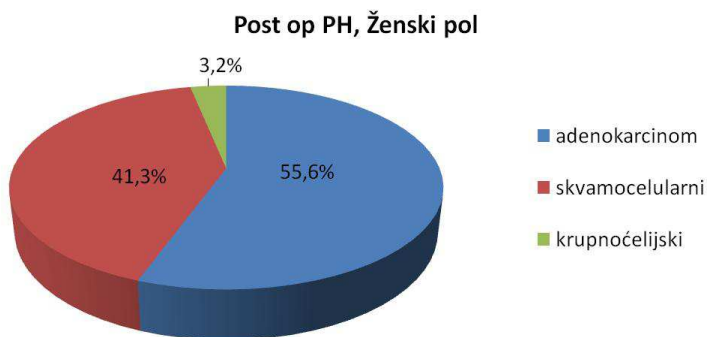
T (veličina tumora)



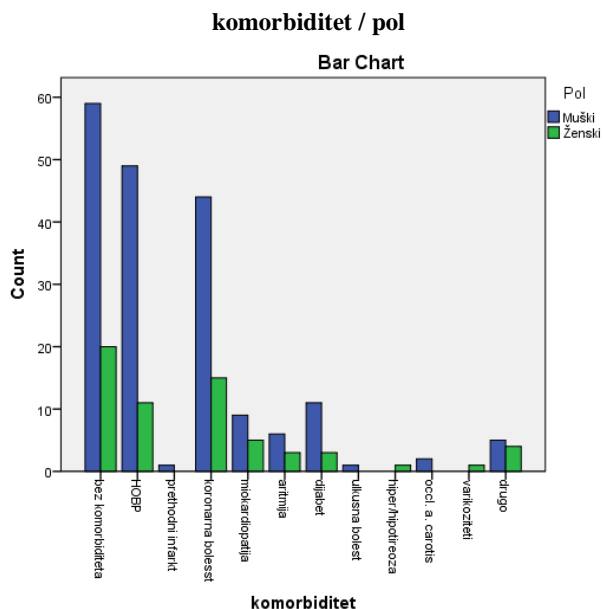
Na grafiku 23 je prikazana distribucija veličine tumora (T komponente) u zavisnosti od strane. Nema statistički značajne razlike u distribuciji T komponente u zavisnosti od operisane strane ($p=0,372$; $p>0,05$).



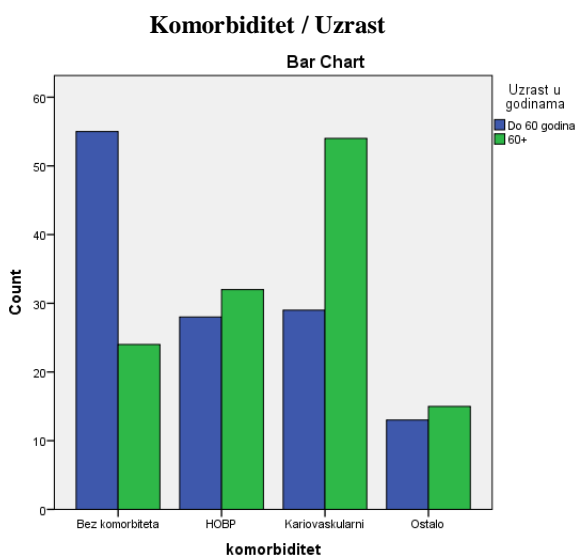
Na grafiku 24 je prikazana distribucija histoloških tipova za pacijente muškog pola. Skvamocelularni karcinom je bio najučestaliji 64,7%, zatim sledi adenokarcinom 29,9%, krupnoćelijski 3,7%, adenoskvamozni 1,1% i sarkomatoidni tip 0,5% .



Na grafiku 25 je prikazana distribucija histoloških tipova za pacijente ženskog pola. Najučestaliji je bio adenokarcinom 55,6%, skvamocelularni karcinom 41,3%, i krupnoćelijski karcinom 3,2%. Postoji statistički značajna razlika u distribuciji histoloških tipova u zavisnosti od pola bolesnika ($p=0,007$; $p<0,05$).



Na grafiku 26 je prikazana raspodela pacijenata muškog i ženskog pola u odnosu na komorbiditet. Bez komorbiditeta pacijenata muškog pola je bilo 31,6%, a pacijenata ženskog pola 31,7%. Pacijenata muškog pola sa kardiovaskularnim komorbiditetom je bilo 28,8%, a pacijenata ženskog pola 31,7%. Pacijenata muškog pola sa HOBP je bilo 26,2%, a pacijenata ženskog pola 17,5%. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodeli pacijenata muškog i ženskog pola u odnosu na komorbiditet ($p=0,977; p>0,05$).



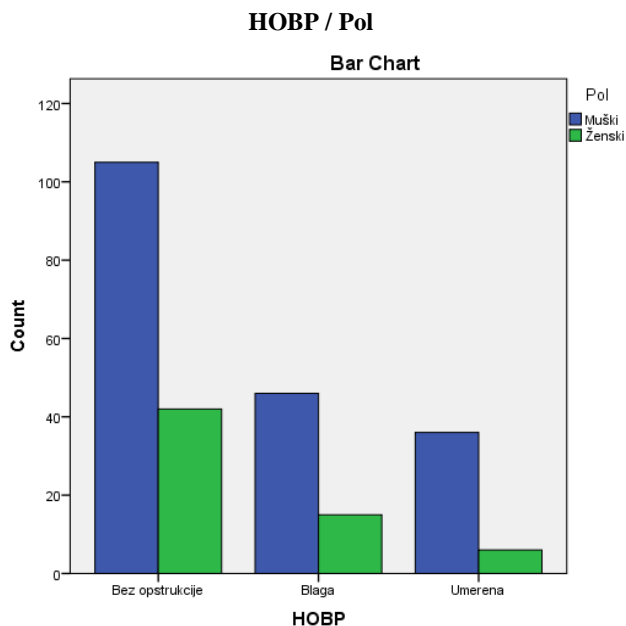
Na grafiku 27 je prikazana distribucija statusa komorbiditeta zavisno od uzrasta do 60 godina i starijih od 60 godina. Kod pacijenata uzrasta do 60 godina dominira nalaz bez

komorbiditeta (44%) u odnosu na kardiovaskularni komorbiditet (23,2%), i HOBP (22,4%). Kod starijih od 60 godina domira nalaz kardiovaskularnog komorbiditeta (43,2%), u odnosu na pacijente sa HOBP-om (25,6%), i pacijente bez komorbiditeta (19,2%). Razlika je statistički značajna ($p < 0,05$).

Na tabeli 13 i grafiku 28 je prikazana raspodela pacijenta po polu u zavisnosti od HOBPa. Bez opstrukcije je bilo 58,8% pacijenata muškog i ženskog pola. Sa blagom opstrukcijom je 24,4% pacijenata a sa umerenom opstrukcijom 16,8% pacijenata muškog i ženskog pola. Bez opstrukcije pacijenata muškog pola je bilo 56,1%, sa blagom opstrukcijom 24,6% i sa umerenom opstrukcijom 19,3% pacijenata. Bez opstrukcije pacijenata ženskog pola je bilo 66,7%, sa blagom opstrukcijom 23,8% i sa umerenom opstrukcijom 9,5%. Nije bilo statistički značajne razlike u raspodeli pacijenata po polu u zavisnosti od HOBPa ($p = 0,169$; $p > 0,05$).

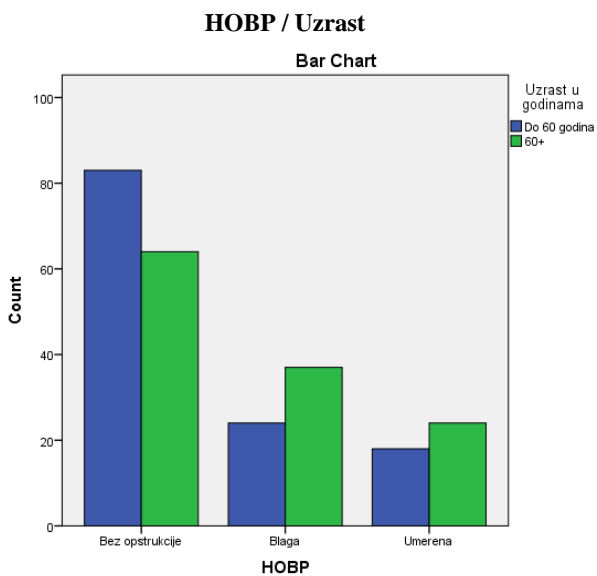
HOBP * Pol Crosstabulation

		Pol		Total
		Muški	Ženski	
Bez opstrukcije	N	105	42	147
	% HOBP	71.4%	28.6%	100.0%
	% Pol	56.1%	66.7%	58.8%
Blaga	N	46	15	61
	% HOBP	75.4%	24.6%	100.0%
	% Pol	24.6%	23.8%	24.4%
Umerena	N	36	6	42
	% HOBP	85.7%	14.3%	100.0%
	% Pol	19.3%	9.5%	16.8%
Ukupno	N	187	63	250
	% HOBP	74.8%	25.2%	100.0%
	% Pol	100.0%	100.0%	100.0%

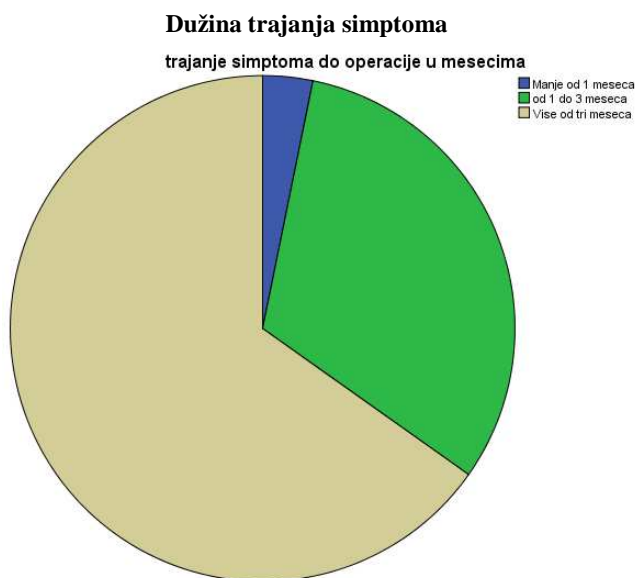


Grafik 28. Raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od HOBPa.

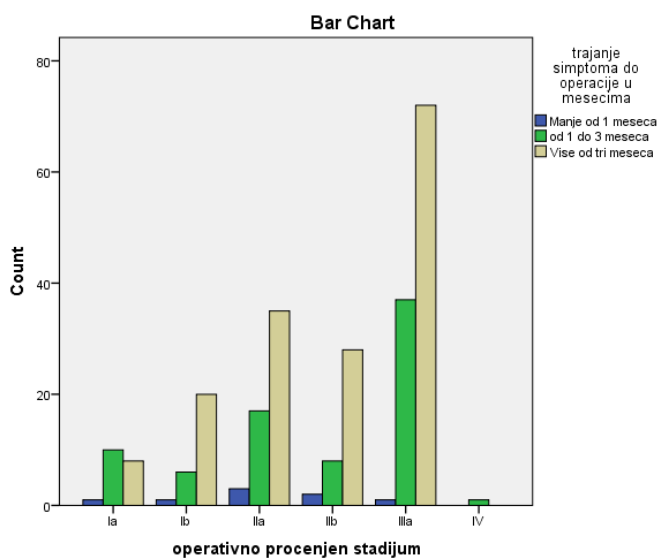
Na grafiku 29je prikazana raspodela pacijenata po polu u zavisnosti od težine poremećaja HOBP-a. Pacijenata muškog pola bez opstrukcije je bilo najviše (56,1%), dok je sa blagom i umerenom opstrukcijom slična učestalost (24,6%:19,3%). Pacijenata ženskog pola bez opstrukcije je bilo 66,7%, dok je sa blagom opstrukcijom bilo 23,8%, a umerenom 9,5%. Razlika nije statistički značajna ($p=0,169$; $p>0,05$).



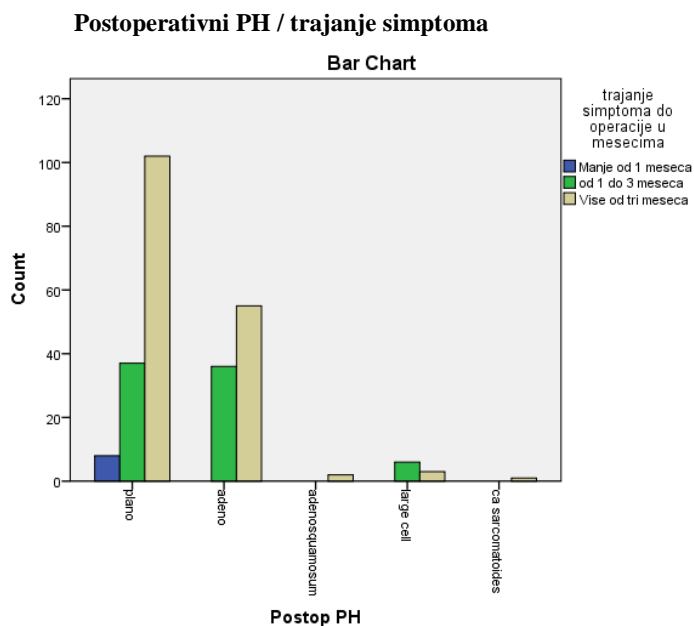
Na grafiku 30 je prikazana distribucija pojedinih kategorija ventilacije pluća zavisno do uzrasta do 60 godina i uzrasta starijih od 60 godina. Postoji statistički značajna razlika ($p=0,048$; $p<0,05$). U uzrastu do 60 godina dominira nalaz bez opstrukcije (56%), dok kod starijih od 60 godina dominira nalaz sa blagom (60,7%), i umerenom opstrukcijom (57,1%).



Na grafiku 31 je prikazana dužine trajanja simptoma do operacije. Najveći broj pacijenata 65,2% je imao simptome duže od tri meseca, 31,6% pacijenata od 1-3 meseca, i 3,2% u trajanju do jednog meseca.

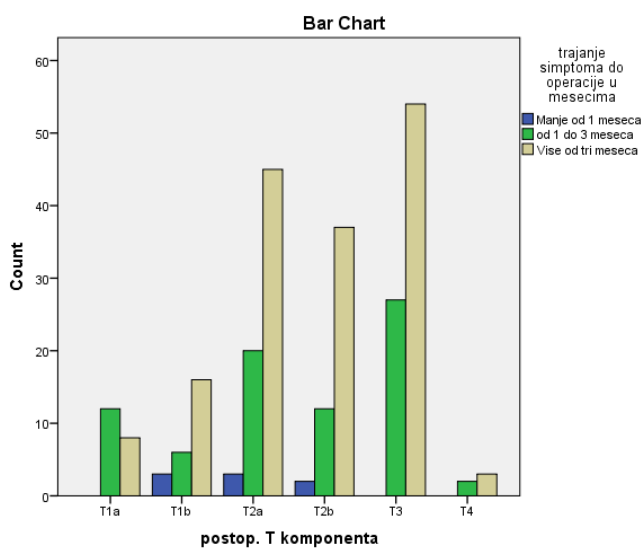


Na grafiku 32 je prikazana učestalost trajanja simptoma i operativno procenjenog stadijuma. Najzastupljenija je kategorija pacijenata u IIIa stadijumu (65,5%) kod kojih su tegobe trajale više od tri meseca. Ne postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja simptoma u odnosu na operativno procenjen stadijum ($p=0,232$; $p>0,05$).



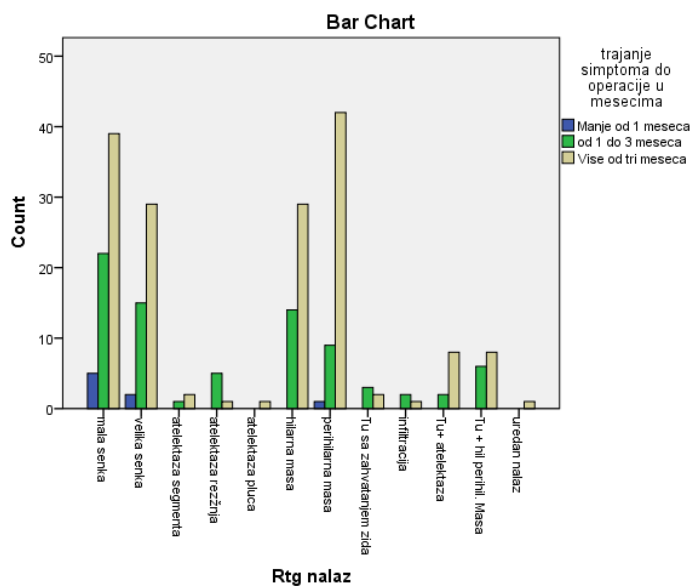
Na grafiku 33 je prikazana učestalost dužine trajanja simptoma i histološkog tipa tumora. Kod najvećeg broja bolesnika sa skvamocelularnim karcinomom (69,4%) i adenokarcinomom (60,4%) tegobe su trajale više od tri meseca. Postoji statistički značajna razlika ($p=0,036$; $p<0,05$).

T komponenta / dužina trajanja simptoma



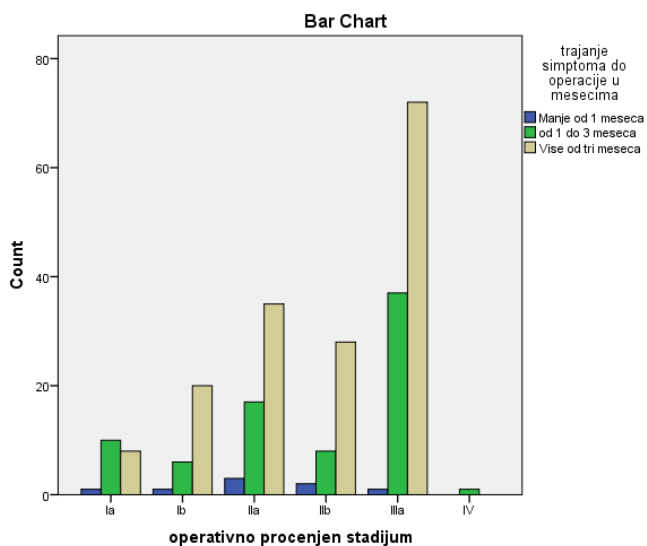
Na grafiku 34 je prikazana učestalost dužine trajanja simptoma i T komponente (veliĉine tumora). Kod pacijenata kategorije T1b, T2a, T2b, i T3 postoji statistiĉki znaĉajna učestalost trajanja tegoba duže od tri meseca ($p=0,038$; $p<0,05$).

RTG nalaz / dužina trajanja simptoma

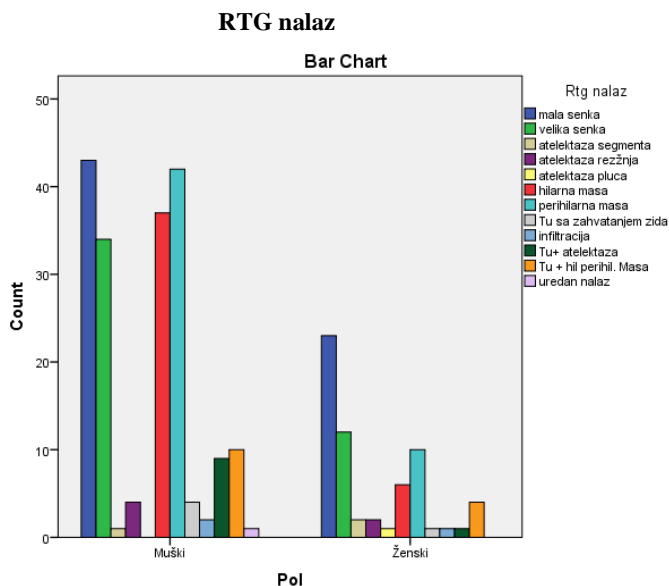


Na grafiku 35 je prikazana učestalost dužine trajanja simptoma i rentgenskog aspekta. Kada se radi o maloj senci na RTG nalazugrudnog koša simptomi kod 59,1% bolesnika traju više od tri meseca, kod 33,3% bolesnika od 1 do 3 meseca, i kod 7,6 bolesnika manje od mesec dana. Sličnu raspodelu u dužini trajanja simptoma imaju i pacijenti sa

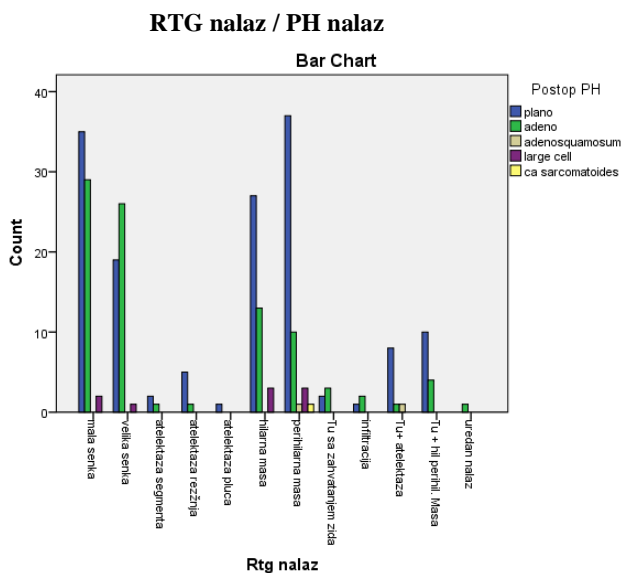
RTG aspektom velike senke (>3m 63%; 1-3m 32,6%, <1m 4,3%). Kod većine bolesnika sa RTG aspektom hilarne i perihilarne mase tegobe traju više od 3 meseca (67,4%:80,8%), i od 1 do 3 meseca (32,6%:17,3%). Nema statistički značajne razlike u dužini trajanja simptoma od rentgenskog aspekta ($p=0,247$; $p>0,05$). Može se konstatovati da tumori centralne lokalizacije u većem procentu daju tegobe koje traju duže od tri meseca u odnosu na tumore periferne lokalizacije.



Na grafiku 36 je prikazana korelacija između dužine trajanja simptoma i operativnog stadijuma. Razlika nije statistički značajna ($p=0,232$; $p>0,05$). Najveći broj pacijenata u IIIa stadijumu (65,5%) je sa tegobama koje traju duže od tri meseca.

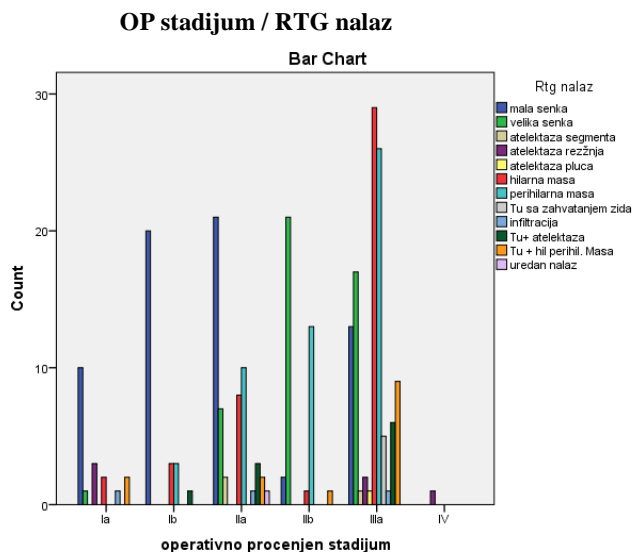


Na grafiku 37 je prikazana distribucija pojedinih kategorija rentgenskog aspekta zavisno od pola. Najučestaliji rentgenski aspekt kod pacijenata muškog pola je u vidu male senke 23%, perihilarne mase 22,5%, hilarne mase 19,8%, velike senke 18,2%, dok je kod žena raspodela kategorija rentgenskog aspekta u vidu male senke 36,5%, perihilarne mase 15,9%, velike senke 19% i hilarne mase 9,5%. Razlika nije statistički značajna ($p=0,188$; $p>0,05$).



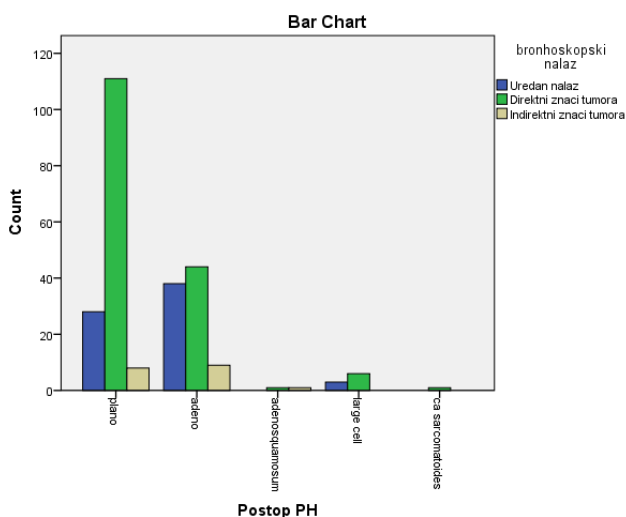
Grafik 38. Prikaz učestalosti pojedinih kategorija rentgenskog nalaza u zavisnosti od histološkog tipa tumora. Učestalost prezentacije skvamocelularnog karcinoma na

radiografiji grudnog koša je u vidu perihilarne mase 25,2%, male senke 23,8%, hilarne mase 18,4%, velike senke 12,9%, dok je učestalost prezentacije adenokarcinoma na radiografiji grudnog koša u vidu male senke 31,9%, velike senke 28,6%, hilarne mase 14,3% i perihilarne mase 11%. Ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,440$; $p>0,05$).



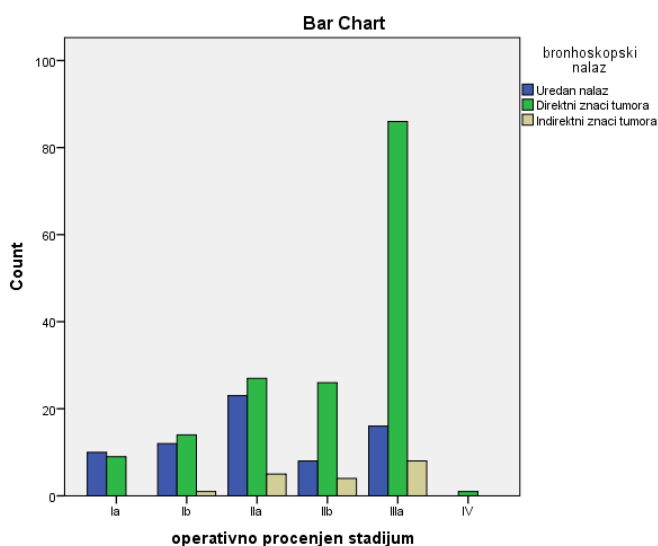
Grafik 39. Prikaz distribucije pojedinih kategorija rentgenskog nalaz u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. U Ia, Ib i IIa stadijumu dominira najčešća prezentacija male senke na radiografiji grudnog koša. U Iib stadijumu dominira nalaz velike senke i perihilarne mase a u IIIa stadijumu prezentacija hilarne i perihilarne mase. Postoji visoko statistički značajna razlika u distribuciji učestalosti rentgenskog nalaza u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p<0,05$).

PH nalaz / bronhoskopski nalaz



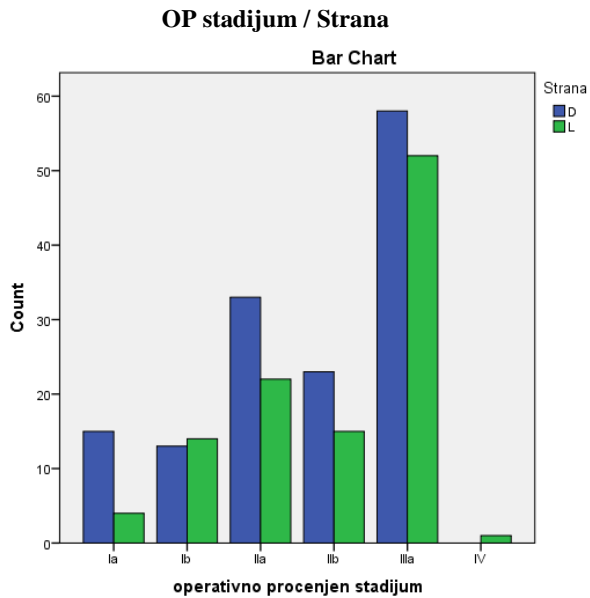
Na grafiku 40 je prikazana distribucija pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od patohistološkog nalaza. Direktni znaci tumora dominiraju kod skvamocelularnog karcinoma (75%), u odnosu na uredan nalaz (19%), dok je kod adenokarcinoma raspodela ujednačena kad je u pitanju uredan nalaz (41,8%), i nalaz sa direktnim znacima tumora (48,4%). Razlika u distribuciji je visoko statistički značajna ($p=0,001$; $p<0,05$).

OP stadijum / bronhoskopski nalaz

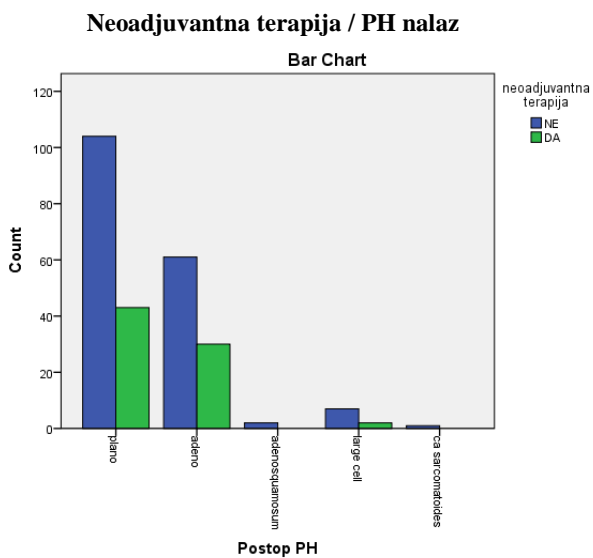


Na grafiku 41 je prikazana distribucija pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Konstatuje se da sa porastom

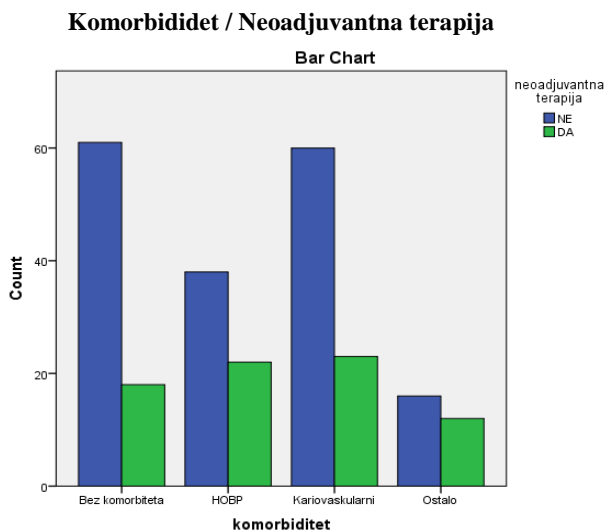
operativnog stadijuma postoji trend porasta učestalosti bronhoskopskog nalaza sa direktnim znacima tumora (IIIa stadijum 78,2%).



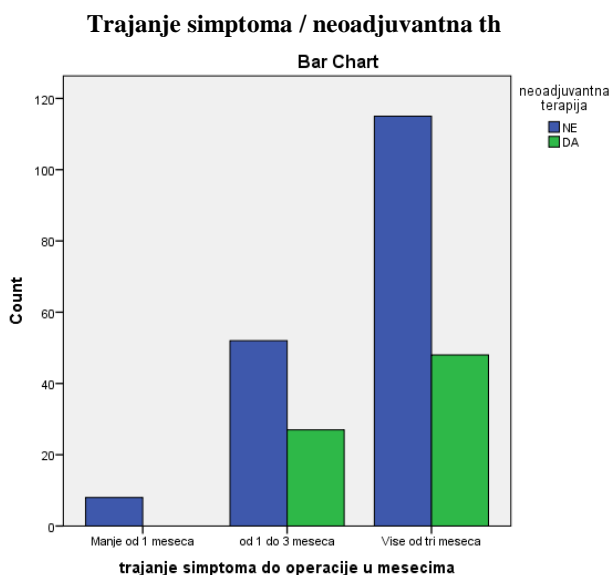
Na grafiku 42 je prikazana distribucija pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od strane tumora. Ne postoji statistički značajna razlika pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od strane tumora ($p=0,212$; $p>0,05$).



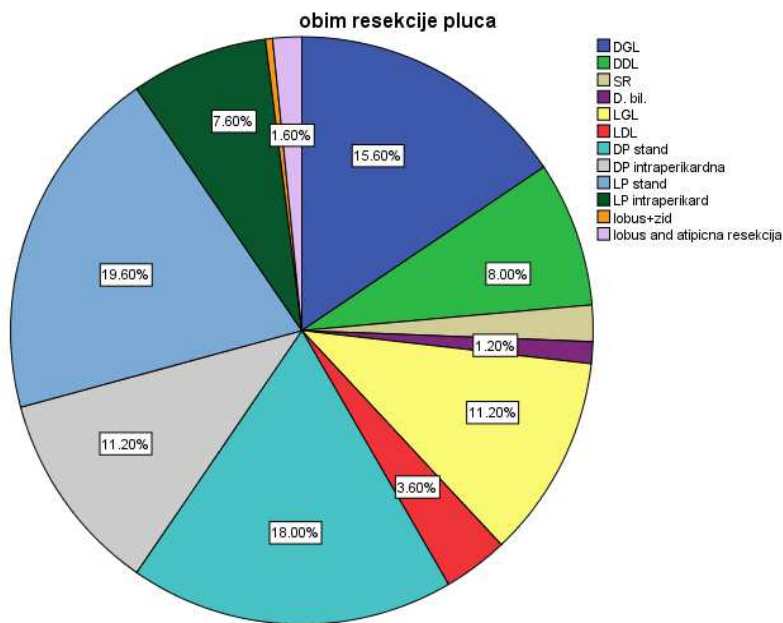
Na grafiku 43 je prikazana distribucija pacijenata sa neoadjuvantnom terapijom u zavisnosti od histološkog tipa tumora. Učestalost primenjene neoadjuvantne terapije je relativno ranomerno zastupljena kod pacijenata sa skvamocelularnim i adenokarcinomom (29,3%:33%). Razlika nije statistički značajna ($p=0,742$; $p>0,05$).



Na grafiku 44 je prikazana distribucija pacijenata sa komorbidity koji su primili neoadjuvantnu terapiju. Zastupljenost pacijenata sa HOBP-om i kardiovaskularnim komorbidity koji su primili neoadjuvantnu terapiju je relativno ravnomerno zastupljena (36,7%:27,7%). Razlika nije statistički značajna ($p=0,131$; $p>0,05$).

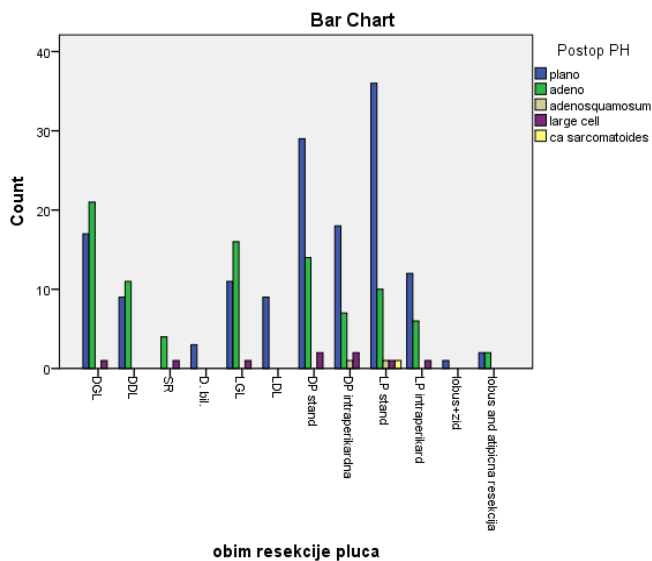


Na grafiku 45 je prikazana raspodela pacijenata sa neoadjuvatnom terapijom u zavisnosti od dužine trajanja simptoma do operacije. Ne postoji statistički značajna razlika kod pacijenata koji su primili neoadjuvantnu terapiju u odnosu na dužinu trajanja simptoma do operacije ($p=0,128$; $p>0,05$).

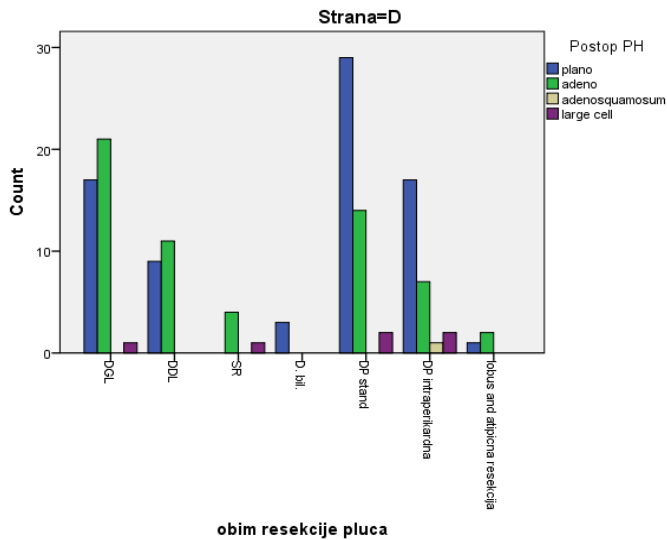


Obim resekcije

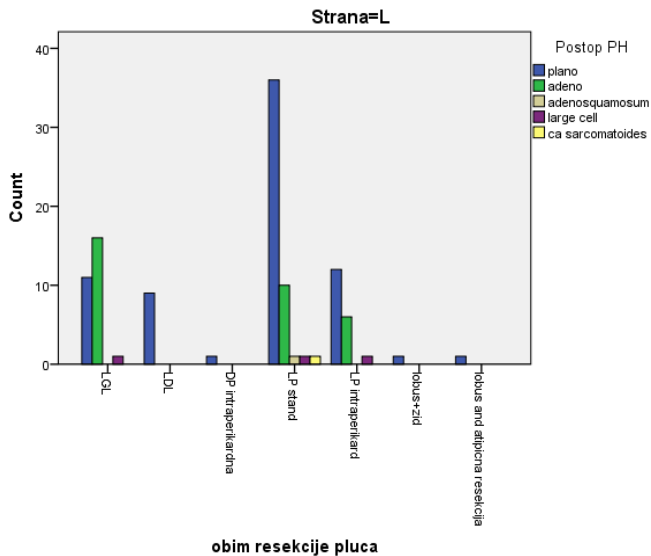
Na grafiku 46 je prikazana distribucija obima resekcije u odnosu na celu grupu.



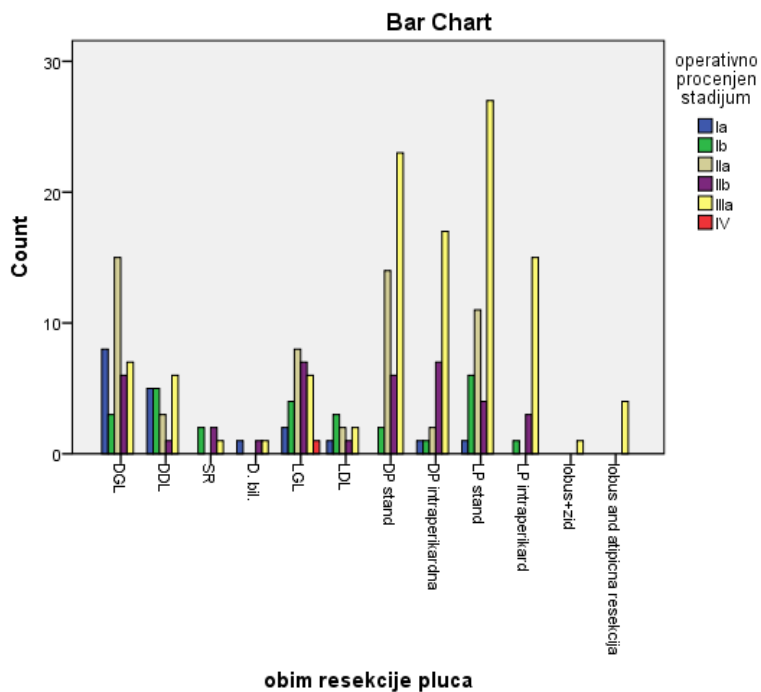
Na grafiku 47 je prikazana distribucija obima resekcije zavisno od histološkog tipa tumora. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti obima resekcije u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,255$; $p>0,05$). Učestalost lobektomija u odnosu na pneumonektomije je nešto veća kod adenokarcinoma, dok je kod skvamocelularnog karcinoma zastupljenija pneumonektomija.



Na grafiku 48 je prikazana distribucija obima resekcije na desnoj strani u zavisnosti od histološkog tipa tumora. Kod skvamocelularnog karcinoma na desnoj strani najviše je zastupljena pneumonektomija, za razliku od adenokarcinoma gde dominira desna gornja lobektomija. U ovim raspodelama razlika nije statistički značajna ($p=0,145$; $P>0,05$).

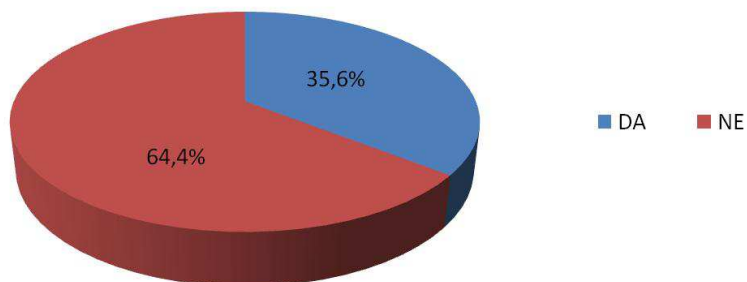


Na grafiku 49 je prikazana distribucija obima resekcije na levoj strani u zavisnosti od histološkog tipa tumora. Na levoj strani kod skvamocelularnog karcinoma najzastupljenija je pneumonektomija, dok je kod adenokarcinoma najzastupljenija leva gornja lobektomija. Razlika nije statistički značajna ($p=0,636$; $p>0,05$).

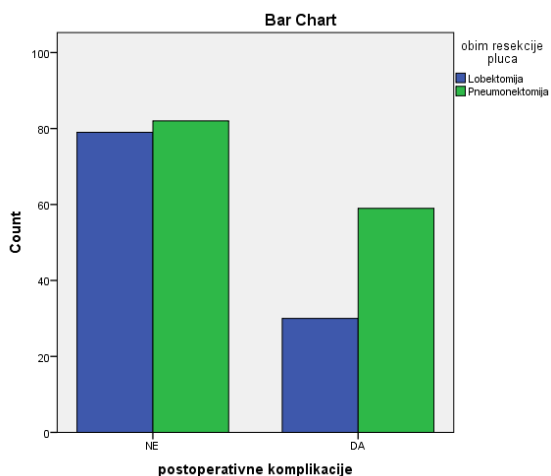


Na grafiku 50 je prikazana distribucija obima resekcije u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Lobektomije su najzastupljenije u I i II stadijumu bolesti dok je u III stadijumu najzastupljenija pneumonektomija. Razlika nije statistički značajna.

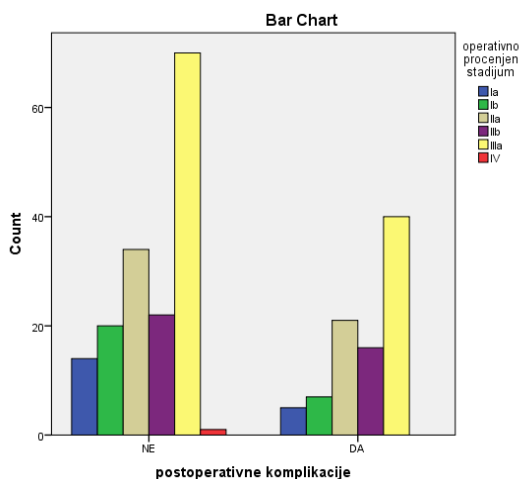
Post operative komplikacije



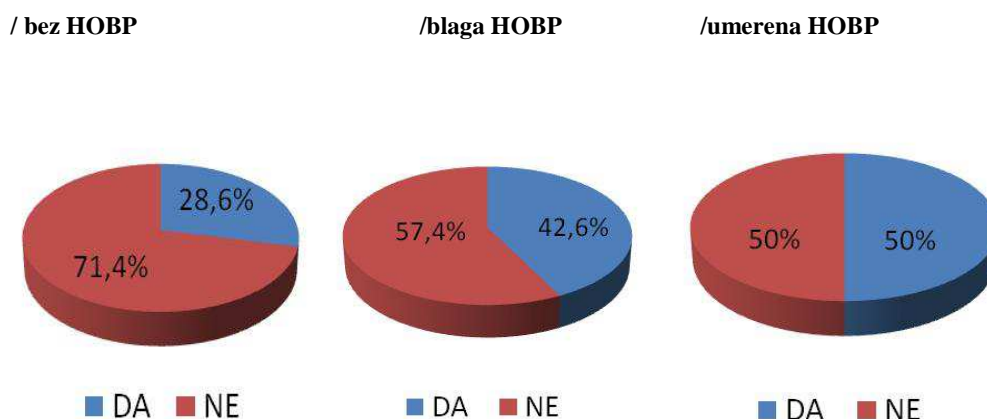
Na grafiku 51 je prikazana učestalost postoperativnih komplikacija u celoj grupi. Postoperativne komplikacije su bile prisutne kod 35,6% pacijenata. Bez komplikacija je bilo 64,4% pacijenata.



Na grafiku 52 je prikazana distribucija pacijenata sa i bez postoperativnih komplikacija zavisno od obima resekcije (lobektomija/pneumonektomija). Postoperativne komplikacije su se značajno češće javljale kod pacijenata sa učinjenom pneumonektomijom u odnosu na lobektomiju (66,3%:33,7%). Razlika je statistički značajna ($p=0,019$; $p<0,05$). Kod pacijenata kod kojih se nisu javljale postoperativne komplikacije raspodela zastupljenosti lobektomije u odnosu na pneumonektomiju je podjednaka (49,1:50,9%).



Na grafiku 63 je prikazana distribucija pacijenata sa i bez postoperativnih komplikacija u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma bolesti. Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi postoperativnih komplikacija u zavisnosti od operativnog stadijuma ($p=0,660$; $p>0,05$). Najveći broj pacijenata sa komplikacijama (36,4%) je u IIIa stadijumu bolesti. Takođe treba istaći da je u IIIa stadijumu 63,6% pacijenata bilo bez postoperativnih komplikacija.



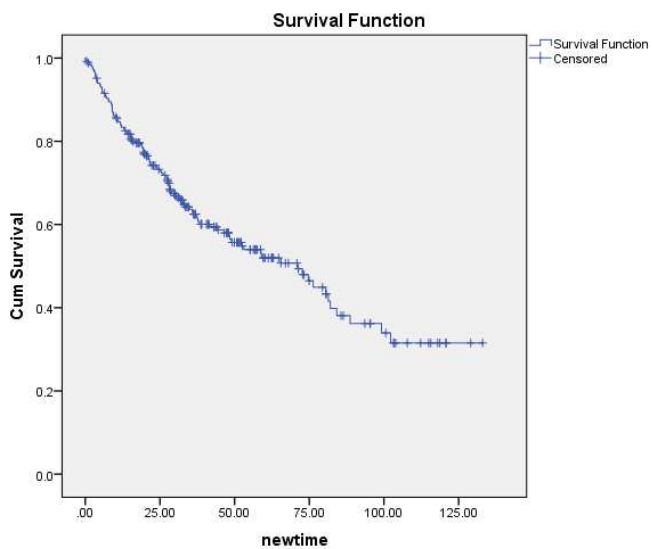
Postoperativne komplikacije u zavisnosti od HOBPa (1. Ne 2. Da)

Na grafiku 64 je prikazana raspodela pacijenata sa i bez postoperativnih komplikacija zavisno od tipa poremećaja disajne funkcije (HOBP). Kod 28,6% pacijenata bez opstrukcije su se javljale postoperativne komplikacije, dok su postoperativne komplikacije kod pacijenata sa blagom opstrukcijom bile zastupljene u 42,6% slučajeva, i kod pacijenata sa umerenom HOBP u 50% slučajeva. Postoji statistički značajna razlika u pojavi postoperativnih komplikacija u zavisnosti od HOBPa ($p=0,016$; $p<0,05$).



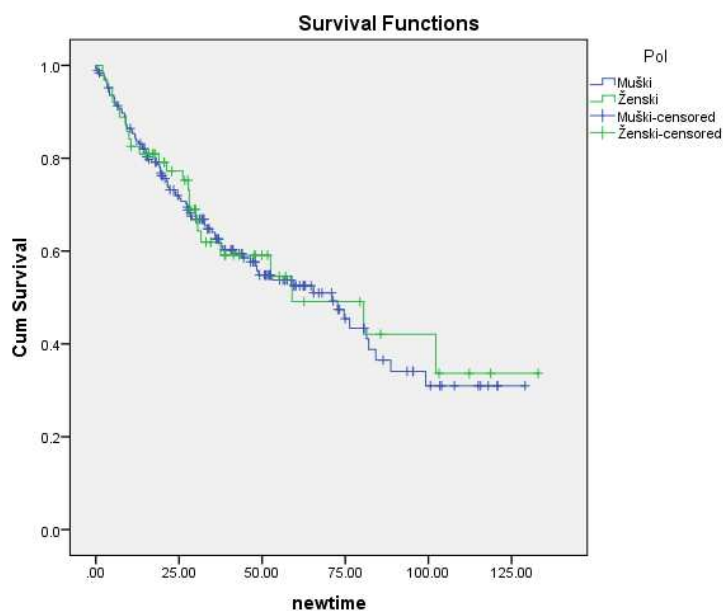
Na grafiku 55 je prikazana distribucija pacijenata sa i bez komplikacija u zavisnosti od komorbiditeta. Postoperativne komplikacije kod pacijenata bez komorbiditeta su se javljale u 21,5% slučajeva, dok su se značajno češće javljale kod pacijenata sa HOBP i kardiovaskularnim komorbiditetom (41,7%:47%). Razlika u pojavi komplikacija u zavisnosti od komorbiditeta je statistički značajna ($p=0,004$; $p<0,05$).

4.3. Ishod lečenja



Preživljavanje

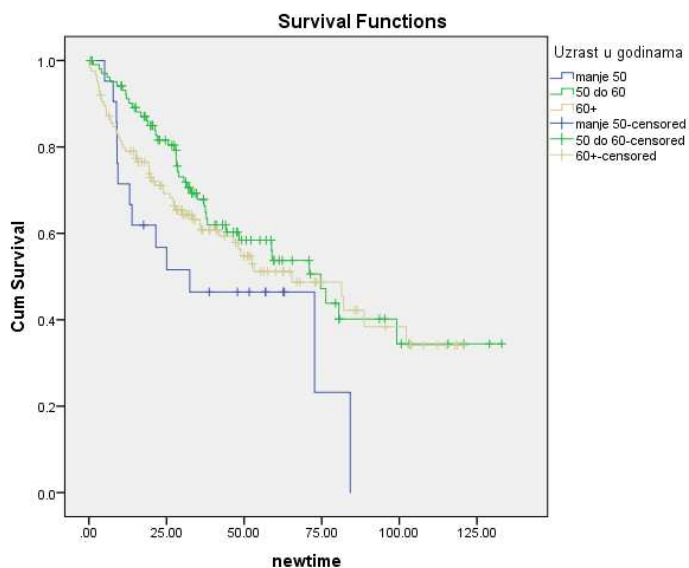
Na grafiku 56 prikazana je distribucija preživljavanja za celu grupu. Mediana preživljavanja je iznosila 71,0 meseci (50,9-91) (95%CI)(Log Rank Chi-Square test).



Preživljavanje / Pol

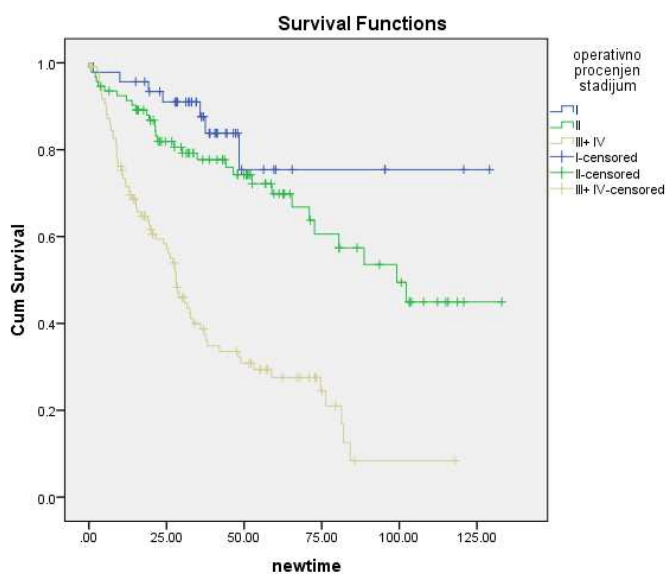
Na grafiku 57 prikazana je distribucija preživljavanja u zavisnosti od pola bolesnika. Mediana preživljavanja za pacijente muškog pola je iznosila 71 mesec (50,8- 91,2) a

ženskog pola 59 meseci (15,8-102,2)(95%CI). Nema statistički značajne razlike u preživljavanju u zavisnosti od pola bolesnika ($p=0,834$; $p>0,05$).



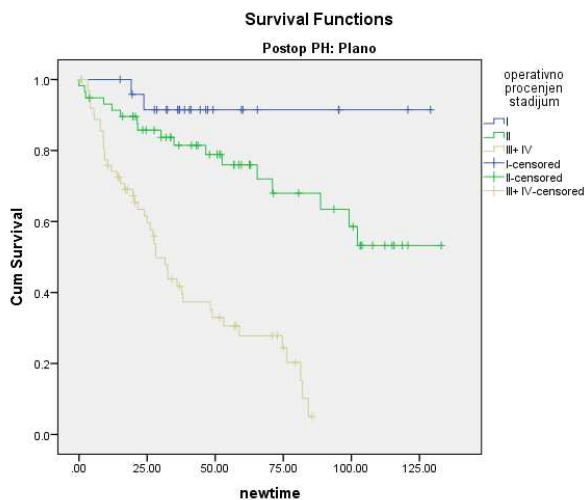
Preživljavanje / uzrast

Na grafiku 58 prikazana je distribucija preživljavanja u zavisnosti od uzrastne dobi bolesnika. Mediana preživljavanja za pacijente uzraste dobi 40-49 godina je iznosila 32,5 meseci, uzrasta 50-59 godina 74,7 meseci (55,4-94), i uzrasta 60 godina 65,4 meseci (38,9-91,9)(95%CI). Ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,147$; $p>0,05$).



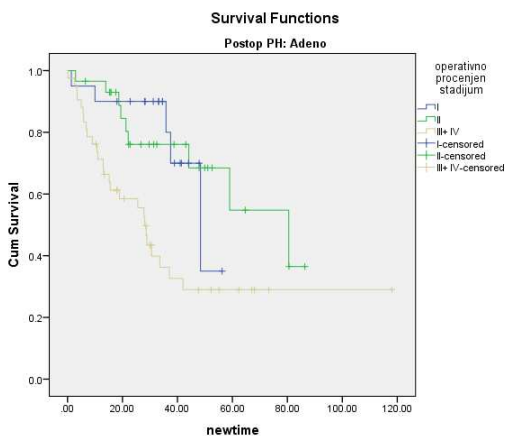
Preživljavanje / op. stadijum

Na grafiku 59 prikazana je distribucija preživljavanja u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma bolesti. Mediana preživljavanja za pacijente u II stadijumu bolesti je iznosila 99,2 meseca (71,3-127,1), u III stadijumu 28,1 meseci (23,8-32,4)(95%CI). Postoji statistički visoko značajna razlika u preživljavanju u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p<0,01$).



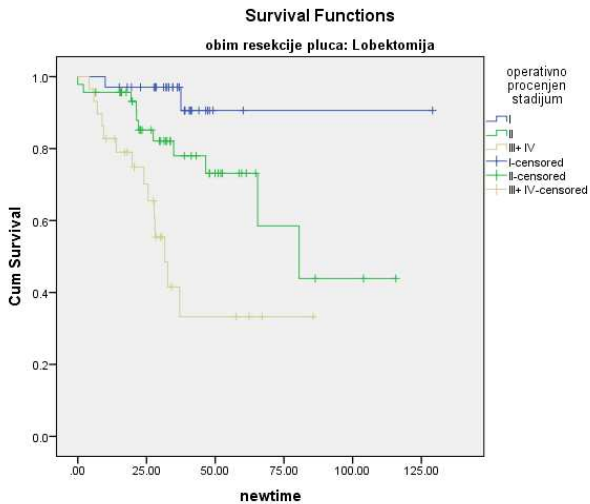
Preživljavanje

Na grafiku 60 prikazana je distribucija preživljavanja za skvamocelularni karcinom u zavisnosti od operativnog stadijuma. Mediana preživljavanja u III stadijumu je iznosila 28,2 meseci (22,1-34,3)(95%CI). Postoji statistički visoko značajna razlika u preživljavanju za skvamocelularni karcinom u zavisnosti od operativnog stadijuma($p<0,01$).



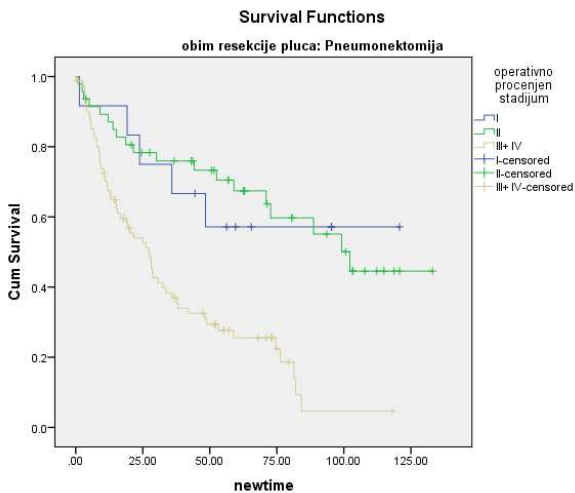
Preživljavanje

Na grafiku 61 prikazana je distribucija preživljavanja za adenokarcinom u zavisnosti od operativnog stadijuma. Mediana preživljavanja u III stadijumu je iznosila 28,1 meseci (23,8-32,4)(95% CI). Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju za adenokarcinom u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p=0,003$; $P<0,05$).



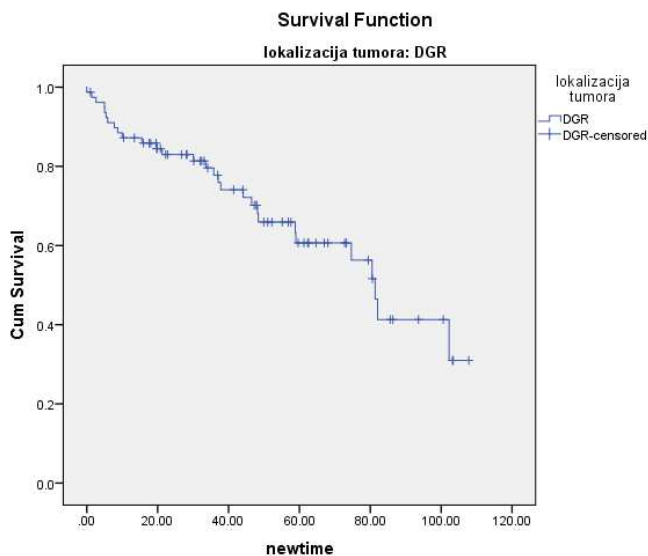
Preživljavanje / lobektomija

Na grafiku 62 prikazana je distribucija preživljavanja za obim resekcije lobektomija u zavisnosti od operativnog stadijuma. Mediana preživljavanja u II stadijumu je iznosila 80,5 meseci (46,7-114,3), u III 31,6 meseci (24,4-38,9)(95% CI). Postoji statistički visoko značajna razlika u preživljavanju bolesnika za obim resekcije lobektomija u zavisnosti od operativnog stadijuma ($p<0,001$).



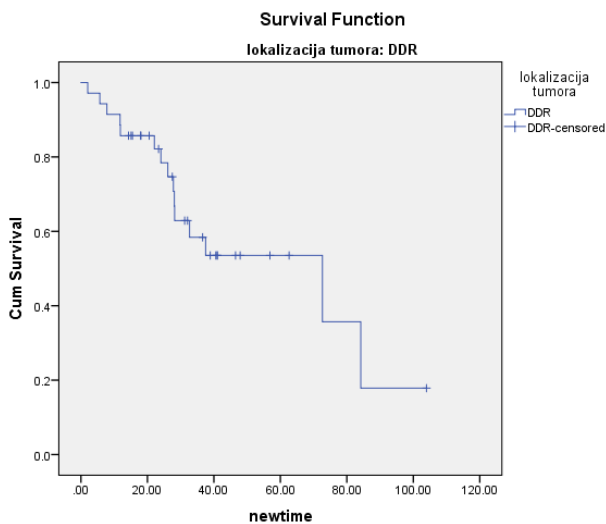
Preživljavanje / pneumonektomija

Na grafiku 63 prikazana je distribucija preživljavanja za obim resekcije pneumonektomija u zavisnosti od operativnog stadijuma. Mediana preživljavanja u II stadijumu je iznosila 102,2 meseca (77,6-126,9), u III 27,2 meseci (19-35,4)(95% CI). Postoji statistički visoko značajna razlika u preživljavanju bolesnika za obim resekcije pneumonektomija u zavisnosti od operativnog stadijuma ($p < 0,01$).



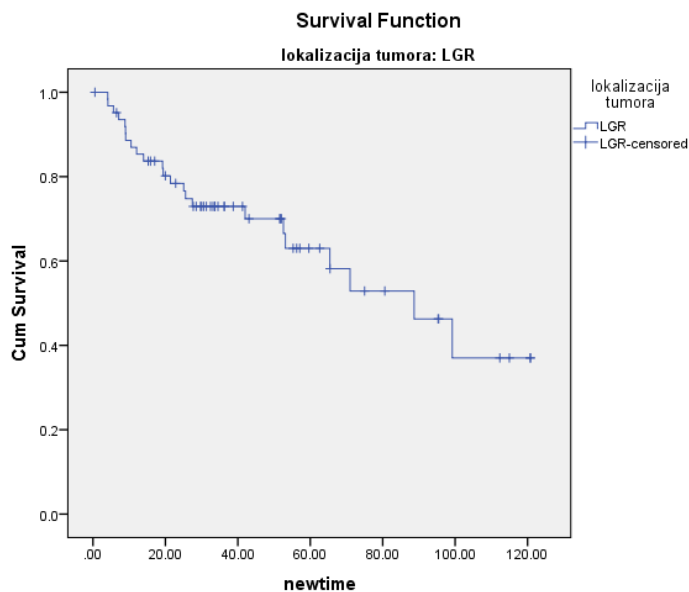
Preživljavanje / DGR

Na grafiku 64 prikazana je distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u desnom gornjem režnju. Mediana preživljavanja je iznosila 81,4 meseci(72,8-89,9)(95% CI).



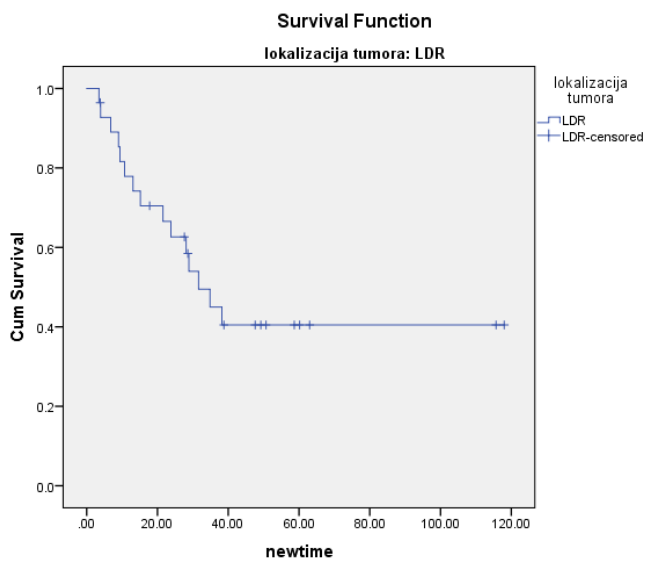
Preživljavanje / DDR

Na grafiku 65 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u desnom donjem režnju. Mediana preživljavanja je iznosila 72,7 meseci (17,5-127,9)(95% CI).



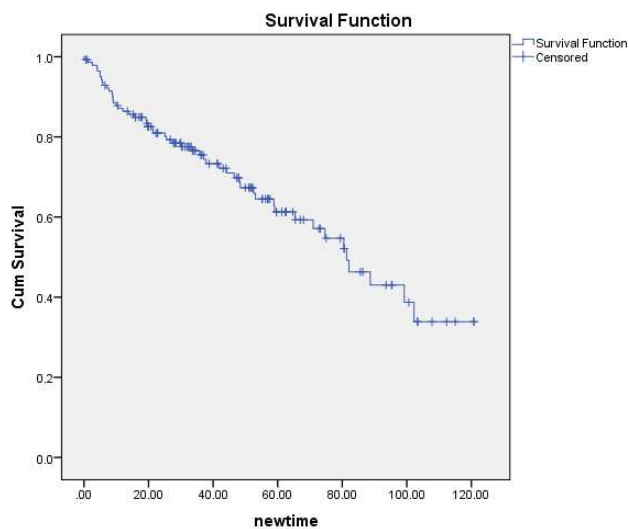
Preživljavanje / LGR

Na grafiku 66 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u levom gornjem režnju. Mediana preživljavanja je iznosila 88,7 meseci (57,3-120)(95% CI).



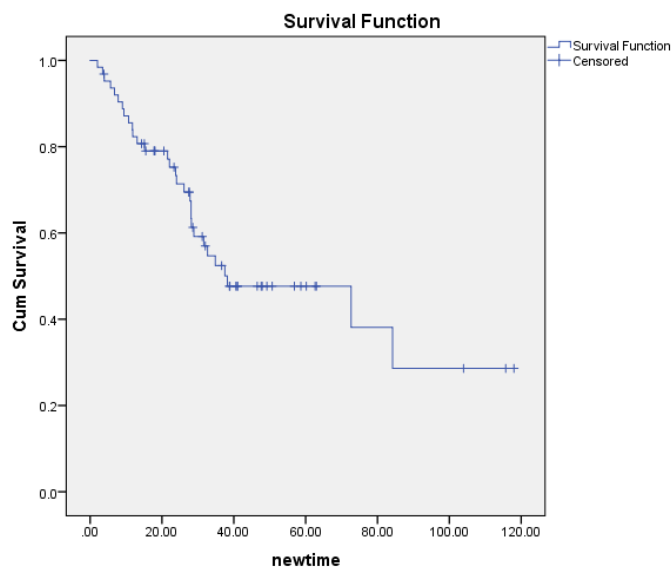
Preživljavanje / LDR

Na grafiku 67 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u levom donjem režnju. Mediana preživljavanja je iznosila 31,6 meseci (21,8-41,5)(95% CI).



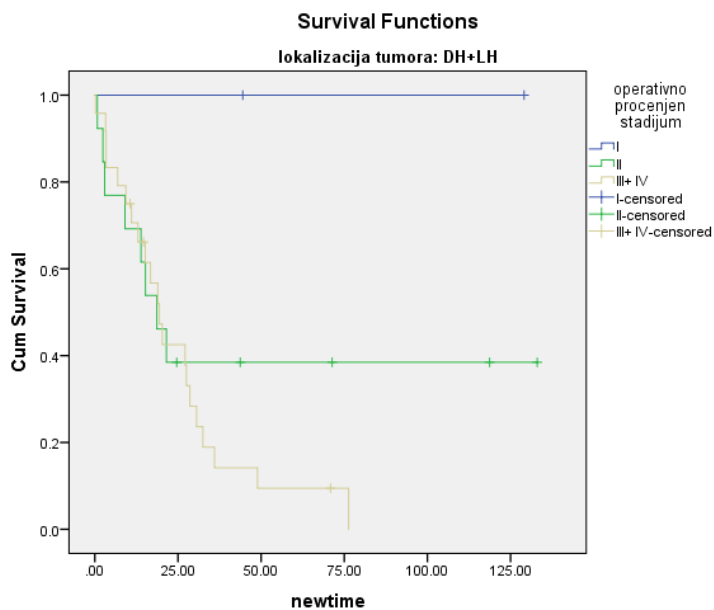
Preživljavanje / DGR + LGR

Na grafiku 68 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u gornjim režnjevima. Mediana preživljavanja je iznosila 81,4 meseci (65,8-96,9)(95% CI).



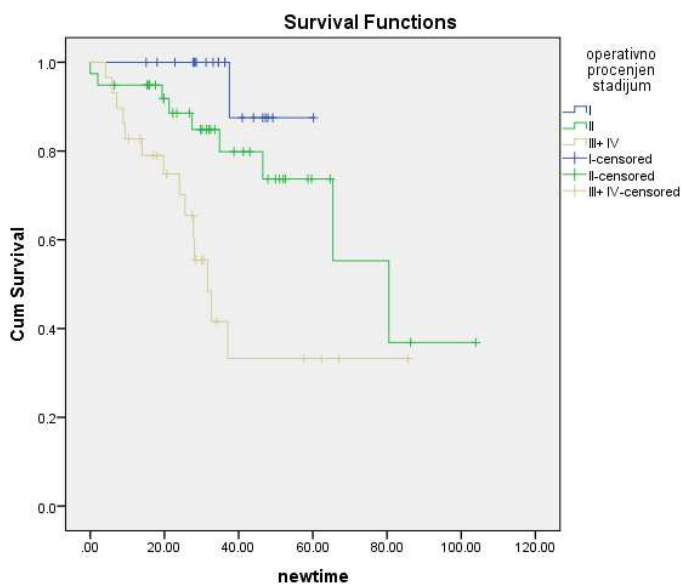
Preživljavanje / DDR + LDR

Na grafiku 69 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u donjim režnjevima. Mediana preživljavanja je iznosila 38,2 meseci (7,9-68,5)(95% CI).



Preživljavanje / DH + LH

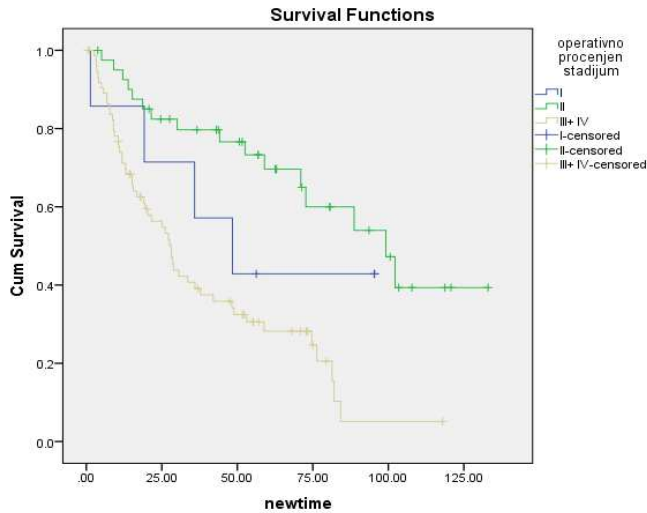
Na grafiku 70 je prikazana distribucija preživljavanja za lokalizaciju tumora u desnom i levom hilusu u odnosu na operativno procenjen stadijum.



Preživljavanje / lobektomija /adjv. th

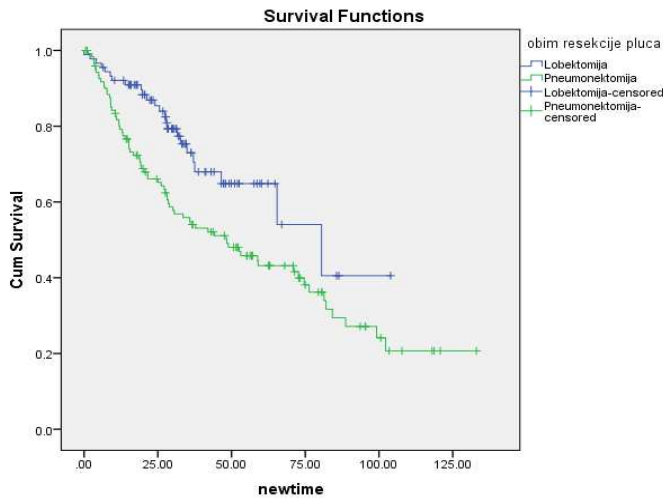
Na grafiku 71 je prikazana distribucija preživljavanja za pacijente sa učinjenom lobektomijom koji su primili adjuvantnu terapiju u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Mediana preživljavanja u II stadijumu je iznosila 80,5 meseci

(50,1-111), a u III 31,6 meseci (24,4-38,8)(95%CI). Razlika je visoko statistički značajna ($p=0,001$; $p<0,05$).



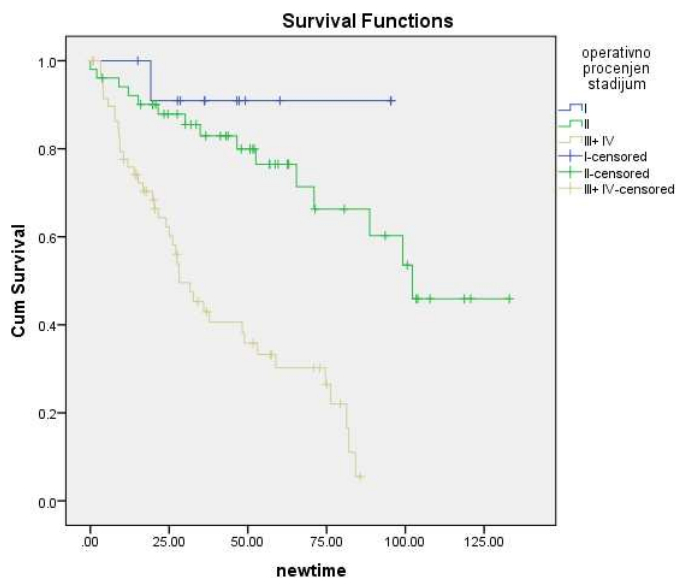
Preživljavanje / pneumonektomija / adjuv. th

Na grafiku 72 je prikazana distribucija preživljavanja za pacijente sa učinjenom pneumonektomijom koji su primili adjuvantnu terapiju u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Mediana preživljavanja u I stadijumu je iznosila 48,4 meseci (16,1-80,7)(95%CI), u II stadijumu 99,2 meseci (68,7-129,7)(95%CI), u III stadijumu 28,1 mesec (21,1-35)(95%CI). Razlika u preživljavanju je visoko statistički značajna ($p<0,05$).



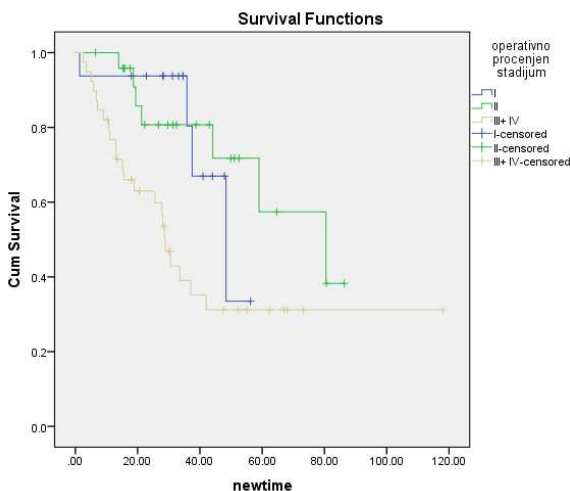
Preživljavanje / adjuvantna th.

Na grafiku 73 prikazana je distribucija preživljavanja pacijenata sa adjuvantnom terapijom u zavisnosti od obima resekcije pluća. Mediana preživljavanja za pacijente sa obimom resekcije lobektomija iznosila je 80,5 meseci (40,9-120,1)(95%CI), dok je kod pacijenata sa učinjenom pneumonektomijom mediana preživljavanja iznosila 48,4 meseci (27,8-84,4)(95%CI). Razlika je visoko statistički značajna ($p=0,006$; $p<0,05$).



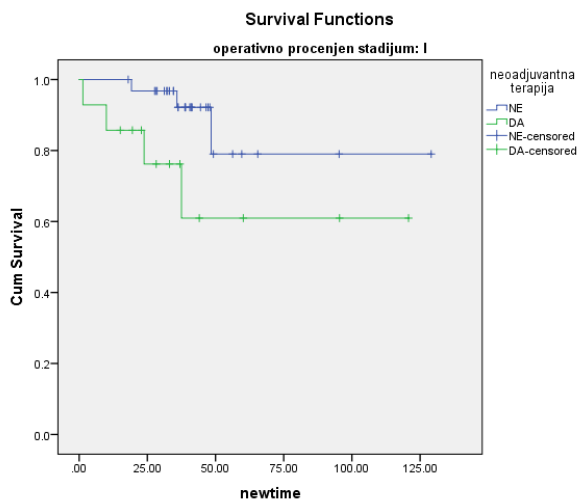
Preživljavanje / skvamo / adjuv. th

Na grafiku 74 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom koji su primili adjuvantnu terapiju u odnosu na operativno procenjen stadijum. Mediana preživljavanja u II stadijumu je iznosila 102,2 meseca, u III 28,2 meseci (19-37,4)(95%CI). Razlikau preživljavanju je visoko statistički značajna ($p<0,05$).



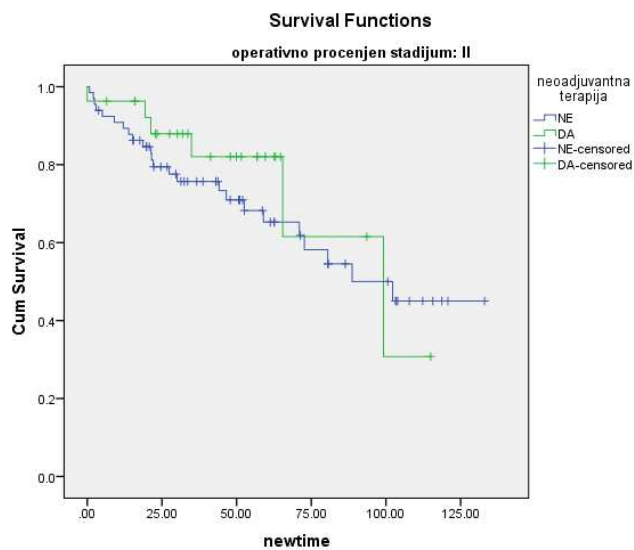
Preživljavanje / adeno / adjuv. th

Na grafiku 75 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata sa adenokarcinomom koji su primili adjuvantnu terapiju u odnosu na operativno procenjen stadijum. Mediana preživljavanja u I stadijumu je iznosila 48,4 meseci(32,4-64,3), u II stadijumu 80,5 meseci (39-122), i u III stadijumu 28,9 meseci (25,5-32,3)(95%CI). Razlika u preživljavanju je visoko statistički značajna ($p=0,008$; $p<0,05$).



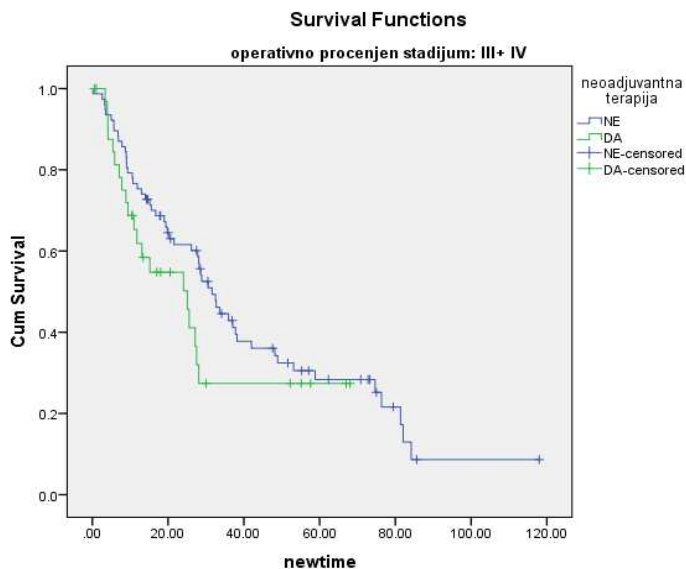
Preživljavanje / neoadjuv. th

Na grafiku 76 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata u I operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,06$; $p>0,05$).



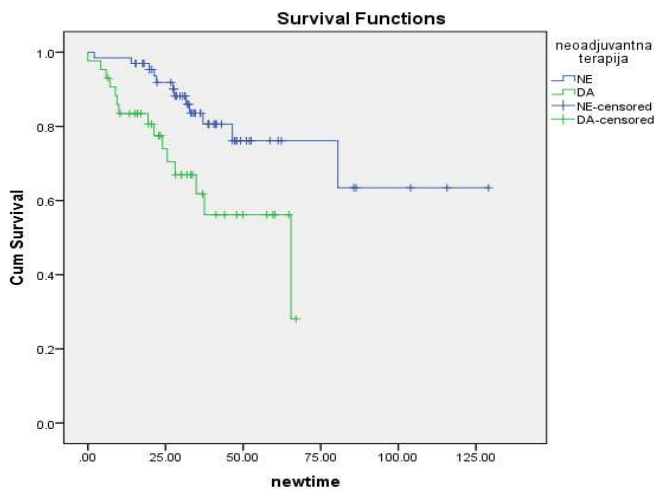
Preživljavanje / neoadjuv. th

Na grafiku 77 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata u II operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,437$; $p>0,05$).



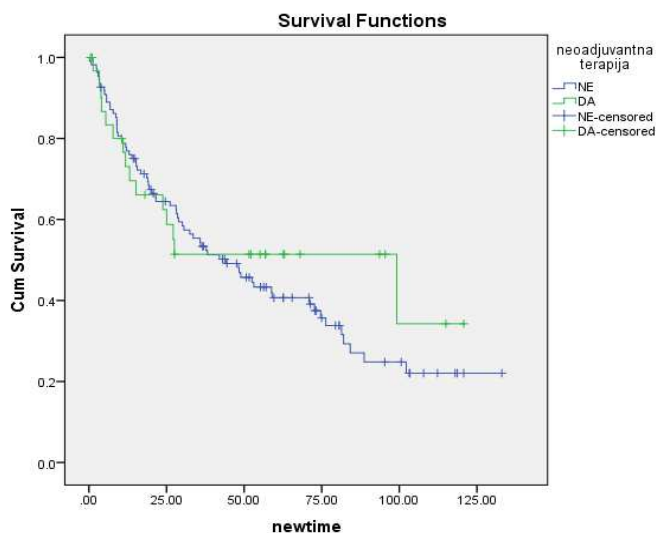
Preživljavanje / neoadjuv. th

Na grafiku 78 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata u III operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Mediana preživljavanja kod bolesnika sa neoadjuvantnom terapijom je iznosila 31,6 meseci (26-37,3), odnosno 25,1 meseci bez terapije(11,6-38,5)(95% CI). Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,194$; $p>0,05$).



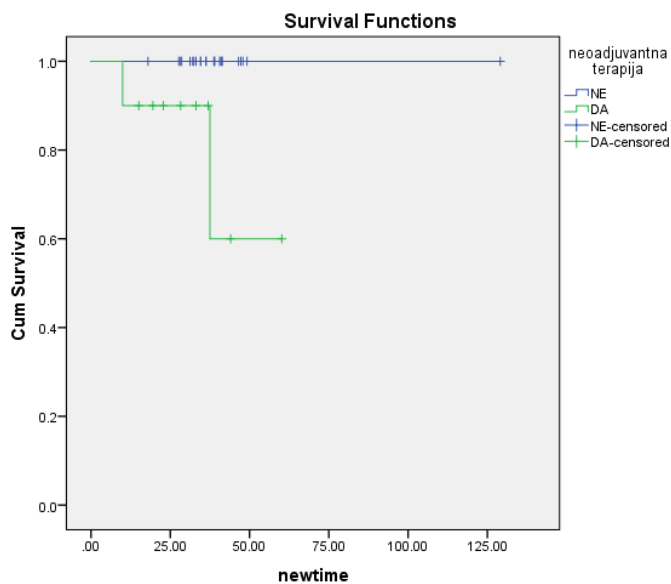
Preživljavanje / lobektomija /neoadjuv. th

Na grafiku 79 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata kod kojih je učinjena lobektomija u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Postoji statistički visoko značajna razlika u boljem preživljavanju bolesnika sa lobektomijom bez primenjene terapije ($p=0,006$; $p<0,05$).



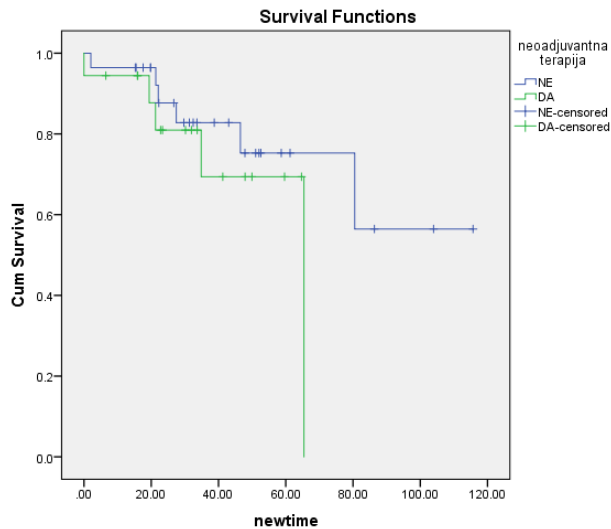
Preživljavanje / pneumonektomija / neoadjuv. th

Na grafiku 80 je prikazana distribucija preživljavanja pacijenata kod kojih je učinjena pneumonektomija u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,505$; $p>0,05$).



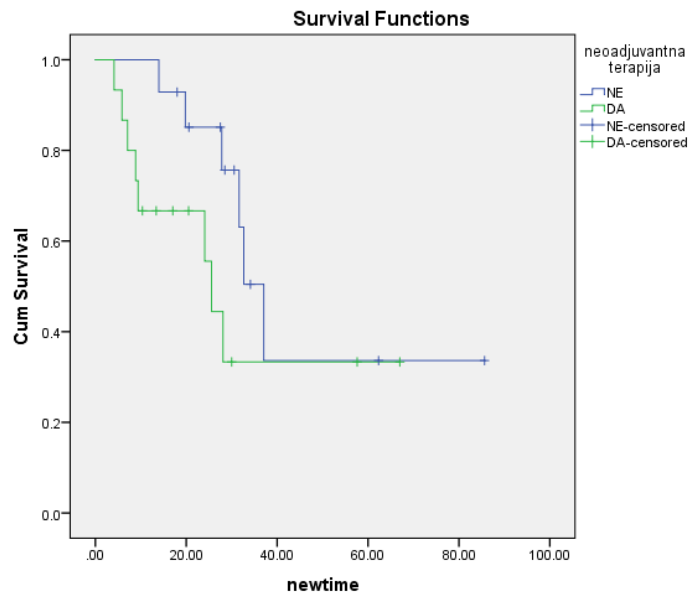
Preživljavanje / lobektomija / op. stadijum I

Na grafiku 81 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa učinjenom lobektomijom u I operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju je statistički značajna u korist bolesnika koji nisu primili neoadjuvantnu terapiju ($p=0,013$; $P<0,05$).



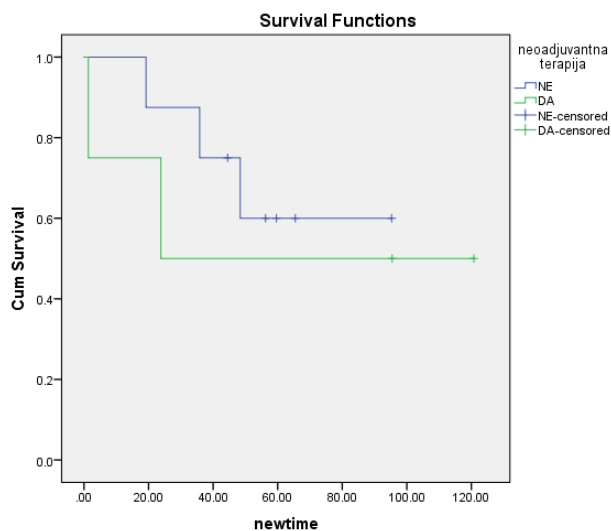
Preživljavanje / lobektomija / op. stadijum II

Na grafiku 82 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa učinjenom lobektomijom u II operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,298$; $p>0,05$).



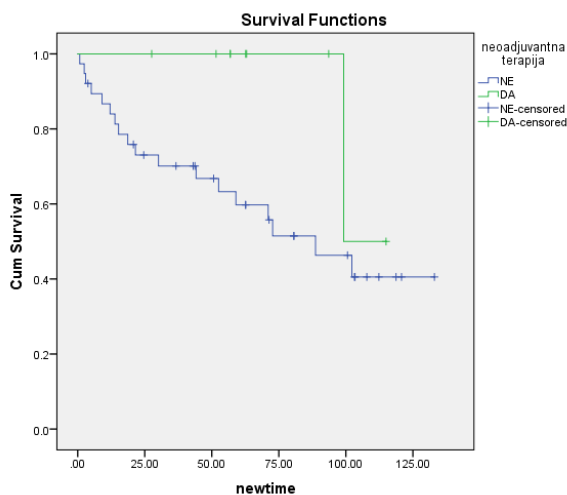
Preživljavanje / lobektomija / op. stadijum III

Na grafiku 83 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa učinjenom lobektomijom u III operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Mediana preživljavanja kod bolesnika bez terapije je iznosila 37,1 mesec (30,1-43,5)(95%CI), odnosno sa primenjenom terapijom 25,6 meseci (21,5-29,6)(95%CI). Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,151$; $p>0,05$).



Preživljavanje / pneumonektomija / op. stadijum I

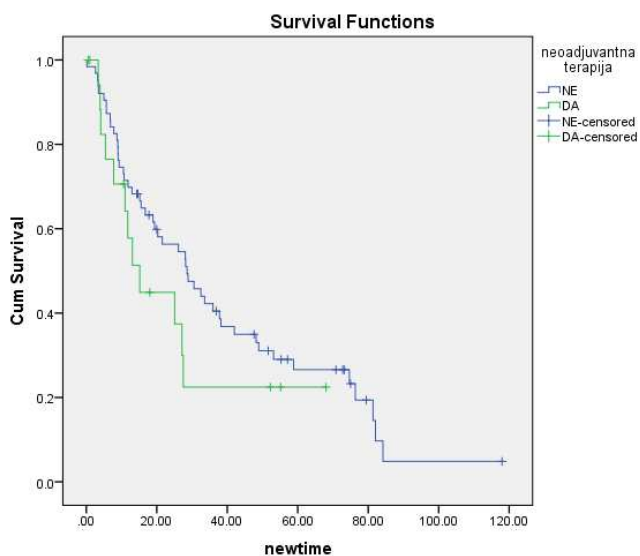
Na grafiku 84 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa učinjenom pneumonektomijom u I operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,559$; $p>0,05$).



Preživljavanje / pneumonektomija / op. stadijum II

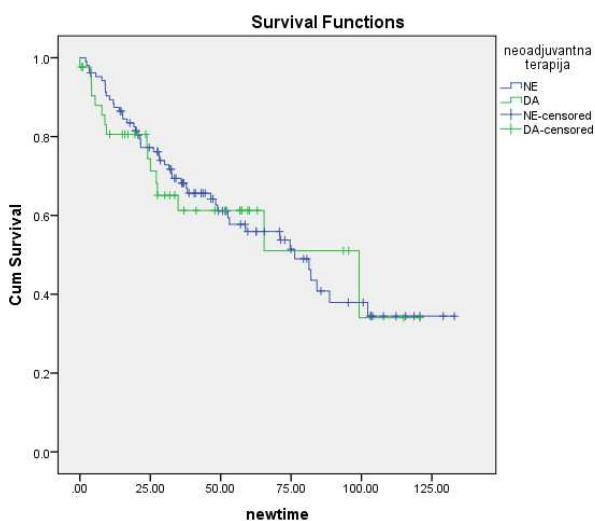
Na grafiku 85 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa učinjenom pneumonektomijom u II operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije.

Mediana preživljanja kod bolesnika bez terapije je iznosila 88,7 meseci dok je kod bolesnika sa terapijom iznosila 99,2 meseca(77,6-126,9)(95%CI). Razlika u preživljanju nije statistički značajna ($p=0,086$; $p>0,05$).



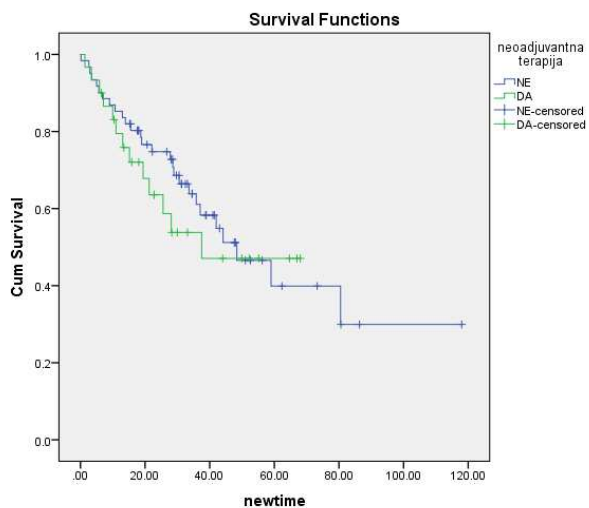
Preživljanje / pneumonektomija / op. stadijum III

Na grafiku 86 je prikazana distribucija preživljanja bolesnika sa učinjenom pneumonektomijom u III operativnom stadijumu u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Mediana preživljanja kod bolesnika bez terapije je iznosila 28,6 meseci (17,4-39,8)(95%CI), dok je kod bolesnika sa terapijom iznosila 15,2 meseca (8,7-21,6)(95%CI). Razlika u preživljanju nije statistički značajna ($p=0,260$; $p>0,05$).



Preživljanje / skvamo / neoadjuv. th

Na grafiku 87 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa skvamocelularnim karcinomom u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Mediana preživljavanja za bolesnike bez terapije je iznosila 76,3 meseci (53,6-99)(95%CI) a sa terapijom 99,2 meseci (25,5-172,9)(95%CI). Razlika u preživljavanju nije statistički značajna ($p=0,886$; $p>0,05$).



Preživljavanje / adeno / neoadjuv. th

Na grafiku 88 je prikazana distribucija preživljavanja bolesnika sa adenokarcinomom u zavisnosti od neoadjuvantne terapije. Mediana preživljavanja za bolesnike bez terapije je iznosila 48,4 meseci (28,8-68)(95%CI), a sa terapijom 37,5 meseci (25,2-63,1)(95%CI). Razlika nije statistički značajna ($p=0,572$; $p>0,05$).

5. DISKUSIJA

Postoji opšta saglasnost da je stadijum bolesti, određen na osnovu patohistološkog pregleda operativnog materijala najznačajniji prognostički faktor primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća. Međutim, i pored značajnog tehnološkog poboljšanja kako neinvazivnih, tako i invazivnih dijagnostičkih postupaka tokom poslednjih 5 godina, aktuelnost preoperativnog sagledavanja značaja pojedinih kliničkih faktora u pogledu ishoda lečenja, nije umanjena.

U prvom stadijumu bolesti, 5-godišnje preživljavanje može biti i veće od 80%. Zahvaćenost visceralne pleure, kao jedna od determinanti T2 tumora, predstavlja nepovoljan prognostički faktor u ovom stadijumu, ali je još uvek nedovoljno ispitan značaj načina zahvaćenosti visceralne pleure (123,124).

Petogodišnje preživljavanje operisanih u IIA stadijumu dostiže 55%, a u IIB stadijumu 40%. Slično prvom stadijumu i u okviru ovog stadijuma podaci o uticaju histološkog tipa i veličine tumora su kontradiktorni.

Sagledavanje prognostičkih faktora u II stadijumu otežano je otkako su revizijom TNM klasifikacije iz 1997. ovim stadijumom obuhvaćeni i tumori kategorije T3N0. Nekoliko retrospektivnih studija ukazalo je na lošije preživljavanje bolesnika sa centralno lokalizovanim tumorima koji infiltruju medijastinum ili dijafragmu, u odnosu na bolesnike sa tumorima u predelu lateralnog dela zida grudnog koša ili predela *superior sulcus-a*. (125-127).

Što se tiče III stadijuma bolesti, u kome je 5-godišnje preživljavanje samo 15-20%, prognostički faktori su najmanje sagledani. Pokušaj da se ovaj problem razjasni predstavljaju dva velika, nedavno završena randomizirana trajala. Prvi je Intergroup 0139 trajal, a drugi EORTC 08941 trajal (III faza). Ni u jednom nije konstatovana razlika u preživljavanju između grupe sa definitivnom hemio/zračnom terapijom i grupe sa indukcijom hemio/zračnom terapijom pre operacije (128-130).

Sagledavanje različitih aspekata ovog stadijuma otežava i to što pri restejdžingu posle indukcione HT, čak i uz korišćenje PET scan-a može postojati i >30% lažno pozitivnih i oko 15% lažno negativnih nalaza (131).

Aktuelnost studije proističe iz činjenice da praktično ne postoje prospektivne studije prognostičkih faktora resektabilnog karcinoma pluća posle stupanja na snagu najnovije revizije TNM klasifikacije iz 2009 (129). Kako će predložena prospektivna studija predstavljati analizu ishoda lečenja operisanih, sada svrstanih u stadijumena različita načina u odnosu na ranije studije (ukoje imaju korišćenje revizija iz 1997), dobijeni rezultati će s jedne strane, koristiti za sagledavanje praktične opravdanosti najnovije revizije TNM sistema, a sa druge će ukazati na optimalan pristup preoperativnoj selekciji uz tehnološke mogućnosti kojima raspolažemo.

Predložena studija je aktelna i zbog toga što će omogućiti da se i prognostički faktori analiziraju i zavisno od toga da li je operaciji prethodila neoadjuvantna terapija ili ne, kao i zavisno od odgovora na ovu terapiju. Na osnovu dosadašnjih saznanja, nezavisni prognostički faktori stepentumorskeregresije (I/II vs IIb/III, $p < 0.05$), kao i resekcioni status (kompletna resekcija: inkompletna resekcija), ali ne i klinički odgovor na terapiju. Predložena studija će obuhvatiti i ovu vrstu analize koja u našim uslovima do sada nije rađena.

Histološki stadijum, određen putem TNM klasifikacije, jedan je od najvažnijih faktora koji određuju prognozu i preživljavanje kod pacijenata sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća (NSCLC). Poslednja revizija klasifikacije 2009. godine dovela je do pomeranja određenih parametara iz jednog u drugi stadijum bolesti određen na osnovu TNM klasifikacije (npr. T3N0, koji je ranije bio u okviru III stadijuma, prema poslednjoj klasifikaciji pripada II stadijumu). To dovodi u pitanje u kojoj meri su ranije identifikovani prognostički faktori primenljivi u novoj klasifikaciji i da li se, usled promena klasifikacije, javljaju drugi faktori, koji bolje određuju preživljavanje (132).

Naša studija je interesantna i sa stanovišta da se u njoj nalaze pacijenti koji su primili neoadjuvantnu hemioterapiju, a posle hirurškog zahvata primili su ili adjuvantnu hemioterapiju ili zračenje. Rezultati tri kliničke studije devedesetih godina prošlog veka (neoadjuvantna terapija, hirurška resekcija, i adjuvantna terapija), koje su poredile

preživljavanje takvog načina lečenja sa ili bez neoadjuvantne terapije, dale su oprečne rezultate (133-135). Kasnije je takav pristup lečenju napušten, u korist ili neoadjuvantne ili adjuvantne primene hemioterapije, ali ne obe, pa je skorija meta-analiza rezultata takvih kliničkih studija poredila neoadjuvantnu naspram adjuvantne primene hemioterapije, i zaključila da nije bilo nikakve razlike u preživljavanju (136).

Rezultati naše studije dakle imaju mogućnost ne samo da doprinesu na terenu gde su ranije dobijeni oprečni rezultati, već i da razjasne da li primena neoadjuvantne hemioterapije u kombinaciji sa drugim modalitetima postoperativnog lečenja ima uticaj na preživljavanje u odnosu na modalitete lečenja koji ne uključuju neoadjuvantnu hemioterapiju.

Primenjivost rezultata naše studije limitirana je na pacijente sa resektabilnim nesitnoćelijskim karcinomom (NSCLC) od I do IIIA stadijuma bolesti. Međutim, u praksi većina NSCLC pacijenata (70%) dijagnostikuje se u poodmakloj fazi bolesti (IV stadijumu), kada operativno lečenje uglavnom nije indikovano. Čak i među pacijentima stadijuma I-IIIa, stadijum bolesti nije jedini kriterijum koji određuje da li je pacijent operabilan. Naime, za svakog pacijenta ponaosob razmatra se, koliki je rizik za razvoj komplikacija hirurškog lečenja (u prvih 30 dana posle operacije). Taj rizik zavisi i od vrste hirurške resekcije. Lobektomija nosi nešto manji rizik (2.3%) u odnosu na pneumonektomiju (5.8%) (136). Pored tipa operacije, mnoštvo drugih faktora utiče na rizik za razvoj komplikacija hirurškog lečenja. Francusko udruženje torakalnih i kardiovaskularnih hirurga prodložilo je model – sistem bodovanja, takozvani Thoracoscore, koji se zasniva na linearnoj regresiji u koju ulazi niz faktora: pol i starost bolesnika, hitnost hirurške intervencije, maligne bolesti, udružena oboljenja, ASA skor, Zubrod skor, stepen dispnoje i vrsta hirurške intervencije (137). Torakoskor (thoracoscore) je sistem bodovanja koji predviđa postoperativni, intrahospitalni ishod u opštoj grudnoj hirurgiji. Parametri bodovanja su pol i starost bolesnika, hitnost hirurške intervencije, maligne bolesti, udružena oboljenja, ASA skor, Zubrod skor, stepen dispnoje i vrsta hirurške intervencije. Najveći negativni uticaj na neposredni postoperativni ishod imaju vrsta operacije (pneumonektomija), Zubrod skor i ASA klasifikacija.

Iako stariji pacijenti imaju neke od ovih parametara uvek nepovoljnije u odnosu na mlađe (lošije početno zdravstveno stanje, koje se odražava preko slabijeg ASA i ECOG skora), godine pacijenta same po sebi nisu dovoljan faktor da se mogućnost operacije isključi. Salati i kolege su uočili da se već tri meseca posle operacije, kvalitet života kod starijih pacijenata nije se razlikovao od onog kod mlađih (138).

Te nalaze su potvrdili i Chambers i kolege koji su analizirali literaturu i utvrdili da se morbiditet, mortalitet i preostali kvalitet života ne razlikuju između pacijenata starijih od 70 godina u odnosu na one, koji su bili mlađi od 70 godina (139). Ovi autori nisu našli nikakvu razliku između te dve starosne grupe ni u dužini ostanka u bolnici, kao ni značajne razlike u funkciji pluća. Sniženje postoperativnog FEV1 (13% kod <70 godina naspram 18% kod >70 godina; $p=0.34$), a smanjenje funkcionalnog vitalnog kapaciteta (9% kod <70 godina naspram 14% kod >70 godina, $P=0.31$).

Funkcija pluća pre operacije nije samo značajan faktor koji određuje rizik od smrti tokom operacije (pa je time obuhvaćena u Thoracoscore), već direktno određuje i kvalitet života posle operacije time što određuje stepen postoperativne dispnee. Smatra se da težina respiratornih simptoma više doprinosi smanjenju kvaliteta života nego što utiče samo smanjenje ventilatorne funkcije (138). Postoje indikacije da faktor koji ukazuje na transfer ugljen monoksida (TLCO) može donekle da predvidi stepen postoperativne dispnee. Na osnovu tih saznanja, preporučuje se da se pacijentima sa malim rizikom od postoperativne dispnee predloži hirurško lečenje, dok pacijentima sa umerenim i visokim rizikom treba prvo predočiti rizik od postoperativne dispnee i komplikacija vezanih za dispneu, radi odluke da li da se podvrgnu hirurškom tretmanu ili ne (141).

Pored parametara obuhvaćenih Thoracoscor-om, kardiovaskularni faktori uzimaju se u obzir kada se određuje stepen rizika svakog pacijenta za operativnim torakohirurškim tretmanom. Američki kolegijum kardiologa (ACC) smatra da resekcija pluća nosi rizik od 1-5% da dodje do srčanog udara (uključujući fatalne i nefatalne srčane udare) (140). Usled toga, preporuka je da se takva operacija ne izvodi u roku od 30 dana od srčanog udara, da se stanje srca stabilizuje pre operacije, i da se pacijenti sa 3 ili više faktora rizika za srčani udar, i oni sa oslabljenom funkcijom srca upute

kardiologu na konsultacije da li je operacija pluća suviše rizična i da li treba da se privremeno ili trajno odloži.

Ova detaljna razmatranja, koji sve faktori utiču na to da li će se pacijentima sa stadijumom I-IIIa preporučiti resekcija pluća ili ne, dodatno ilustruje profil pacijenata kojima je dostupna operacija. Ona pruža dodatnu informaciju u odnosu na ulazne kriterijume, odnosno kriterijume za isključivanje iz studije.

Osim toga, naša studija uključila je samo pacijente sa kompletnom resekcijom, dok je nepotpuna resekcija sama po sebi loš prognostički faktor za preživljavanje. Usled tako pažljivo odabranih pacijenata sa stadijumom I-IIIa, rezultati u našoj studiji ne mogu se generalizovati na sve pacijente sa stadijumom I-IIIa NSCLC, niti se preživljavanje u našoj studiji može direktno porediti sa preživljavanjem svih pacijenata sa stadijumom I-III NSCLC. Međutim, dizajn ove studije omogućava da se postignu ciljevi ovog istraživanja uključujući sagledavanje prognostičkog značaja pojedinih faktora rizika za hirurško lečenje, da se analizira razlika u prognostičkom značaju pojedinih činilaca u prethodnoj i novoj TNM klasifikaciji bolesti iz 2009, i da se ispita značaj primene preoperativne hemioterapije na preživljavanje operisanih u odnosu na pacijente istog stadijuma kod kojih ta terapija nije primenjena.

Demografska struktura učesnika svake studije može da utiče na ishod rezultata i usled toga je velika pažnja posvećena analizama strukture pacijenata naše studije. Većina pacijenata su bili muškog pola (75%), što nije iznenađujuće, kad se uzme u obzir incidencija raka pluća u Srbiji. Podaci Registra za rak u Centralnoj Srbiji pokazuju da je u 2010. godini, poslednjoj za koju su podaci dostupni, bilo dijagnostikovano 2.971 novih slučajeva karcinoma pluća (C34) kod muškaraca i 994 slučajeva kod žena (142). Podaci za NSCLC nisu dostupni, ali s obzirom da na NSCLC otpada oko 80% svih karcinoma pluća (143), može se pretpostaviti da ovaj odnos muškog naspram ženskog pola od tri prema jedan, verovatno važi i za NSCLC. Dakle, zastupljenost polova u našoj studiji odražava zastupljenost među polovima u opštoj populaciji. Poređenja radi, zastupljenost ženskog pola među NSCLC je nešto niža u poređenju sa podacima iz Sjedinjenih Američkih država, gde je zastupljenost polova među pacijentima sa karcinomom pluća više izjednačena: 57% muškaraca naspram 43% žena (144).

Iako je bilo mnogo više muških pacijenata u studiji (75%), prosečna starost pacijenata muškog pola bila je gotovo identična onoj kod ženskog pola (obe oko 59 godina) i tu nisu uočene statistički značajne razlike. Preko 85% pacijenata koji su ušli u ovu studiju bili su u starosnim grupama od 50 do 59 godina i od 60-69 godina, gotovo ravnomerno raspoređeni među ovim starosnim grupama. Naprotiv, samo 8% pacijenata je bilo starosti od 40-49 godina, i samo 6% njih bilo je starije od 70 godina (Tabela 3 i Grafik 3). Koliko to odgovara starosnoj strukturi bolesnika sa NSCLC u opštoj populaciji u Srbiji teško je reći, jer tako detaljni podaci nisu objavljeni od strane Registra za rak (142).

Medjutim, podaci iz američkog SEER registra jasno ukazuju na to da se incidencija NSCLC povećava u svakoj starosnoj grupi u odnosu na prethodnu, kako kod muškaraca, tako i kod žena i najviša je u grupi iznad 70 godina. Različiti faktori mogu doprineti tome da je zastupljenost pacijenata u starosnoj dobi iznad 70 godina slabije zastupljena, kako u našoj studiji, tako i u drugim studijama ove vrste. Na primer, stariji pacijenti se teže odlučuju da se leče, ali ono što je verovatno više imalo uticaja, je činjenica da su komorbiditeti sve više prisutni kod njih i manje je verovatno da ih njihovo opšte zdravstveno stanje čini pogodnim kandidatima za hirurško lečenje.

Tabela: SEER 1: Incidencija* NSCLC u Americi kod bele rase:

Godine	Oba pola zajedno	Muškarci	Žene
<35	1.9	1.7	2.0
35-39	2.5	2.4	2.5
40-44	6.2	5.4	7
45-49	17.3	16.6	17.9
50-54	36.7	37.6	35.7
55-59	64.1	71.3	57.2
60-64	111.5	125.8	98
65-69	199.2	223.4	177.2
70-74	274.3	317.2	237.8
75-79	330.1	395.9	278.7
80-84	314.6	403.7	254.1
85+	186.1	276.8	140.7

*Incidencija izražena kao broj novih slučajeva godišnje na 100,000 stanovnika.

Podaci o preživljavanju bili su dostupni za svih 250 pacijenata u studiji. Neočekivano, rezultati su pokazali da su pacijenti u starosnoj grupi <50 godina imali znatno lošije preživljavanje u odnosu na ostale starosne grupe, a preživljavanje u

odnosu na grupu od 50-59 godina dostiglo je statistički značaj. Naime, pacijenti mlađi od 50 godina u proseku su imali preživljavanje 44.1 meseci (95% CI 29.0 do 59.3 meseci), a pacijenti od 50-59 godina 76.8 meseci (95% CI 64.9 do 88.9 meseci).

Prema SEER podacima, NSCLC pacijenti mlađi od 45 godina imaju najbolje preživljavanje (35% njih preživi 5 godina), naspram svih ostalih starosnih grupa, gde je petogodišnje preživljavanje za svaku grupu ispod 25% . Medutim, stadijum bolesti je preovlađujući faktor, u odnosu na godine. Bez obzira na godine, 5-godišnje preživljavanje NSCLC pacijenata sa lokalizovanom bolešću je 59.3%, sa lokoregionalnom 31.1%, sa diseminovanom (distalnom) 4.6% .

Tabela: SEER 2: 5-godišnje preživljavanje NSCLC u Americi kod bele rase:

Godine	Oba pola zajedno	Muškarci	Žene
<45	34.9	29.7	39.6
45-54	24.2	19.1	29.8
55-64	23.7	19.9	28.8
65-74	23	19.4	27.2
75+	17.8	15	20.5
<65	24.5	20.2	29.8
Stadijum			
Svi zajedno	22	18.4	25.9
Lokalizovana bolest	59.3	53.5	64.5
Regionalna bolest	31.1	27.9	34.8
Deseminovana bolest	4.6	3.7	5.7

*Preživljavanje izraženo u procentima.

Zanimljiva saznanja proistekla su iz analiza vrste operacije u našoj studiji. Po pitanju strane na kojoj je izvršena operacija, za nijansu je bio veći broj desne posterolateralne torakotomije u odnosu na levu stranu (56.8 % naspram 43.2%) i ta razlika nije bila statistički značajna (Tabela 2, Grafik 2). Takođe, razlika u operisanoj strani nije bila statistički značajna ni između polova (Tabel 4, Grafik 4).

Raspodela pacijenata po starosnoj dobi u zavisnosti od pola prikazana je u Tabeli 3 i Grafiku 3. Dve starosne grupe su pokazale odstupanje od prosečnog odnosa muškaraca prema ženama od 75% prema 25%. U starosnoj grupi 40-49 godina i onoj iznad 70 godina, zastupljenost žena je bila nešto veća, tako da je odnos muškaraca prema ženama u svakoj od ove dve grupe iznosio 67% prema 33%.

Ostaje da se vidi da li nešto veća zastupljenost žena od proseka (33% naspram 25%) u najmlađoj kategoriji odražava mogućnost da je verovatnoća da žene obole od NSCLC ranije nešto veća. Na to ukazuju i SEER analize prema kojima je incidencija NSCLC viša kod žena nego kod muškaraca u starosnoj grupi od 40-44 godine (7/100,000 naspram 5.4/100,000), kao i u starosnoj grupi od 45-49 godina (17.9/100,000 naspram 16.6/100,000). U svim ostalim starosnim grupama incidencija NSCLC uvek je viša kod muškaraca nego kod žena (149).

Engleston i kolege analizirali su moguće faktore rizika za NSCLC kod žena (145). Jedan od parametara, koje su analizirali, može da objasni veću zastupljenost NSCLC kod žena u najmlađoj starosnoj grupi, je hormonalna terapija. Nekoliko studija je pokazalo povezanost uzimanja hormonalne terapije kod žena u pre i perimenopauzi i povećanog rizika za nastanak karcinoma pluća (146,147). Jedna ranija studija je ukazala na sinergističko dejstvo pušenja i hormonalne terapije u povećanju rizika od NSCLC kod žena (žene koje su pušile i uzimale hormonalnu terapiju imale su čak 2.5 puta veći rizik od NSCLC u poredjenju sa ženama koje su uzimale hormonalnu terapiju a bile su nepušači (148).

Naprotiv, nešto veća zastupljenost žena u najvišoj starosnoj grupi (iznad 70 godina), možda može da se objasni i činjenicom da je prosečni životni vek žena u Srbiji veći nego kod muškaraca. Prema izveštaju Ministarstva Zdravlja Republike Srbije, prosečan životni vek muškaraca u 2009. bio je 71,1 godinu, dok je prosečan životni vek žena bio 76,4 godine.

Analize učestalosti histoloških tipova NSCLC u našoj studiji pokazale su da je učestalost skvamocelularnog karcinoma bila 58,8%, a adenokarcinoma 36,4%. Treći najučestaliji je bio krupnoćelijski karcinom prisutan u 3.6% pacijenata iz naše studije (Tabela 5, Grafik 5). To su inače tri najučestalija tipa NSCLC, ali je njihovo prisustvo u literaturi opisano u drugačijem odnosu glavna dva tipa. Adenokarcinom se javlja češće (38.5%) u odnosu na skvamocelularni karcinom (20%), dok je učestalost krupnoćelijskog karcinoma prisutna slično kao u našoj studiji (2.9%) (150,151). Veća učestalost adenokarcinoma u odnosu na skvamocelularni karcinom je posledica naglog porasta incidencije adenokarcinoma u poslednjih nekoliko decenija, što je dovelo do

toga da je adenokarcinom prestigao skvamocelularni karcinom po učestalosti (148). Pretpostavlja se da je porast adenokarcinoma povezan sa porastom u korišćenju cigareta (152). Medjutim, adenokarcinom se često javlja i kod mlađjih pacijenata, pogotovo kod nepušača (153). Nekoliko faktora rizika dovedeno je u vezu sa pojavom adenokarcinoma kod nepušača, a da se pri tom ni jedan ne izdvaja kao glavni faktor (153,154). Oni uključuju pasivno pušenje, izloženost radonu, različiti uzročnici iz životne sredine (npr., zagađjenost vazduha, azbest, arsenik), bolesti pluća u porodici, kao i genetski faktori (155). Većina pacijenata u našoj studiji ipak su bili pušači ili bivši pušači (96%), samo je 4% bilo nepušača.

Veoma je interesantno da je zastupljenost dva naučestalijsa tipa bila različito rasporedjenja kod polova (Grafik 24 i grafik 25). Kod žena, naučestalijsi je bio adenokarcinom (55.6%), a skvamocelularni karcinom je bio na drugom mestu po zastupljenosti (41.3%). Kod muškaraca zastupljenost je bila suprotna. Najučestalijsi je bio skvamocelularni karcinom (64.7%), a manje zastupljen je bio adenokarcinom (29.9%). Dakle veća zastupljenost muškaraca u našoj studiji uzrokovala je pomeranje ukupne zastupljenosti kod oba pola u korist one uočene kod muškaraca i to je bio glavni uzrok odstupanja naših podataka u studiji od odnosa zastupljenosti oba tipa objavljenih u literaturi.

Interesantan rezultat je bilo statistički značajno bolje preživljavanje ($P=0.023$) skvamocelularnog u poredjenju sa adenokarcinomom. U literaturi, preživljavanje ova dva histološka tipa je bilo do skoro veoma slično. Pravi pomak dogodio se uvodjenjem ciljane terapije. U periodu od 2002. do 2005. godine odobrena su čak tri leka: erlotinib, gefitinib i pemetrexed (156). Uvodjenje ta tri leka, koji su indikovani za adenokarcinome, odnosno neskvamocelularne karcinome, dovelo je da se po prvi put u istoriji zabeleži razdvajanje u preživljavanju u korist adenokarcinoma (156). Naši rezultati, medjutim ukazuju na znatno bolje preživljavanje pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom (u proseku 77.1 meseci, 95% CI 67.6 - 86.7 meseci), nego pacijenata sa adenokarcinomom (u proseku 57.7 meseci, 95% CI 44.1 - 71.4 meseci). Pitanje preživljavanja je bilo detaljno razmatrano od strane International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), u trenutku formiranja najnovije TNM klasifikacije (157). Oni su analizirali 12.428 slučajeva NSCLC i utvrdili da su,

posle stažiranja po operativnom stadijumu, od prognostiškog značaja bile samo godine, pol, i performans status ali ne i histološki tip tumora. Njihovi podaci su pokazali upravo ono što smo i mi uočili. Da je adenokarcinom bio češći od skvamocelularnog karcinoma kod žena (55% prema 25%), dok je kod muškaraca upravo obrnuto. Skvamocelularni karcinom je češći od adenokarcinoma (57% naspram 30%). Autori su takodje pokazali da su pacijenti sa skvamocelularnim karcinomom imali bolje preživljavanje od adenokarcinoma, mada to nije važno kod žena.

Tabela 8 i Grafikon 8 prikazuju strukturu pacijenata u odnosu na procenjeni operativni stadijum. Stadijumi I do IIIA imaju mogućnost resekcije tumora, ukoliko ranije razmatrani faktori to dopuštaju. Veće prisustvo pacijenata sa višim stadijumom (gotovo 60% učesnika studije imali su stadijum IIB ili IIIA) u skladu je sa činjenicom da se većina karcinoma pluća dijagnostikuje u poodmaklom stadijumu, što doprinosi lošem preživljavanju ove vrste karcinoma (158).

Na tabeli 9 i grafiku 9a i 9b prikazana je raspodela pacijenata u zavisnosti od lokalizacije tumora. U desnom gornjem reznju tumor je bio lokalizovan u 31,6% slučajeva, u desnom donjem reznju 14% slučajeva, u srednjem reznju 2,4% slučajeva, levom gornjem reznju 25,2% slučajeva, levom donjem reznju 11,2% slučajeva, u desnom hilusu 8,8% slučajeva, dok je u levom hilusu bilo 6,8% slučajeva. Tumor se najčešće nalazio u gornjem reznju, ukupno u 56,8% slučajeva, a najređe u plućnim hilusima, ukupno u 15,6% slučajeva.

Podaci o preživljavanju u odnosu na lokalizaciju tumora, kada su posmatrane leva i desna strana zajedno, pokazali su da lokalizacija tumora u hilusu nepovoljno utiče na preživljavanje. Pacijenti sa lokalizacijom tumora u levom ili desnom hilusu imali su prosečno preživljavanje od 44.3 meseca (95% CI 28.2 – 60.4 meseca), dok su pacijenti sa drugim lokalizacijama tumora imali prosečno preživljavanje od 71.8 mesec (95% CI 64.6-79.2 meseca). Razlika u preživljavanju bila je statistički značajna ($P < 0.0001$). Uprkos uvreženom mišljenju u udžbenicima, da tumori periferne plućne lokalizacije predstavljaju negativan prognostički faktor, studija koja je skoro analizirala seriju od 841 pacijenta sa niskim stadijumom NSCLC (stadijum I i II), utvrdila je da lokalizacija tumora nije nezavisni prognostički faktor (159). Međutim, naša studija je konstatovala

da je lokalizacija u plućnim hilusima nezavisan negativni prognostički faktor kod pacijenata sa NSCLC.

U opsežnom istraživanju Lacqueta, kompletnost resekcije, broj pozitivnih limfnih žlezda u medijastinumu (N) i T komponenta tumora imali su najznačajniji uticaj na petogodišnje preživljavanje (160). Prema ovom istraživanju, lobektomija je najbolja opcija torakohirurškog lečenja za tumore T1 i T2 koji ne invadiraju pleuru ili su udaljeni od centralne karine više od 2 cm, kao i kod neočekivanog operativnog nalaza N2 žlezda i kod preoperativno verifikovanih N2 žlezda, a nakon neoadjuvantne terapije kojom je postignut *downstaging* bolesti- a sve to jedino kada može biti učinjena kompletna resekcija.

Lobektomija je torakohirurška intervencija izbora zbog najmanjeg broja komplikacija i manjeg mortaliteta u odnosu na pneumonektomiju. Lobektomija se smatra idealnom hirurškom intervencijom za lokalizovani NSCLC. Takođe, prema ovom istraživanju neoadjuvantna hemioterapija povećava dugoročno preživljavanje kod preoperativno verifikovanih N2 žlezda, a kada sledi hirurška resekcija. Ako se planira neoadjuvantna terapija, inicijalna medijastinoskopija nije neophodna. Prema pomenutom istraživanju Lacqueta, kod I stadijuma se apsolutno preporučuje lobektomija, ne manje resekcije. Ukupno petogodišnje postoperativno preživljavanje je u tom slučaju 65%. U II stadijumu lobektomija se takođe preporučuje kao metoda izbora i izvodljiva je u 70% slučajeva. Ukupno petogodišnje postoperativno preživljavanje u tom slučaju je 43%. Kao što je pomenuto, preživljavanje je, osim sa N, značajno povezano i sa T komponentnom tumora, ali su podaci o uticaju patohistološkog nalaza različiti. Prema Lacquetu, PH nalaz ima uticaja na preživljavanje. Za najkontroverzniji III A stadijum savetuje se hirurški tretmanu slučajevima kako je gore navedeno, i u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima. Ukupno petogodišnje postoperativno preživljavanje u ovom stadijumu je 22%. U slučaju zahvatanja torakalnog zida (T3), izvodi se, kada je moguće, *en bloc* resekcija pluća sa parcijalnom resekcijom zida grudnog koša. Bolje petogodišnje preživljavanje određeno je odsustvom preoperativne simptomatologije, nepušačkim statusom, odsustvom zahvaćenosti strukture rebara, skvamocelularnom histologijom, ograničenom resekcijom zida grudnog koša i N0 statusom limfnih nodusa. Pancoast tumor (T3) se tretira prema Paulson protokolu sa niskodoznom preoperativnom radioterapijom, kompletnom *en bloc* resekcijom i postoperativnom

radioterapijom u slučaju inkompletne resekcije (160). Dugoročno preživljavanje Pancoast tumora nakon preoperativne RT i kompletne resekcije je moguće. I N1 i N2 bolest su loš prognostički znak. Kada se na operaciji neočekivano verifikuju N2 žlezde, indicovana je kompletna resekcija sa medijastinalnom limfadenektomijom. Najbolju prognozu među bolesnicima u širokoj grupi III A stadijuma imaju oni kod kojih je medijastinoskopija negativna, a učinjena je lobektomija (160). Multimodalna terapija koja uključuje HT i RT je i dalje predmet raznih ispitivanja.

I u našoj studiji apsolutno najduže vreme preživljavanja imali su bolesnici u II stadijumu, gde je inicijalno sprovedeno operativno lečenje, ali takođe i adjuvantna hemioterapija. Statistički značajna razlika u korist operisanih bolesnika u ovom stadijumu se može objasniti i ranim stadijumom bolesti, ali svakako i adjuvantnom hemioterapijom koja dokazano poboljšava preživljavanje kompletno operisanih bolesnika II stadijuma, a što je i našom studijom dokazano. Najčešće primenjivani svakako su platinski dubleti (161). Vrsta hemoterapije, odnosno, kombinacija lekova, ne utiče na dužinu preživljavanja. Adjuvantna RT nije indicovana posle kompletne resekcije u II stadijumu. Adjuvantna HT je indicovana od II stadijuma resekovanog NSCLC, pre svega jer su zaostale okultne mikrometastaze veoma osetljive na sistemsku HT. Za nedovoljnu efikasnost adjuvantne terapije je odgovoran fenomen multipliciranja tumorskih ćelija koje su rezistentne na HT koji može postojati od početka ili se stvoriti u toku HT. Inače, adjuvantnu HT danas najčešće korišćenu na bazi Platine treba započeti nakon 3 nedelje od operacije jer se relaps nakon operacije javlja obično u prvih 18 meseci. Lokalni recidiv nije glavno mesto relapse karcinoma pluća, ali se lokalna kontrola bolesti može poboljšati postoperativnom RT, naročito kod skvamocelularnog karcinoma. Ukoliko je moguće, najbolje je da se dva modaliteta postoperativno primene konkomitantno. LACE studija je pokazala da HT verovatno nije neophodna u stadijumu IA, a da u stadijumu IB nema veliki efekat, međutim, u stadijumu II i III je registrovan povoljan efekat adjuvantne HT čime se postigao duži period preživljavanja. Podaci o benefitu adjuvantne hemoterapije nakon kompletne hiruruške resekcije objavljen je kroz dve meta analize i u Lancetu 2010 (161).

Što se adjuvantne RT tiče, nakon radikalne hiruruške resekcije zračna terapija T1-3 N0 tumora nema uticaj na lokalnu kontrolu i dužinu preživljavanja. U slučajevima neradikalne resekcije ili pozitivnih medijastinalnih limfnih čvorova N2, postoperativna

RT sa dozom od 40gy do 60gy odlaže pojavu lokoregionalnih recidiva bolesti, ali nema uticaja na dužinu preživljavanja.

Hirurško lečenje N2 bolesti i dalje je obeshrabrujuće, sa petogodišnjim preživljavanjem od 10-27%, a posebno lošu prognozu imaju N2 donje medijastinalne žlezde. Ipak, upravo zbog novih objašnjenja rezistencije tumorskih ćelija na hemioterapiju, hirurško lečenje III A stadijuma bolesti jeste u igri. Iako je resekcija najbolji način lečenja NSCLC postoperativni recidivi su česti.

Raspodela komorbiditeta medju pacijentima u našoj studiji podudarna je tipičnoj raspodeli komorbiditeta kod pacijenata sa NSCLC u opštoj populaciji. Kao što prikazuje tabela 11, Grafik 11, trećina pacijenata bila je bez komorbiditeta (31.6%), trećina imala je kardio-vaskularni komorbiditet (33.2%), a jedna četvrtina je imala HOBP (24%), dok su ostali komorbiditeti imali učestalost manju od 10% i medju njima je najčešće je bio prisutan dijabetes (5.6%).

Od komorbiditeta koji povećavaju rizik za razvoj NSCLC izdvaja se HOBP. Naime, posle pušenja, HOBP predstavlja drugi najznačajniji pojedinačni faktor koji povećava rizik za nastanak NSCLC (162). Prema podacima SZO, HOBP je 2012. godine bio treći najčešći uzrok smrti i broj smrtnih slučajeva usled HOBP te godine bio je 3.1 miliona (163). Približno 1% pacijenata sa HOBP oboli od karcinoma pluća svake godine (164). Poredjenja radi, karcinom pluća bio je na petom mestu, uzrokujući 1.6 miliona smrtnih ishoda. Iako je pušenje čest uzročnik HOBP, studije koje su u analizama kontrolisale podatak o prisustvu pušenja, su pokazale da je HOBP nezavisni prognostički faktor za razvoj karcinoma pluća (165,166). Epidemiološke studije su pokazale da procenat pacijenata sa NSCLC koji ima HOBP varira izmedju 8% i 50% (167,168). Raspodela procenata pacijenata sa HOBP u našoj studiji je upravo u tom rangu.

Nekoliko različitih mehanizama i genetičkih faktora se razmatra kao moguća veza izmedju opstrukcije disajnih puteva i razvoja raka pluća. Jedan on njih je NF-kB, koji igra značajnu ulogu u nastanku HOBP i NSCLC (162). Naime, NF-kB uzrokuje oslobađanje inflamatornih faktora, koji indukuju HOBP, dok ti isti faktori inhibiraju apoptozu i podstiču deobu ćelija, čime potpomažu nastanak karcinoma. Drugi tip

mehanizama, koji bi mogao da objasni vezu izmedju nastanka HOBP i karcinoma pluća podrazumeva da usled reakcije epitela na materije u duvanskom dimu, dolazi do pojačanog lušenja citokina, koji izaziva smenjivanje zapaljenskih reakcija i procesa zarastanja i dovodi do aberantnog remodeliranja epitela disajnih kanala, izaziva HOBP (162).

Dijagnoza i težina HOBP se procenjuju na osnovu kriterijuma po Global Initiative for Chronic Obstructive LungDisease (GOLD) (169). Plućna funkcija se meri i procenjuje kompjuterizovanom spirometrijom, a prema kriterijumima koje je utvrdilo American Thoracic Society (ATS) (170). Merenje uključuje FVC i % FVC, FEV 1 i % FEV 1 i FEV 1/ FVC.

Dijagnoza HOBP je postavljena pri FEV 1/ FVC ispod 70%, a težina HOBPa prema vrednosti FEV 1. Kada je zadovoljen kriterijum za HOBP (na osnovu FEV 1/ FVC ispod 70%), ukoliko je FEV 1 iznad i jednako 80% reč je o blagoj HOBP (GOLD I), pri FEV 1 ispod 80%, a veće ili jednako 50%- reč je o umereno teškoj HOBP (GOLD II), kada je FEV 1 ispod 50, a iznad ili jednako 30%, reč je o teškoj HOBP (GOLD III). Kada je FEV 1 ispod 30%, to je veoma teška HOBP (GOLD IV).

Nekoliko studija je ispitivalo uticaj HOBP na preživljavanje kod operabilnih NSCLC. Zhai i kolege predvodili su retrospektivnu analizu koja je obuhvatila 902 pacijenta sa resekcijom NSCLC tumora u ranom stadijumu (IA-IIIB) (171). Pošto nije dovoljno jasno da li težina HOBP-a utiče na recurrence-free survival (RFS) nakon kompletne resekcije kod NSCLC, svrha ove studije je bila da istraži uticaj HOBP na postoperativni recidiv kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC. Autori su uočili da je težina HOBP vezana za nekoliko parametara: što je stepen HOBP bio teži, to je toj grupi pripadalo više starijih muškaraca, sa dužim pušačkim stažom, uznapredovalim stadijumom NSCLC prema pTNM, sa više prisutnom neadenokarcinomskom histologijom. Postoperativni nivo recidiva je bio viši kako je težina HOBP-a rasla. Zaključak istraživanja je bio da umereni i težak HOBP predstavljaju negativni prognostički faktor za NSCLC. Nekoliko studija koje su usledile, potvrdile su ove zaključke da je stepen HOBP negativni prognostički faktor za NSCLC (172,173).

U suprotnosti sa ovim nalazima, naša studija nije pokazala da HOBP ima prognostički značaj na preživljavanje NSCLC. Isto tako, ni drugi komorbiditeti nisu uticali na preživljavanje: nije postojala nikakava statistički značajna razlika u preživljavanju medju pacijentima koji su imali komorbiditete, ni onih koji nisu.

Nasuprot našoj hipotezi, primena neoadjuvantne hemioterapije nije imala nikakav uticaj na preživljavanje, u poređenju sa pacijentima, koji nisu primili neoadjuvantnu terapiju. Pacijenti kojisu primili adjuvantnu terapiju imali su znatno bolje preživljavanje od pacijenata koji su primili adjuvantnu hemioterapiju i radioterapiju. To nije neočekivano, s obzirom da se poslednja vrsta terapije primenjuje kod bolesnika sa višim stadijumom bolesti.

6. LITERATURA

1. Malvezzi M, Bertuccio F, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013; 24:792-800.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. .GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung Last accessed: April 10, 2016.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf> Last accessed: April 10, 2016.
4. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic- Batut“, odeljenje za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti. Beograd, 2010.
5. Wender R, Fontham ETH, BarreraE, et al. American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63:106–117.
6. Subotić D. Hirurško lečenje karcinoma pluća. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu. Medicinska knjiga, 2010.
7. Ferguson M, Vigneswaran W. Changes in patient presentation and outcomes for major resection over three decades. *Eur J Cardiothorac Surg*; 23:496-500, 2008.
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, *Ann Oncol* 2007, ahead of print, Citatio in: *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 5 No 5, Page 287, 2007.
9. De Leyn P, et al. Prospective comparative study of integrated PET-CT with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy proven stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *JCO*, 24: 3333-3339,2006.
10. Mountain CF: Current recommendations for lung cancer staging and regional lymph node classification. *ESTS Newsletter*:4:1, 1999.
11. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? *J Thorac Oncol* 2009;4 (6):671-3.

12. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress, *Chest*, 122(3), 1037-1057, Review, 2002.
13. Hermanek U P, Hutter RVP, Sobin L eds. International Union Against Cancer (UICC): Lung and pleural tumors. TNM atlas, 4th ed. *Illustrated guide to the TNM/p TNM classification) New York, Wiley-Liss, Inc., 1997.
14. Ratto GB, Pacenza G, Frola C, et al Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann thorac Surg* 1991;51:82-188.
15. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178: 705-713.
16. Mc Loud TC, Filon RB, Edelman RR, Shepard JA. MR imaging of superior sulcus carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:233-239.
17. Herman SL, Winton TL, Weisbrod GL, Tower MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT sings. *Radiology* 1994; 190: 841-846.
18. Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 235-246.
19. Watanabe A, Shimokata K, Saka H, Nomura F, Sakai S. Chest CT combined with artefitial pneumothorax: value in determining origin and extent of tumor. *AJR* 1991; 156: 707-710.
20. Lahde S, Paivansalo M, Rainio P. CT for predicting the resectability of lung cancer; a prospective study. *Acta radiol* 1991; 32: 449-454.
21. Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC. Noninvasive staging of NSCLC. Areview of the current evidence. *Chest*, 2003; 123 (Suppl 1): S137-S146
22. Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest*, 1996; 110 (4): 1004-1008.
23. Watanabe S, Oda M, Tsunozuka Y, et al. Peripheral small sized (2cm or less) NSCLC with mediastinal lymph node metastasis; clinicopathological features and patterns of nodal spread. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002; 22(6): 995-999.

24. Gould MK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with NSCLC. *Ann Intern Med*, 2003; 139 (11): 879-892.
25. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakalen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:706-712.
26. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;12:706-712.
27. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, Sosnicki W, Pankowski J. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy- the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384-390.
28. Pearson FG: Non-small cell lung cancer. Role of surgery for stage I-III. *Chest*,116: 500s-503s, 1999,
29. Tanaka F, Yamagihara K, Otake Y, Miyahara R, Kawano Y, Nakagawa T, Shoji T, Wada H: Surgery for non-small lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardio-thorac Surg*.18:147-155, 2000,
30. Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, Hart B: Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 86:646-653, 1983,
31. Ferguson MK, Little AG, Golomb HM, Hoffman PC, DeMeester TR, Beveridge R, Skinner DB. The role of adjuvant therapy after resection of T1N1M0 and T2N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 91:344-349, 1986,
32. Martini N, Burt ME, Brains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg J. Survival after resection of stage II non-smal cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 54:460-465, 1992,
33. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G. TNM/Klassifikation maligner Tumoren. 4. Aufl. Berlin, *Springer*: p73, 1987
34. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*:89:225, 1986

35. Bülzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer*:70:1102, 1992
36. Miller SJ Jr, Moores DWO, McKneally MF. Staging of lung cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenbruger TH, eds. *Thoracic Oncology*. Philadelphia, Saunders :p142, 1989
37. Brion JP, Depauw L, Kuhn G, et al. Role of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative staging of lung carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*: 9:480, 1985
38. Friedman JP, Feigin DS, Kiston SE, et al. Sensitivity of chest radiotherapy, computed tomography and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. *Cancer*:54:1300, 1984
39. Goldstraw P, Kurzer H, Edwards D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax*:38:10, 1983
40. Goldstraw P. Mediastinoscopy 1992: Is it still essential? *Lung cancer*: 8:79, 1992
41. Brindley Valter G Jr, Walsh RE, Schnarr WT, Allen GW, Mendenhall MK, Ahigren EW. Pulmonary resection in patients with impaired pulmonary function. *Surg Clin Noth Am*: 62:207, 1982
42. Loddenkemper R. Criteria of functional operability in patients with bronchial carcinoma: preoperative assessment of risk and prediction of postoperative function. *J Thorac Cardiovasc Surg*:31:334, 1983
43. Lockwood P. Lung function test results and the risk of post-thoracotomy complications. *Respiration*: 30:529, 1973
44. Vogt-Moykopf I, Fritz T, Bülzebruck H, Merkle NM, Daskos G, Meyer G. Bronchoplastische und angionplastische Operationen beim Bronchialkarzinom. *Langenbecks Arch Chir*:371:85, 1987
45. Levasseur P, Regnard IF. La chirurgie du Cancer Bronchique-Aspects prospectifs. In: Vogt-Moykopf I, Drings P, eds. *Thoraschirurgie, Stand und Ausblick*, Darmstadt Steinkopferverlag: p117, 1993
46. Roviato GC, Varoli F, Rebuffat C, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*:104:13, 1994

47. Drings P, Vogt-Moykopf I. Staging bei Malignomen. In: Heberer G, Schildber FW, Sunder-Plassmann L, Vog-Moykopf I, eds. Lunge und Mediastinum: Anatomie, Diagnostik, Indikationen, Technik, Ergebnisse. *Springer*, Berlin, Heidelberg, New York: 2 Aufl. 1991
48. Jaković R. Staging sistem i operativno lečenje karcinoma bronha. U Karcinom bronha-Teorija i iskustva, Beograd, *Jugoslavijapublik*:str44, 1994
49. Seely JM, Mayo IR, Müller R, Müller N. T1-lung-cancer: prevalence of mediastinal nodal metastasis and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*: 136, 1993
50. Schirren J, Kruysa S, Trainer S, Bülzebruck H. Die Technik der systematischen Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom unter besonderer Berücksichtigung am linken Hemithorax. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir*:7:178, 1993
51. Kadri MA, Dussek JE. Survival and prognosis following resection of primary non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*: 5:132, 1991
52. Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Med*:14:121, 1993
53. Schirren J, Cuenoud PF, Bülzebruck H, Krysa S. N2-surgery in bronchial carcinoma: indications, technique and results. *Gen Thorac Surg*:1:32, 1993
54. Regnard JF, Magdeleinat P, Ayoulay d, et al. Results of resection for bronchogenic carcinoma with mediastinal lymph node metastases in selected patients. *Eur J Cardiothorac surg*:5:583, 1991
55. Shields TW. The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*:139:569, 1974
56. Shields TW. The "incomplete" resection. *Ann Thorac Surg*:47:487, 1989
57. Nou E, Aberg T. The need for surgery in an unselected bronchial carcinoma population. *J Thorac Cardiovasc Surg*: 27:347, 1979
58. Hara N, et al. Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol*:25:153, 1984
59. Watanabe Y, et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg*: 51:253, 1991
60. Pearson FG, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*: 83:1, 1982

61. Luke WP, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*:91:53, 1986
62. Cooper JD, Ginsberg RJ. The use of mediastinoscopy in lung cancer: Preoperative evaluation. In Kittle CF (ed): *Current Controversies in Thoracic Surgery*. Philadelphia: *WB Saunders*: p162, 1986
63. Cooper JD, et al. Precision cautery excision of pulmonary lesions. *Ann ThoracSurg*:41:51, 1986
64. Miller JD, et al. Staging: The key to rational management of lung cancer. *AnnThorac Surg*: 53:57, 1982
65. Bergh NP, Larsson S. The significance of various types of mediastinal lymph-node metastases in lung cancer. In Jepsen O, Sorenson HR (eds): *Mediastinoscopy: Proceedings of an International Symposium*. Odense: *Odense university Press*, 1971
66. Maassen W. The staging issue – problems: Accuracy of mediastinoscopy. In Delarue NC, Eschapasse H (eds): *Lung Cancer: International Trends in General Thoracic Surgery*, Philadelphia: *WB Saunders*. Vol.1:p42, 1985
67. Patterson GA, et al. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg*:43:155, 1987
68. Cybulsky IJ, et al. Prognostic significance of computed tomography in resected N2 lung cancer. *Ann Thorac Surg*: 54:533, 1992
69. Watanabe Y, et al. Proposal regarding some deficiencies in the new Internal staging System for Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*:21:160, 1991
70. Sarin CL, Nohl-Oser HC. Mediastinoscopy. *Thorax*:24:585, 1969
71. Kondo H, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy as a prognostic factor for patients with lung cancer. *Jpn J Cancer Res*:80:233, 1989
72. Kondo H, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*: 106:1092, 1993
73. Buhr J, et al. Tumor cells in intraoperative pleural lavage. an indicator for poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer*:65:1801, 1990
74. Okumora M, et al. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*:51:599, 1991

75. Newton JR Jr, Grillo HC, Mathisen DJ. Main bronchial sleeve resection with pulmonary conservation. *Ann Thorac Surg*:52:1272, 1991
76. Faber LP. Results of surgical treatment of stage III lung carcinoma with carinal proximity: The role of sleeve lobectomy versus pneumonectomy. *Surg Clin NorthAm*:67:1001, 1987
77. Tsuchiya K, et al. Resection of tracheal carina for lung cancer. *J Thorac CardiovascSurg*: 99:779, 1990
78. Watanabe Y, et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest*:100:422, 1991
79. Mathiesen DJ, Grillo HC. Carinal resection for bronchogenic carcinoma. *J ThoracCardiovasc Surg*:102:16, 1991
80. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resecton. *Ann Thorac Surg*:44:344, 1987
81. Rao TH, Jacobs KH, Err EL. Re-infarction following anesthesia in patinets with myocardial infarction. *Anesthesiology*:54:449, 1983
82. Piehler JM, et al. Concomitant cardiac and pulmonary operations. *J ThoracCardiovasc Surg*:90:662, 1985
83. Canver CC, et al. Pulmonary resection combined with cardiac operations. *Ann Thorac Surg*:50:796, 1990
84. Kirsh MM, et al. Major pulmonary resections for bronchogenic carcinoma in the elderly. *Ann Thorac Surg*:22:369, 1976
85. Bates M. Results of surgery for bronchial carcinoma in patients aged 70 and over. *Thorax*: 25:77, 1970
86. Harviel JD, McNamara JJ, Straehlex CJ. Surgical treatment of lung cancer in patients over the age of 70 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*:75:802, 1978
87. Ishida T, et al. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg*:50:919, 1990
88. Pemberton JH, et al. Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg*:36:509, 1983
89. Jubelirer S, wilson RA. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *Cancer*: 67:1435, 1987

90. Toomes H, Vogt-Moykopf I. Conservative resection for lung cancer. In Delarue NC, Eschapasse H (eds): *International Trends in General Thoracic Surgery*. Vol. 1 Lung Cancer. Philadelphia: *WB Saunders*:p88, 1985
91. Naruke T. Bronchoplastic and bronchovascular procedures of the tracheobronchial tree in the management of lung cancer. *Chest*:96:538, 1989
92. Watanabe Y, et al. Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. *Ann Thorac Surg*:50:607, 1990
93. Deslauriers J, et al. Long-term clinical and functional results of sleeve lobectomy for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*:92:871, 1986
94. Van Schil PE, et al. Completion pneumonectomy after bronchial sleeve resection: Incidence, indications, and results. *Ann Thorac Surg*:53:1042, 1992
95. Jaković R. Vrednost i procena mogućnosti primene sleeve resekcije u hirurškom lečenju tumora bronha, *Doktorska disertacija*, Beograd, Medicinski fakultet, 1986
96. Jaković R, Malenić S. Mogućnost primene bronhoplastičnih operacija. *ACI* Vol.XLI:1, 41, 1994
97. Lewis RJ, et al. Video-assisted thoracic surgical resection of malignant lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*:104:1679, 1992
98. Pearson FG. An evaluation of mediastinoscopy in the management of presumably operable bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*:55:617, 1968
99. Martini N, et al. Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*:89:390, 1980
100. Martini N, et al. Results in resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal adenopathy. In Delarue NC, Eschapasse H (eds): Lung Cancer. *International Trends in General Thoracic Surgery*, Philadelphia: *WB Saunders*: Vol.1:p108, 1985
101. Martini N, et al. Survival after resection in stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*:54:460, 1992
102. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by Stages. *Semin SurgOncol*: 6:248, 1990
103. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg*:71:279, 1976

104. Naruke T, et al. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg*:46:603, 1988
105. Iacone C, et al. Local recurrence of resectable non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer*:57:471, 1986
106. Keller SM, et al: Blood transfusion and lung cancer recurrence. *Cancer*:62:606, 1988
107. Deslauriers J, Beaulieu M, McClish A: Tracheal-sleeve pneumonectomy. In Shields TW (ed): *General Thoracic Surgery*. (3rd Ed). Philadelphia: *Lea & Febiger*: p382, 1989
108. Naef A-P. Chirurgie tracheobronchique et fonction respiratoire. *Rev Therap*: 28:738, 1971
109. Naef A-P, de Grunck JS. Right pneumonectomy or sleeve lobectomy in the treatment of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*:17:168, 1974
110. Darteville PG, et al. Tracheal-sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: Report of 55 cases. *Ann Thorac Surg*: 46:68, 1988.
111. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
112. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-727.
113. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-2597.
114. 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;311:899-909.
115. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd; De Camp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIa (N2) non-small-cell lung cancer in CALGB protokol, #8935. *J Surg Oncol* 2006; 94:599-606.
116. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomised, multinational phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for

- advanced non-small-cell lung cancer.-: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003, 21:3016-3024.
117. Ohe Z, Ohashi Z, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer. Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18:317-323.
118. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26:3543-3551.
119. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III A N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442-450.
120. Lim E, Grace 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; 4:1380-1388.
121. Robinson LA, et al. Treatment of NSCLC-stage III A. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest* 2007; 132:243-265.
122. Terapija nemikrocelularnog karcinoma pluća; Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, 2012; 24-31. Beograd.
123. P. Mordant, A. Arame, C. Foucault, et al. Surgery for metastatic pleural extension of non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1444-9.
124. Ángel López-Encuentra, José Luis Duque-Medina, Ramón Rami-Porta, Agustín Gómez de la Cámara, and Paloma Ferrando. Staging in Lung Cancer: Is 3 cm a Prognostic Threshold in Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer?: A Multicenter Study of 1,020 Patients. *Chest* 2002; 121: 1515-1520;
125. Pitz, CCM, de la Riviere, AB, Elbers, HRJ, et al Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 1996;62,1016-1020.
126. Adebajo, S, Bowser, A, Moritz, D, et al Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience. *Chest* 1999;115,1507-1513.

127. Rocco G, Rendina EA, Meroni A et al. Postic factors after surgical treatment of lung cancer invading the diaphragm. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2065-2068.
128. Albain KS, Swann RS, Rush VR et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA-N2 NSCLC: outcomes update of North American intergroup 0139 (RTOG9309). *Lung Cancer* 2005; 49(suppl.2): S15.
129. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P et al. Randomized controlled trial of resection vs. radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA N2 NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-50.
130. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G et al. Morbidity and mortality in surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Resp J* 2005; 26: 192-197.
131. Akhurst T, Downey RL 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: 259-266.
132. TNM Rami Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9.
133. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, 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– 6.
134. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvan polychemotherapy in resectable bronchogenic nonsmall cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990;65:2435–2441.
135. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992;53:992–998.
136. Lim E, Harris G, Patel A, et a. 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: 1380-8.

137. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:325-32.
138. Salati M, Brunelli A, Xiume F, et al. Quality of life in the elderly after major lung resection for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:79-83.
139. Chambers A, Routledge T, Pilling J, et al. In elderly patients with lung cancer is resection justified in terms of morbidity, mortality and residual quality of life? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:1015-21.
140. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:159-242.
141. Sarna L, Evangelista L, Tashkin D, et al. Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *Chest* 2004;125:439-45.
142. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic- Batut“, odeljenje za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti. Beograd, 2010.
143. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
144. US National Institutes of Health. National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review 1975-2011.
145. Engleston B, Meireles SI, Flieder DB et al. Population-based Trends in Lung Cancer Incidence in Women. *Semin Oncol*. 2009; 36: 506–515.

146. Beral V, Hermon C, Kay C et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999;318:96–100.
147. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet*. 2003;362:185–91.
148. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. (Letter) *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:869–70.
149. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975– 2008*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011
150. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(13):1367–1380.
151. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec; 32: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
152. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res*. 1994;54:5284-5295.
153. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients: the M.D.Anderson experience. *Cancer*. 2000; 88(8):1837–1841.
154. Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15):2245–2251.
155. Yang P. Lung cancer in never smokers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32(1):10–21.
156. Neil JW. Histology Matters: Individualizing treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2010;15:3–5.
157. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012; 4: 128–34.

158. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013; 30: 93–98.
159. Puri V, Garg N, Engelhardt EE. Tumor location is not an independent prognostic factor in early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1053-9. <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/histologic-subtype-nsclc-does-it-matter>
160. The Present Status of Surgery for Lung Cancer. Lacquet LK. *Acta Chir Belq.* 1996 Nov-Dec; 96 (6):245-51.
161. Adjuvant chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patients data. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group et al. *Lancet* (2010).
162. Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology.* 2011; 16:1047-55.
163. The Top 10 Causes of Death. Programmes and projects in World Health Organization (WHO). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html Date last updated: May 9, 2014. Date last accessed: April 10, 2016.
164. Sekine Y, Katsura H, Koh E, et al. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J.* 2012;39:1230-40.
165. Ytterstadt E, Moe PC, Hjalmsen A. COPD in primary lung cancer patients: prevalence and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:625-36.
166. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 285–290.
167. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89: 291–296.
168. Kurishima K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Rep* 2001; 8:63–65.

169. Disease GIfCOL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2016. Available from: <http://www.goldcopd.org>. Accessed April 10, 2016.
170. Standardization of spirometry – 1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:1285–1298.
171. Zhai R, Yu X, Shafer A, et al. The Impact of Coexisting COPD on Survival of Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. *Chest.* 2014;145:346-53.
172. Qiang G, Liang C, Xiao F, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative recurrence in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Dec 29;11:43-9.
173. Yoshida Y, Kage H, Murakawa T, et al. Worse Prognosis for Stage IA Lung Cancer Patients with Smoking History and More Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21:194-200.

SPISAK SKRAĆENICA

NSCLC	-nesitnoćelijski karcinom pluća
N	- broj podataka
Min.	- minimalna vrednost
Max.	- maksimalna vrednost
Sr	- srednja vrednost
Sd	- standardna devijacija
CI	- interval poverenja
p-	-verovatnoća (signifikantnost) pojave
Sig.	- signifikantnost (značajnost)
SE	- standardna greška
WHO	-Svetska Zdravstvena Organizacija

BIOGRAFIJA

Dr mr sci Milan Savić rođen je u Mostaru 1975. godine. Osnovnu i srednju školu, Prvu beogradsku gimnaziju, u Beogradu završio je sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1994. godine i stekao zvanje doktora medicine u svojoj 26. godini sa prosečnom ocenom 8,03.

Godine 2005. upisuje Specijalizaciju iz oblasti grudne hirurgije, a zvanje Magistra nauka stiže 2008. godine. Specijalizaciju iz grudne hirurgije završava 2010. godine sa odličnim uspehom.

Od 2003. godine stalno je zaposlen na Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije, i klinički je asistent Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu od 2011. godine.

Više od jedne decenije bavi se stručnim i naučnim radom, iz čega ima objavljene radove u stručnim časopisima i na međunarodnim kongresima.

Odlikuje ga ekstenzivno poznavanje i široko iskustvo iz oblasti onkološke hirurgije pluća i medijastinuma, na čemu je i magistrirao, na temi " Status i lokalizacija limfnih nodusa medijastinuma nakon indukciono hemioterapije i hirurške resekcije nesitnoćelijskog karcinoma pluća", u Beogradu 2008. godine.

Do sada je svoje radove izlagao na brojnim međunarodnim, evropskim, kao i domaćim kongresima i konferencijama iz oblasti grudne hirurgije i pulmologije.

Autor je monografije " Lečenje lokalno odmaklog nesitnoćelijskog karcinoma pluća" Zadužbine Andrejević izdate 2015. godine.

PRILOZI

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milan Savić

broj upisa

Izjavljujem

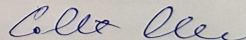
da je doktorska disertacija pod naslovom

Analiza prognostičkih faktora kod bolesnika operisanih od primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u stadijumima I-III A

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 23.05.2016.godine

Potpis doktoranta



Milan Savić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milan Savić

Broj upisa _____

Studijski program Doktorska disertacija

Naslov rada: Analiza prognostičkih faktora kod bolesnika operisanih od primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u stadijumima I-III A

Mentor Prof. Dr. Dragan Subotić

Potpisani Milan Savić

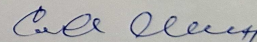
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 23.05.2016.godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: *Analiza prognostičkih faktora kod bolesnika operisanih od primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u stadijumima I-III A*

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

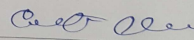
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 23.05.2016.godine

Potpis doktoranta



1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.