



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET

Kemal Grbić

**POSTRESEKCIIONI HISTOLOŠKI STATUS KAO  
PROGNOSTIČKI FAKTOR RELAPSA BOLESTI  
KOD INVAZIVNOG ADENOKARCINOMA  
PLUĆA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2020. godine



UNIVERZITET OF BANJA LUKA  
FACULTY OF MEDICINE

Kemal Grbić

**POSTRESECTION HISTOLOGICAL STATUS AS  
A PROGNOSTIC FACTOR OF RELAPSE DISEASE  
IN INVASIVE LUNG ADENOCARCINOMA**

**DOCTORAL DISSERTATION**

Banja Luka, 2020.

**Mentor:** Prof. dr Bakir Mehic, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

**Komentor:** Prof. dr Slavko Grbic, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

## **POSTRESEKCIJONI HISTOLOŠKI STATUS KAO PROGNOSTIČKI FAKTOR RELAPSA BOLESTI KOD INVAZIVNOG ADENOKARCINOMA PLUĆA**

**REZIME:** Adenokarcinom pluća je stopom morbiditeta i mortaliteta postao vodeće primarno maligno plućno oboljenje. U revidiranoj patohistološkoj klasifikaciji bolesti prvi put je uveden naziv invazivnog adenokarcinoma pluća (IAC). Agresivnost histoloških izgleda tumora u smislu toka bolesti, odnosno vremena relapsa bolesti je različita. Cilj istraživanja je bio utvrditi da li postoji razlika u vremenskom trajanju bez relapsa bolesti IAC, u zavisnosti od patohistološkog izgleda i primarnih postresekcionih patohistoloških karakteristika tumora (veličine, zahvaćenosti drenažnih limfnih čvorova, limfovaskularne invazije, zahvatanja pleure).

**Materijal i metode:** Istraživanje je dizajnirano kao klinička opservacijska studija, longitudinalnog tipa u koju je uključeno 140 bolesnika oba spola, različite starosne dobi, a koji su prethodno kompletno hirurško-onkološki tretirani zbog dokazanog invazivnog adenokarcinoma pluća. Praćenje je bilo u zadanim vremenskim fazama do 36 mjeseci, odnosno do dokumentovanog relapsa bolesti ili smrti ispitanika.

**Rezultati:** Postoji statistički značajna razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na patohistološki izgled IAC. Nalaz limfovaskularne invazije (LVI) u IAC pluća skraćuje srednje vrijeme do relapsa bolesti za više od 7,5 mjeseci. U ovom uzorku je dokazano da prisustvo LVI u tumoru povećava šansu za relaps bolesti za više od 9 puta. Takođe, u ovom uzorku ukoliko se stepen zahvatanja pleure poveća za 1, šansa za relaps bolesti poveća se za dva puta. Nađeno je da veličina tumora ima veći uticaj na srednje vrijeme relapsa IAC pluća u odnosu na patohistološki izgled tumora. U ovom uzorku povećanje T deskriptora za 1 cm povećava šansu za relaps bolesti za 1,2 puta. Status hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled IAC pluća ( $p=0,080$ ). Kod ispitanika sa N0 statusom, dominantno je bio zastupljen acinarni izgled (63,5%), a kod N1a papilarni izgled IAC-a (62,5%).

Kod pacijenata sa N1b statusom skoro identično je zastupljena acinarna i papilarna forma tumora (40,0% vs. 38,2%). Kod N2a1 i N2b2 najzastupljeniji je bio solidni izgled tumora. Najduže srednje vrijeme relapsa bolesti imali su pacijenti sa umjerenim ukupnim komorbiditetom  $26,87 \pm 1,11$  mjeseci, a najkraće pacijenti sa visokim ukupnim komorbiditetom od  $22,10 \pm 2,07$  mjeseci.

Zaključak: U slučaju ranih stadija IAC pluća mora se voditi računa o patohistološkim izgledima jer se oni razlikuju u vremenu relapsa bolesti; što je prisutnija LVI u IAC pluća, zahvatanje drenažnih limfnih čvorova je izvjesnije, a šansa za relaps bolesti se povećava za više od 9 puta; svako povećanje stepena zahvatanja pleure za 1, povećava šansu za relaps bolesti za dva puta. Acinarna i papilarna forma tumora ograničava se na zahvatanje hilarnih limfnih čvorova, a solidni izgled IAC vezan je za zahvatanje mediastinalnih limfnih čvorova.

Ključne riječi: invazivni adenokarcinom pluća, patohistološke forme, vrijeme do relapsa, T deskriptor, N deskriptor, limfovaskularna invazija

**Naučna oblast:** Hirugija

**Naučno polje:** Medicina

**Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku:** B600

**Tip odbrane licence Kreativne zajednice:** CC BY-NC-SA

**Mentor:** Dr sci. Bakir Mehic, professor, Faculty of Medicine, University of Sarajevo

**Co-Mentor:** Dr sci. Slavko Grbic, associate professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka

## **POSTRESECTION HISTOLOGICAL STATUS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF RELAPSE DISEASE IN INVASIVE LUNG ADENOCARCINOMA**

**SUMMARY:** Lung adenocarcinoma has become the leading primary malignancy pulmonary disease by the rates of morbidity and mortality. Invasive lung adenocarcinoma (ILA) was the first introduced name in the revised pathohistological classification of the disease. Aggressiveness of histological odds of tumors depends on the course of disease, respectively, the time of the relapse of the disease is different. Aim of the study to determine whether there is a difference in the duration of relapse without ILA disease, independence of the pathohistological odds and primary postresection pathohistological characteristics of the tumor (size, involvement of drainage lymph nodes, lymphovascular invasion, pleura engraftment).

**Material and Methods:** The study was designed as a clinical observational research of longitudinal type involving 140 patients of both sexes, of different ages, and who have been previously completely surgically-oncologically treated for proven ILA. The results were at predetermined time phases up to 36 months, respectively until documented relapse of the disease or death of the examinees.

**Results:** There was a statistically significant difference in the relapse time of the disease compared to pathohistological odds of the ILA. The finding of lymphovascular invasion (LVI) in the lung ILA shortens the average time of disease relapse for more than 7.5 months. In this example, it was demonstrated that the presence of LVI in the tumor increases the chance of relapse of the disease by more than 9 times. Also, in this example, if the degree of pleural involvement is increased by 1, the chance of relapse of the disease is increased by two times. It was found that tumor size has a greater influence on the average time of relapse of the ILA compared to the histopathologic odds of the tumor. In this example, increasing the T descriptor by 1 cm increases the chance of relapse 1.2 times.

The status of the hilar and mediastinal lymph nodes proved to be statistically significant predictor ( $p = 0.0001$ ) relative to the histopathological odds of the ILA ( $p = 0.080$ ). In the examinees with N0 status, acinar appearance was predominantly represented (63.5%) and papillary appearance with N1a status examinees odds of ILA (62.5%). For patients with N1b status, acinar and papillary tumor form is almost identical (40.0% vs. 38.2%). For N2a1 and N2b2, the most represented was solid appearance of the tumor. The longest average relapse time was expressed by patients with moderate total comorbidity of  $26.87 \pm 1.11$  months, and the shortest relapse time have expressed patients with high total comorbidity from  $22.10 \pm 2.07$  months.

**Conclusion:** In cases of the early stages of ILA, account should be taken for the pathological odds because they differ in the timing of disease relapse time; the more present LVI is in the ILA, the engraftment drainage lymph nodes are more certain, and the chances of relapse of the disease increases by more than 9 times, any increase in the degree of pleural involvement by 1 increases the chance of relapse of the disease by two times. The acinar and papillary forms of the tumor are limited to spreading on the hilar lymph nodes. The solid odds of the ILA are related to spreading on the mediastinal lymph nodes.

**Keywords:** invasive lung adenocarcinoma, pathohistological forms, time to relapse, T descriptor, N descriptor, lymphovascular invasion

**Scientific area:** Surgery

**Scientific field:** Medicine

**Classification code for the scientific area by CERIF codebook:** B600

**Typ defence license Creative Communities:** CC BY-NC-SA



# SADRŽAJ

## 1. UVOD

1.1.	Epidemiološki aspekti karcinoma pluća.....	1
1.2.	Karakteristike adenokarcinoma pluća.....	2
1.3.	Etiologija plućnog adenokarcinoma.....	3
1.4.	Tok i faktori kancerogeneze.....	6
1.5.	Faze tumorske progresije.....	9
1.6.	Patohistološka klasifikacija adenokarcinoma pluća.....	10
1.7.	Prognostički značaj limfovaskularne invazije.....	14
1.8.	Prognostički značaj limfonodularne invazije.....	16
1.9.	Stepen i značaj pleuralne invazije.....	17
1.10.	Deskripcije veličine i lokalne proširenosti tumora.....	18
1.11.	Deskripcije metastatske bolesti.....	19
1.12.	TNM klasifikacija (staging) karcinoma pluća.....	20

2.	HIPOTEZE.....	22
----	---------------	----

3.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	23
----	---------------------------	----

## 4. ISPITANICI I METODE RADA

4.1.	Etički aspekti istraživanja.....	24
4.2.	Ispitanici i dokumentacija.....	24
4.3.	Vrsta i hronologija istraživanja.....	26
4.4.	Metode rada.....	27
4.5.	Resekcioni zahvat.....	27
4.6.	Definitivna histopatološka analiza resektata.....	28
4.7.	Parametri posmatranja.....	28
4.8.	Statistička obrada podataka.....	30

<b>5. REZULTATI</b>	
5.1. Karakteristike ispitanika posmatrane grupe.....	31
5.2. Patohistološke karakteristike invazivnog adenokarcinoma pluća.....	34
5.3. Mjesta i učestalost relapsa kod oboljelih od IAC pluća.....	36
5.4. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na pol i dob ispitanika.....	38
5.5. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na patohistološke karakteristike tumora....	40
5.6. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na poziciju tumora u plućnom parenhimu...	56
5.7. N–status u zavisnosti od patohistoloških karakteristika tumora.....	60
5.8. Relaps bolesti u zavisnosti od komorbiditetanog statusa pacijenta.....	62
5.9. Odnos patohistološkog izgleda tumora i sociodemografskih karakteristika.....	65
ispitanika	
5.10 Odnos patohistološkog izgleda i lokalizacije tumora u plućnom parenhimu....	72
<b>6. DISKUSIJA.....</b>	73
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	92
<b>8. LITERATURA.....</b>	94
<b>9. SPISAK SKRAĆENICA.....</b>	112
<b>10. PRILOZI.....</b>	114
<b>11. IZJAVE</b>	
<b>12. BIOGRAFIJA AUTORA</b>	

# **1. UVOD**

## **1.1. Epidemiološki aspekti karcinoma pluća**

Nemikrocelularni karcinom pluća (Non-Small Cell Lung Cancer – NSCLC) je zločudni tumor porijekla epitelnih ćelija alveola i traheobronhijalnog stabla na kojeg otpada 80–90% među primarnim malignim oboljenjima pluća [1–3]. Sveobuhvatno kod oba spola postao je vodeći uzrok morbiditeta (11,6–17,2%) i mortaliteta (18,4–23%) među svim zločudnim bolestima u svijetu, te predstavlja socioekonomski i zdravstveni problem današnjice [4–6]. U prethodnom petogodišnjem periodu bilježi se pad oboljevanja muškaraca i porast oboljevanja kod žena u stopi od oko 5% [6–8].

U zemljama Evropske unije među svim malignitetima, od ove vrste tumora oboljeva 43,3% muškaraca i 25,7% žena, dok je smrtnost kod oba spola skoro identična (muškarci 25,5%; žene 24,6%). U zemljama južne Evrope procentualni udio oboljevanja (43,1% vs. 24,7%) i smrtnost (28,3% vs. 22,7%) je nešto veća kod muškaraca [4, 9]. Najniža stopa morbiditeta (1,2–9,4%) i mortaliteta (1,7–6,4%) je u zemljama Afrike, centralne Amerike i južne Azije, dok je najveća učestalost oboljevanja i smrtnosti u sjevernoj Aziji, sjevernoj Americi i nekim zemljama zapadne Evrope [4].

Prema posljednjim izvještajima u Republici Srbiji karcinom pluća je najčešća maligna bolest kod muškaraca (19,6%) i prvi uzrok umiranja (29,9%) od malignoma uopšte, dok je kod žena stopa morbiditeta od 10% i mortaliteta od 15,9% po učestalosti odmah iza oboljevanja i umiranja od karcinoma dojke [10]. Prema podacima Registra za rak, u Republici Hrvatskoj je u 2015. godini karcinom pluća najčešća maligna bolest muškaraca sa stopom od 18% (2197 oboljelih i 2101 umrlih), te kod žena iza karcinoma dojke i kolona sa stopom od 8% (815 oboljelih i 720 umrlih) [11]. Godine 2018. u Bosni i Hercegovini stopa oboljevanja iznosi 16,9% među malignim oboljenjima uopšte (2424 novooboljelih), od čega 25,5% kod muškaraca (1925 slučajeva) i 7,4% (499 oboljelih) žena [12].

U trenutku postavljanja dijagnoze većina bolesnika ima proširenu bolest, te je hirurški tretman kao najbitniji dio liječenja moguć samo kod do 30% oboljelih [3, 6, 13–15]. U Sjedinjenim Američkim Državama petogodišnje preživljavanje kod lokalne bolesti je 60%, regionalne 33%, metastatske svega 6%, dok je sveukupno petogodišnje preživljavanje 16,3–23% [1, 6, 13, 16]. U ostalim dijelovima svijeta i evropskim zemljama pet godina doživi samo 15–20% bolesnika [3, 17–19]. Sklonost oboljevanja je 20% veća kod muškaraca i 10% žena crne rase, dok je prognoza bolja kod bjelaca i osoba ženskog spola [1, 6, 7, 16, 20].

## **1.2. Karakteristike adenokarcinoma pluća**

Adenokarcinom je trenutno najčešći patohistološki tip primarnog malignog tumora u grupi nemikrocelularnog karcinoma pluća. Porijekla je žlijezdanih stuktura respiratornog stabla, karakteriziranih produkcijom mucina i ekspresijom imunohistohemijskih markera [1, 20, 21]. U zadnjih 10 godina bilježi se porast od 40 – 60 % novootkrivenih slučajeva, te je procentualno ispred malignoma pluća porijekla pločastog epitela, a koji su ranije bili vodeći u skupini NSCLC-a [1, 6, 17, 22, 23]. U nekim dijelovima Japana procentualni udio adenokarcinoma iznosi čak 69% među oboljelim od nemikrocelularnog plućnog tumora [24].

Dok se se udio ostalih vrsta tumora pluća smanjuje, adenokarcinom je u stalnom porastu kod oba, a naročito ženskog spola. U zemljama Evropske Unije taj trend je naročito izražen u Norveškoj, Holandiji i Italiji [4, 9, 25]. Pored sve češćeg oboljevanja žena, ovom vrstom tumora su pogodjeni i muškarci mlađe i srednje životne dobi, nepušači, te osobe sa pozitivnim porodičnim malignitetom [5, 6, 26–30]. Postoje izvještaji koji govore da je pojava oboljevanja od adenokarcinoma pluća znatno rjeđa kod članova porodica sa dobrim socioekonomskim statusom, te osoba sa višim stepenom obrazovanja [6, 16, 31].

Adenokarcinom pluća se najčešće prezentira kao periferno lokalizovana plućna infiltracija, sporog rasta, nepravilnih lobuliranih ivica, sa znacima kavitacije i nekroze [1, 32 – 34]. Zbog svoje periferne lokalizacije, dugog evolutivnog toka i prikrivene kliničke slike, dijagnoza se najčešće postavlja u odmakloj fazi bolesti kada je resekcionni tretman limitiran i šansa za izlječenje svedena na minimum [1, 13, 14, 35]. Ima osobinu metastaziranja u ranoj fazi bolesti, a sekundarne promjene su najčešće u centralnom nervnom sistemu, jetri, kostima, nadbubrežnoj žlijezdi i plućima [36–38]. Tok bolesti ima osobinu lošeg preživljavanja bez progresije bolesti (Progression Free Survival – PFS), vremena bez povratka bolesti (Disease Free Survival – DFS) i ukupnog preživljavanja (Overall Survival – OS), koje iznosi svega 10-13% [1, 3, 22, 39–45].

### **1.3. Etiologija plućnog adenokarcinoma**

#### **1.3.1. Genetska sklonost oboljevanju**

Adenokarcinomi pluća su tumori sa kompleksnim biološkim osobinama i sa izraženim genetskim promjenama na molekularnom nivou, a predstavljaju nova saznanja zahvaljujući razvoju savremenih dijagnostičkih tehnologija. Navedene osobine su razlog pojave bolesti kod mlađih osoba i nepušača, gdje se isključuje nikotin kao dokazani uzok oboljevanja [46–48]. Istraživanja su pokazala značajnu učestalost genetskih aberacija kao etiološkog faktora nastanka bolesti kod članova porodica koji u srodstvu imaju oboljelog od ove bolesti [48]. Ova osobina je izraženija kod bjelaca u odnosu na crnu rasu, naočito stanovnika azijskog kontinenta [46, 49].

Vjerovatnoća pojave bolesti kod mlađih osoba je 2–3 veća ako u srodstvu imaju člana oboljelog od bilo koje vrste maligniteta [27, 46, 48, 50, 51]. Bolest se znatno češće pojavljuje kod osoba sa na malignitet pozitivnom anamnezom, a koji su pušači. Taj trend je više izražen kod ženskog u odnosu na muški spol [51–53]. U porodicama sa pozitivnim porodičnim malignitetom od plućnog adenokarcinoma žene oboljevaju 1,7 puta češće nego muškarci [53, 54]. Iako imaju veću genetsku predispoziciju i višu osjetljivost na duhanske proizvode, žene imaju nižu stopu smrtnog ishoda u poređenju sa muškarcima [44, 48, 55].

### **1.3.2. Konzumacija duhanskih proizvoda**

Iako je adenokarcinom najčešći tip karcinoma pluća koji se javlja kod nepušača, u novije vrijeme je konzumacija duhanskih proizvoda sve više povezana sa nastankom i ove vrste plućnog maligniteta [1, 24]. Duhanski proizvodi su prerađevine od lista duhana koji se konzumiraju pušenjem, sisanjem, žvakanjem i šmrkanjem [56, 57]. Prema definiciji Svjetske Zdravstvene Organizacije (World Health Organization –WHO), pušači su osobe koje su povremeni ili svakodnevno konzumirale više od 100 cigareta tokom života, bivši pušači su oni koji ne puše u kontinuitetu 28 dana i nepušači su lica koja nikada nisu ili su konzumirali manje od 100 cigareta tokom života. Osobe sa pušačkim statusom su podijeljeni u svakodnevne i povremne pušače [57, 58].

U svijetu je konzumacija duhanskih proizvoda 4–5 puta češća kod muškaraca, naročito u nerazvijenim zeljama i regionima sa lošim obrazovnim sistemom [58, 59]. Primjerice u Kini 61% muškaraca su svakodnevni pušači, a samo 4,2% žene [60]. Sublimirani podaci iz 131 nerazvijene i slaborazvijene zemlje su pokazali da djeca uzrasta 13–15 godina konzumiraju nikotin kao i odrasli, te da je taj ritual 2–3 puta češći kod dječaka [61]. U ravijenim zemljama (Kanada, Australija, SAD) prevalenca pušenja kod oba spola je identična [58, 62]. Smatra se da će u Bosni i Hercegovini do 2025. godine 33,5% stanovništva biti pušači, od čega 41,5% muškarci i 26,1% žene [63].

Duhanski dim sadrži više od 60 poznatih kancerogenih sastojaka, među kojima su najpotentniji benzopireni, nitrozoamini i policikični aromatsku ugljikovodici, a čiji je efekat naročito izraženih u nastanku plućnog adenokarcinoma [64]. Većina ovih spojeva izaziva mutacijske promjene u DNK strukturama, a što generira proliferaciju ćelijskog ciklusa respiratornog epitela, pospješuje neoangigenezu i potencira metastatski proces [64, 65]. Genotoksični efekat sastojaka duhanskog dima je izraženiji kod žena pušača [66]. Oštećenje genetskih struktura respirartornog trakta kod mlađih proporcionalno raste početkom pušenja u ranoj životnoj dobi [67]. Kumulativni kancerogeni efekat nikotina zavisi od dužine pušačkog staža, broja konzumiranih cigareta i načina inhaliranja duhanskog dima, a povećava se prisustvom drugih etioloških faktora bolesti [68, 69].

Današnja konzumacija nikotina u obliku cigareta sa filterom i onih sa nižim vrijednostima katrana, dovodi do dubokog inhaliranja duhanskog dima poznatog kao „komepnzacijsko pušenje“ je razlog pojave tumora u perifernim dijelovima pluća [6, 16, 70, 71]. Takođe pasivna izloženost duhanskom dimu povećava sklonost nastanka bolesti u stopi od 37% za žene i 24% za muškarce, te se taj procenat povećava dužinom vremenskog trajanja nikotinskog djelovanja. Supružnik–nepušač ima čak i do 60% veću šansu oboljevanja ako je bračnoj zajednici više od 20 godina sa strastvenim pušačem [72].

Pušenje je u 80–90% uzrok oboljevanja i oko 30% uzrok smrtnosti od karcinoma pluća u razvijenim zemljama u životnoj dobi od 35–69 godina starosti. Smatra se da je životni vijek aktivnog pušača kraći od desetljeća pa čak i do 23 godine u odnosu na nepušače [1,73]. Prestanak pušenja prije 40-te godine starosti smanjuje rizik oboljevanja za 90% [72, 74]. Zbog pušenjem uzokovanog komorbiditeta, prevashodno kardiovaskularnog, nakon hirurškog liječenja pušači imaju više postoperativnih komplikacija i znatno lošiji postterapijski tok u stopi od 38–70% u poređenju sa nepušačima [74, 75]. Očekuje se da će do kraja 2020. godine u svijetu od posljedica upotrebe duhana umrijeti preko 10 miliona ljudi [63].

### **1.3.3. Ostali etiološki faktori**

Azbestna vlakna i azbestna prašina sadrže komponente koje imaju lokalni kancerogeni efekat na sluznicu respiratornog trakta, te je azbest od Međunarodne Agencije za borbu protiv raka, 1977 godine određen kao humani kancerogen [76]. Izloženost azbestu i konzumiranje nikotina višestruko povećava sklonost nastanka bolesti, a sumacioni kumulativni efekat traje i do 40 godina nakon prestanka ekspozicije [77]. Prisustvo silcija, arsena, niklina i bakra u udahnutom zraku ima dokazani kancerogeni efekat [78]. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je prisustvo čestica praštine navedenih materijala u zraku direktno povezano sa nastankom plućnog adenokarcinoma [79].

Izduvni gasovi dizelskih motora predstavljaju kompleksnu smjesu više stotina substanci u gasnom ili čvrstom obliku koje su u velikom broju meta-analitičkih studija dokazani potentni kancerogeni, te su 2012 godine označeni kao plućni kancerogeni [80, 81]. Studije su pokazale da izloženost radioaktivnom i rentgenskom zračenju povećava skolonost nastanku bolesti, te da se vjerovatnoča povećava dužinom izlaganja i jačinom zračenja [82]. Iako je radon prirodni sastojak zemlje, ipak inhaliranje njegovih raspadnih produkata povećava rizk nastanka metaplazije respiratornog epitela do 16%, a kod pušača taj udio je znatno viši [83].

Alkohol je oksidacioni produkt acet-aldehida, potentnog kancerogena, te je prekomjerna konzumacija alkohola dokazano uzročnik plućnog maligniteta, naročito uz istovremenu konzumaciju duhanskih proizvoda [84, 85]. Upotreba hormonske terapije u obliku estrogenskih i progesteronskih pripravaka značajno povećava relativni rizik u etiologiji plućnog adenokarcinoma, a uz istovremenu pušačku naviku taj rizik za plućni adenokarcinom iznosi i do preko 60% [86]. Plućne bolesti kao tuberkuloza, fibroza, hronični bronhitis, hronični emfizem, te dugotrajne hronične plućne upale, bez obzira na podatak o pušenju su potencijalni uslovi maligne alteracije plućnog parenhima [87].

## **1.4. Tok i faktori kancerogeneze**

### **1.4.1. Poremećaj genetske strukture**

Kumulativni genotoksični efekat spoljnih kancerogenih faktora, prevashodno aerogenih, na podložnu genetsku konstituciju domaćina u složenom kaskadnom procesu onkogeneze, dovodi do kompleksnih molekularnih abnormalnosti epitelnih struktura respiratornog trakta [20, 88, 89]. Adenokarcinom pluća je kompleksna molekularna bolest sa velikim brojem genetskih promjena opterećenih mutacijom, pa su osobine tumora temeljene na genomu povezane sa histološkim izgledima i kliničkim ponašanjem. U ovom povezanom procesu genetski poremećaj se ispoljava fenotipski [88–90].

Rezultat kongenitalnih i/ili stečenih genotoksičnih efekata dovodi do poremećaja genetskog koda žlijezdane ćelije respiratornog sistema, a što se u procesu replikacije manifestuje fenotipskim abnormalnostima, odnosno remećenjem odnosa ćelijske proliferacije, diferencijacije, apoptoze, međusobne povezanosti i organizacije, tj. poremećena je kaskada mitotičke aktivnosti, te morfološki i funkcionalne abnormalnosti nastalih ćelija [89, 91, 92]. Stepen fenotipske različitosti maligne od ishodišne ćelije definisan je stepenom diferencijacije (G-grejding tumora) i brojem patoloških mitoza u vidnom polju, odnosno arhitektonikom izgleda rasta adenokarcinoma pluća prema novoj patohistološkoj klasifikaciji [88, 91, 93].

Intra i ekstraćelijske molekularne promjene genske supresije i genske ekspresije se odvijaju preko mehanizma faktora rasa i receptora faktora rasta.

**Faktori rasta** (*engl. – Growth Factors, GF*) predstavljaju polipeptidne tvari koje reguliraju diobu, rast i život ćelije. Oni svoju funkciju ispoljavaju vezivanjem na receptore rasta koji se nalaze na ćelijskoj membrani. Ukoliko dođe do poremećaja genetskog koda vezanog za stvaranje faktora rasta, nastaju kvalitativne i kvantitativne ćelijske promjene [88, 94, 95].

**Receptori fakora rasta** (*engl. – Growth Factor Receptors, GFR*) su molekule na ćelijskoj membrani i služe kao recipijenti za faktore rasta, a koji djeluju preko enzima tirozin kinaze. U slučaju poremećaja genetskog koda stvaraju se onkogeni oblici receptora, koji stimuliraju aktivnost tirozin kinaze, te dolazi do ubrzane diobe malignih ćelija [94–96].

**Antionkogeni (tumor suprimirajući geni)** imaju ulogu da sprečavaju malignu transformaciju ćelije. Za karcinom pluća najbitniji suprimirajući gen je p53 smješten na hromozomu 17 i on kontroliše diobu ćelije u ranoj fazi, te gen p16. Hromozomske promjene (insercije, delecije) na genu p53, a koje su prisutne kod 50–75% slučajeva adenokarcinoma pluća, dovode do otpočinjanja kancerogeneze [64, 92, 97, 98].

**Protonkogeni (transformirajući geni) i dominantni onkogeni** podstiču malignu transformaciju ćelije, te time i rast tumora:

- HER grupa protoonkogena (Human Epidermal Growth Factor Receptor) kontroliše receptore enzima tirozin-kinaze, te njihova ekspresija u ćelijama tumora predstavlja nepovoljan marker toka bolesti. Prisutna je kod 3–30% slučajeva adenokarcinoma pluća [92, 99, 100].
- KRAS (Kristen Rat Sarcoma) je dominantni onkogen koji aktivacijom produkcije onkoproteina uzrokuje nekontrolisani ćelijski rast i razmožavanje. Prisutan je kod 17–30% oboljelih od adenokarcinoma pluća [92, 101, 102].
- EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) je receptorska tirozin kinaza koja prenosi signale faktora rasta iz izvanćelijskog miljea u citoplazmu. Mutacioni status na genu koji kodira EGFR kod plućnog adenokarcinoma u Azijskoj populaciji je prisutan kod 30–50% oboljelih, dok se u Evropskim zemljama nalazi kod 7– 20% bolesnika. Mutacije na EGFR genu su više izražene kod oboljelih sa pušačkim statusom [92, 102, 103].
- ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) je gen koji nakon molekularnog remodeliranja produkuje protein koji je uključen u tumorski rast. Udio ALK mutacija je prisutan kod 3–7% oboljelih [92, 102, 104].
- MET (mezenhimalna epitelna tranzicija) gen nakon mutacije ili amplifikacije stimulira produkciju onkoproteina. Detektuje se kod 2–4% pacijenata [92, 102]
- ROS1, BRAF, RET i ostale mutacije su prisutne u tkivnim uzorcima do 3% slučajeva [92, 102].

Mutacioni status kod adenokarcinoma pluća je jedinstveni klinički entitet, te uvođenje molekularne dijagnostike predstavlja preduslov savremenog terapijskog tretmana prevashodno sa inhibitorima tirozin-kinaze – TKI [105]. Prisutnost gradivnih komponenti u tumoru determiniše vrstu molekularne izmjenjenosti i terapijsku pogodnost ciljanog lijeka [106, 107]. Uvođenje TKI kod uznapredovalog adenokarcinoma pluća sa aktiviranim mutacionom EGFR statusom znatno je promjenilo klinički tok bolesti kod pacijenata sa ovom vrstom tumora [108].

## **1.5. Faze tumorske progresije**

### **1.5.1. Povećanje mase tumora i pojava neoangiogeneze**

Gubitak mehanizama genetske kontrole posljedično dovodi do ubrzanog dupliciranja morfološki i funkcionalno izmijenjenih tumorskih ćelija, gubitka hijerarhije u smislu diferencijacije, te nastanka tumorske mase heterogenih karakteristika [37, 91]. Daljim rastom tumora gubi se kontrola između anti i pro-angiogenog odnosa, te maligne ćelije produciraju angiogenetske faktore – VEGF (*engl. = Vascular Endothelial Growth Factor*), koje stimuliraju razvoj patološke tumorske vaskularizacije s ciljem nutritivno-kiseoničke opskrbe tumora iz tkivne cirkulacije [109, 110]. Povećana molekularna ekspresija VEGF i receptora VEGFR (*engl. = Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) predstavlja negativan prognostički faktor bolesti i prediktor invazije i metastaziranja [110–112].

Antikancerogeni anti-angiogeni lijekovi inhibiraju angiogenezu blokadom proteinskih struktura koje podstiču razvoj patološke vaskularizacije. Dokazano je da se terapijska efikasnost ovih lijekova, u sprečavanju diobe, invazije i metastaziranja, povećava kombinacijom medikameta koji reguliraju imunološki sistem oboljelog [110–113]. Imunološku antikancerogenu terapiju predstavljaju monokolnska anitjela koja blokiraju transmembranski protein na limfocitima kod PD-1 i PD-L1 eksprimiranih tumora [114, 115].

### **1.5.2. Limfogena i vaskularna invazija**

Lokalno napredovanje je karakterizirano i prolazom malignih ćelija u krvnu i limfnu cirkulaciju. Ekspanzivnim rastom nastaju karfiolasti tumorski izdanci koji dovode do destrukcije kako postojećeg tumorskog tako i zdravog okolnog tkiva, te nastaju zone nekroze i kavitacije, a što je naročito izraženo kod adenokarcinoma pluća. Gubitak ćelijske adhezije predstavlja mogućnost odvajanja maligne ćelije od tumora i prodora u krvne sudove, a potom u limfnu cirkulaciju. Lokalna invazija i intravazacija su preduslov daljeg razvoja bolesti i ekstrapolacije malignih ćelija što ima za posljedicu stvaranje lokalnih i udaljenih depozita [37, 91, 116]. Različitost gradivne arhitetonike i raznolikost izgleda plućnog adenokarcinoma determiniše njihovu sklonost limfovaskularnom i hematogenom prodrobu [37, 91, 93, 116–118].

### **1.5.3. Stvaranje udaljenih metastatskih fokusa**

Prodor malignih ćelija u krvnu i limfnu cirkulaciju se dešava nekontrolisano i permanentno, što stvara pretpostavku nastanka lokalnih i udaljenih metastaza i kada su mogućnosti radikalnog liječenja ograničene, a prognoza i ishod bolesti loši. Uopšteno, adenokarcinomi pluća, iako rastu sporije u odnosu na druge vrste tumora, imaju tendenciju stvaranja metastaza u ranoj fazi, te više od trećine novootkrivenih slučajeva u trenutku dijagnosticiranja imaju proširenu bolest [37, 91, 116]. Limofogena i hematogena diseminacija su preduslov stvaranja metastatskih depozita u udaljenim organima, a što je jedna od glavnih karakteristika plućnog adenokarcinoma [36, 37, 91, 116, 119].

## **1.6. Patohistološka klasifikacija adenokarcinoma pluća**

Savremene klasifikacije tumora pluća, pleure, timusa i srca, pa i prethodna iz 2004 godine, su se bazirale dijagnostikom na reseciranim uzorcima, hematoksilin-eozin bojenju i svjetlosnoj mikroskopiji, kliničkim informacijama i dijelom genetskom profiliranju. U svim dosadašnjim klasifikacijama primarni karcinomi pluća su podjeljeni u dvije grupe i to:

- mikrocelularni karcinom pluća (*engl. = Small Cell Lung Cancer, SCLC*) i
- nemikrocelularni karcinom pluća (*engl.= Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC*) sa svojim vrstama (karcinom porijekla pločastog epitela, porijekla žljezdanih struktura, te makrocelularni karcinom i prelazni oblici) [21, 120].

Porastom oboljevanja od plućnog maligniteta i brzim razvojem terapijskih mogućnosti, postojala je ideja za novom klasifikacijom koja će podijeliti tumore u grupe identičnog biološkog, kliničkog i genetskog profila, te standardizirati dijagnostičke i terapijske preporuke prevashodno u oblasti adenokarcinoma, kao sve učestalijeg primarnog plućnog malignoma. Strategija klasifikacije se bazira na multidisciplinarnom pristupu u dijagnostici tumora, a koja uključuje klinička, radiološka, hirurška, molekularna i onkološka pitanja, ali se prevenstveno bazira na histologiji. Namjenjena je za kliničku praksu i osnova je daljih istraživanja [21, 121, 122].

Na prijedlog Internacionalne Asocijacije za istraživanje karcinoma pluća (IASLC – *International Association for The Study of Lung Cancer*), Američkog Torakalnog Udruženja (ATS – *American Thoracic Society*) i Evropskog Respiratornog Udruženja (ERS – *European Respiratory Society*), od strane Svjetske Zdravstvene Organizacije (WHO – *World Health Organization*) u decembru 2014. godine je prihvaćena nova patohistološka klasifikacija tumora pluća, pleure, timusa i srca. Za njenu izradu je uzeto 11.368 slučajeva iz 312 istraživanja, a analiza prijedloga je rađena multidisciplinarnim pristupom patologa, onkologa, radiologa, pulmologa, molekularnih biologa i torakalnih hirurga. Nova patohistološka klasifikacija tumora pluća je u praktičnoj primjeni od januara 2015. godine i najbitnije revizije u odnosu na onu iz 2004. godine je podjela adenokarcinoma pluća u tri grupe:

- preeinvazivne lezije
- invazivni adenokarcinom pluća i
- rijetke forme invazivnog adenokarcinoma pluća, prikazano tabelom 1. [21, 121, 122].

**Tabela 1. IASLC/ATS/ERS - klasifikacija adenokarcinoma pluća (WHO, 2015.)**

<b>1. Preinvazivne lezije</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- atipična adenomatozna hiperplazija; &lt; 5 mm</li> <li>- adenocarcinoma in situ (nemucinozni, mucinozni, miješani) (ranije bronhoalveolarni karcinom; ≤ 3 cm)</li> <li>- minimalno invazivni adenokarcinom (nemucinozni, mucinozni, miješani) (lepidično predominantni adenokarcinom ≤ 3 cm sa ≤ 5 mm invazije)</li> </ul>
<b>2. Invazivni adenokarcinom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dominantno lepidični</li> <li>- dominantno acinarni</li> <li>- dominantno papilarni</li> <li>- dominantno mikropapilarni</li> <li>- dominantno solidni</li> </ul>
<b>3. Varijante rijetkog invazivnog adenokarcinoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- invazivni mucinozni (ranije mucinozni bronhoalveolarno karcinom)</li> <li>- koloidni</li> <li>- fetalni (niskomalighni, visokomalighni)</li> <li>- enterični</li> </ul>

Preuzeto: Petersen I. Adenocarcinoma der Lunge; die neue Klassification. Zentralbl Chir. 2013; 138(1):16-24.

Za razliku od prethodne podjele, cilj nove patohistološke klasifikacije tumora pluća, pleure, timusa i srca su smjernice u:

- upotrebi imunohistohemijskih procedura za određivanje dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih markera,
- naglaska na molekularnim testiranjima u cilju postizanja strategije personaliziranog liječenja,
- preporuke dijagnostike bolesti na malim i tečnim uzorcima, te citologiji
- potpuno novi pristup adenokarcinomu pluća [21, 121, 122].

Revizija pristupa plućnom adenokarcinomu kao posebnom entitetu, ukratko se sastoji od:

- ukidanja pojma bronhoalveolarnog karcinoma (BAC), adenokarcinoma mješanih podtipova, mucinoznog cistadenokarcinoma, te podtipova „clear cell“ i „signet cell“,
- prekategorizaciji preinvazivnih lezija u adenokarcinom in situ (AIS), atipična adenomatozna hiperplazija (AAH) i minimalno invazivni adenokarcinom (MIA),
- uvođenje termina „lepidični izgled“ za neinvazivnu komponentu u grupi invazivnog adenokarcinoma
- uvođenje pojma „ rijetke forme invazivnog adenokarcinoma“, te
- uvođenje termina „invazivni adenokarcinom pluća“ prema dominaciji izgleda arhitektonike rasta i ili nuklearne atipije, te odnosa prema limfovaskularnim strukturama, uz dodavanje ostalih izgleda zastupljenih procentualno više od 5% [21, 121–123].

Zastupljenost invazivnog adenokarcinoma pluća u ukupnom broju patohistološki analiziranih resektata se kreće 70 – 90% [121, 122, 123]. Udio pojedinih gradivnih dominacija je različito zastupljen, ali iz istraživanja i statističkih podataka koji teriraju ovu problematiku najčešće talije se pojavljuju uzorci acinarnog i solidnog izgleda, zatim papilarnog, a najrijeđe se dijagnosticiraju mikropapilarni i lepidični dominirajući obrazac, koji su prisutni u svega 3 – 8% slučajeva [21, 41, 124, 125]. Postojanje samo jedne dominacije u patohistološkom nalazu prisutna je do 7,5% uzoraka [126].

Agresivnost histoloških izgleda invazivnog adenokarcinoma pluća u smislu toka bolesti je različita. Acinarni i papilarni podtipovi imaju srednju prognostičku vrijednost, dok je kod mikropapilarog i solidnog tipa očekivati loš terapijski ishod u smislu invazije drenažnih limfnih čvorova, čestih udaljenih metastaza kao prvog znaka oboljenja, čestih relapsa i recidiva bolesti, kao i kraćeg ukupnog petogodišnjeg preživljavanja [40, 124, 127]. Lepidični dominantni podtip ima najbolju prognozu, te je kod čistog patohistološkog obrasca petogodišnje preživljavanje 100% [128].

*Russell i sar.* su kod 210 hirurški tretiranih pacijenta stadija I-II bolesti, zahvaćenost limfnih nodusa našli u 43% slučajeva kod mikropapilarne, 14% kod solidnoe, te 9 i 4% kod acinarne i papilarn dominacije. Petogodišnje preživljavanje bolesnika sa mikropapilarnim izgledom je bilo 38%, solidnim 39%, acinarnim 68% i papilarnim 71% [39]. Kod 514 kompletno tretiranih pacijenta stadija IA i IB, *Yoshizawa i sar.* su imali petogodišnje preživljavanje od 90% kod papilarnog, 84% kod acinarnog, te 67% kod mikropapilarog i 61% kod solidnog obrasca [42].

Prosječno preživljavanje 500 bolesnika stadija I-IV u studiji *Warth-a i sar.*, kod acinarnog izgleda je bilo 67,3 mjeseca, papilarnog 58,1 mjesec, solidnog 48,9 i mikropapilarog 44,9 mjeseci [23]. *Campos-Parra i sar.* su prateći 313 pacijenata imali bolji period bez progresije bolesti (PFS) kod oboljelih sa acinarnim i papilarnim izgledom tumora od 6,4 mjeseca, u odnosu na mikropapilari i solidni histološki obrazac sa periodom od 4,6 mjeseci [41]. U studiji *Fan-a i sar.* (177 pacijenata stadija-T1a,N0) petogodišnji PFS za papilarni izgled je bio 92%, acinarni 83%, mirkopapilarni 67%, te solidni 58% [129]. *Sicca i sar.*, su prateći 366 pacijenta našli udaljene metastaze u 100% slučajeva kod mikropapilanog, 86% solidnog, te 42% acinarnog i 23% papilarnog patohistološkog izgleda [130].

Prema važećoj klasifikaciji parametar „invazija“ podrazumjeva infiltraciju krvnih i limfnih sudova, limfnih čvorova i pleure, te je decidan patohistološki termin. Međutim „invazivnost plućnog adenokarcinoma“ nije jasno definisana i kao takva još uvijek je predmet rasprava među patologima, radiologima i kliničarima, ali u svakom slučaju postoji slaganje da ona sveukupno zavisi od limfovaskularne invazije, stepena zahvaćenosti pleure, te T-, N-, M- deskriptora, odnosno drugih karakteristika i funkcionalnog statusa bolesnika [21, 23, 131–135].

## **1.7. Prognostički značaj limfovaskularne invazije**

Prisustvo limfovaskularne invazije (LVI) u reseciranom uzorku podrazumjeva zahvaćenost limfnih i krvnih sudova tumorom i/ili intravazaciju tumorskih ćelija u krvnu i limfnu cirkulaciju, te predstavlja preduslov daljeg regionalnog u udaljenog širenja bolesti [37, 116]. Istraživanja koja su pratila prisustvo LVI i tok bolesti su pokazala, da je prisustvo limfovaskularne invazije snažan prognostički faktor lošeg ishoda kod oboljelih od plućnog adenokarcinoma [136–138].

Da je LVI nezavisni prognostički faktor lošeg toka bolesti pokazali su *Funai i sar.*, koji su prateći 229 ispitanika operativno tretiranih zbog adenokarcinoma pluća veličine do 3 cm imali lošije petogodišnje preživljavanje kod ispitanika koji su imali LVI u tumoru, u odnosu na one kod kojih LVI u tumoru nije nađena (70,9% vs. 94,5%) [139]. *Fan i sar.* su pratili 177 od adenokarcinoma operiranih pacijenata sa tumorima veličine do 2cm. Oboljeli sa prisutnom LVI, bez obzira na izgled tumora, su imali više relapsa bolesti unutar petogodišnjeg praćenja (87,5% vs. 72,1%) [129].

Grupa japanskih autora (*Norifumi i sar.*) je pratila 315 pacijenata sa adenokarcinom pluća svih dominacija, kod kojih su tumori bili manji od 3 cm. Našli su viši udio recidiva bolesti kod onih koji su imali prisutnu LVI u odnosu na tumore bez prisustva LVI (96,2% vs. 70,7%) [140]. Prateći uniformnu grupu od 381 pacijenta (primarni tumor veličine do 5 cm), *Sung i sar* su imali znatno lošije rezultate kod pacijenata u čijim resektatima je nađena prisutna LVI u odnosu na one bez nje. Takođe kod takvih pacijenata je bila veća zahvaćenost drenažnih limfnih čvorova tumorom (22,5% naspram 8,7%), kao i veća pojava udaljenih metastaza (30,4% naspram 14,9%) [141].

Da je adenokarcinom pluća sa prisutnom LVI znatno agresivnija bolest u odnosu na druge primarne plućne malignome, a koji imaju ovu patohistološku osobinu, pokazali su u svom istraživanju *Usui i saradnici*. Oni su u grupi od 366 hirurški kompletno reseciranih bolesnika, od tumora iste veličine, imali 225 pacijenata sa adenokarcinomom pluća i 81 slučaj sa malignomom porijekla pločastog epitela. Stopa ukupnog petogodišnjeg preživljavanja je bila lošija kod oboljelih od plućnog adenokarcinoma (76,3% vs. 38,5%) [142]. Također, *Noma i sar* su prateći 660 ispitanika stadija IA i IB bolesti, imali znantno lošiji PFS kod 598 od adenokarcinoma pluća oboljelih pacijenata, u odnosu na druge maligne plućne tumore [143].

## 1.8. Prognostički značaj limfonodularne invazije

U TNM klasifikaciji tumora pluća, status drenažnih limfnih nodusa je označen deskriptorom „N“. Nodalni status se smatra jednim od najpouzdanijih pokazatelja prognoze kod bolesnika sa karcinomom pluća i stoga je neophodan u određivanju optimalnih terapijskih mogućnosti. Pri izradi trenutno važeće TNM klasifikacije od strane ISCLC-a (*International Association for the Study of Lung Cancer*) i AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) analizirani su podaci 94.708 pacijenata, prikupljeni iz 46 izvora u 19 zemalja sa više kontinenata, te je praćeno preživljavanje prema kliničkom (cN) i patološkom (pN) – parametru, bez obzira na stadij bolesti i vrstu urađenog operativnog zahvata [144–145].

Prema navedenoj analizi sveukupno petogodišnje preživljavanje za N1 stadij bilo je 70–75%, stadij N2 36–38%, te stadij N3 20–32%. Kako N–deskriptori adekvatno predviđaju prognozu, radi još preciznijeg određivanja očekivanog toka bolesti preporučuje se označavanje broja maligno zahvaćenih limfnih čvorova na pojedinom nivou. Stoga je, u odnosu na prethodnu, u trenutno važećoj (osmoj) klasifikaciji (januar 2017. godine), ovaj deskriptor revidiran na nivou N1 i N2. Radi se o novim subklasifikacijama N1a i N1b odnosno N2a1, N2a2 i N2b, a kako je prikazano na tabeli 2. [144–148].

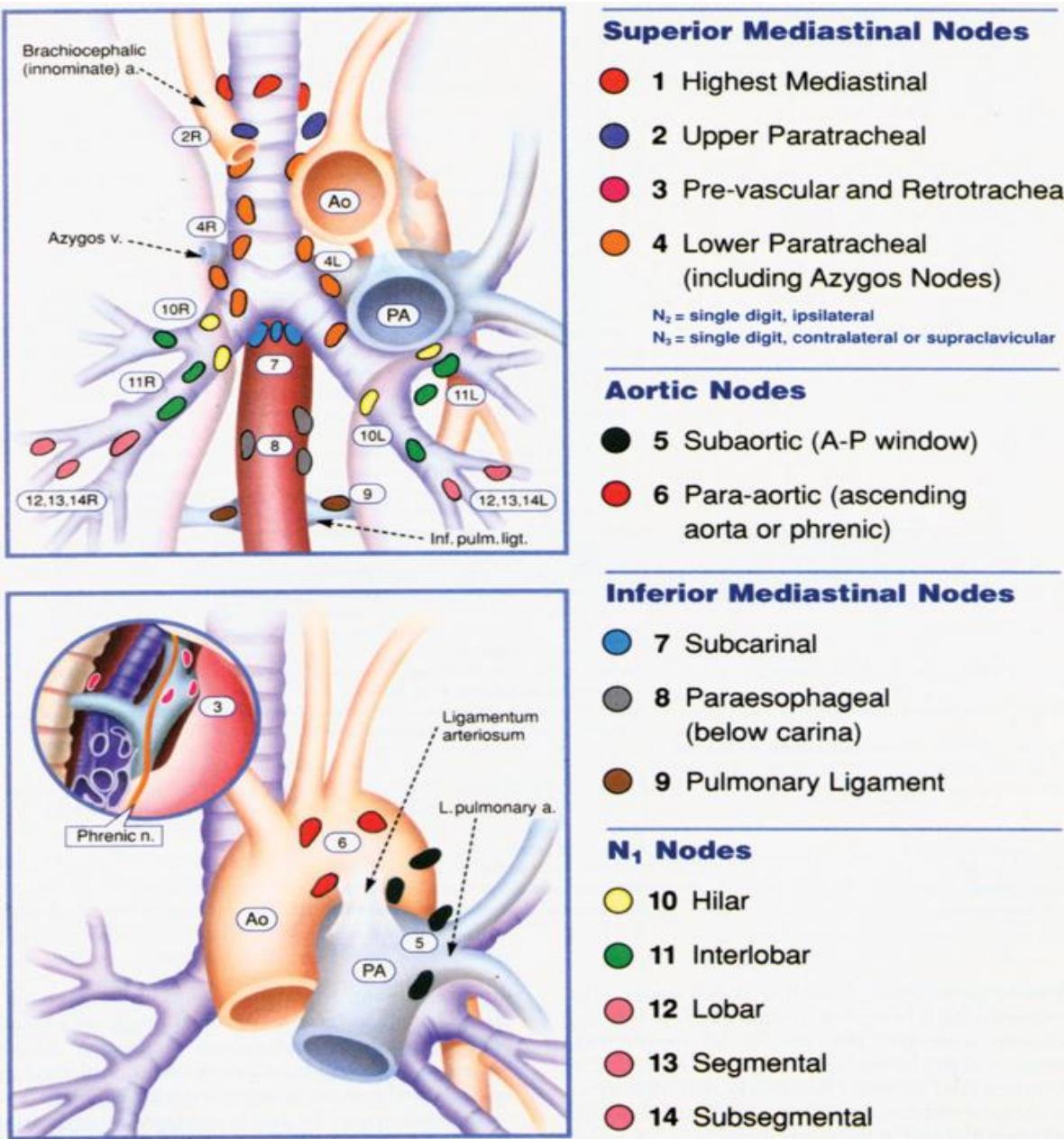
**Tabela 2. ISSLC karakteristike statusa regionalnih limfonoda –N (SZO januar, 2017.)**

<b>Nx</b>	– nema dokaza o zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova
<b>N0</b>	– ne postoji zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova
<b>N1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– prisustvo metastaza u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalnim limfnim čvorovima, uključujući i invaziju limfnih čvorova primarnim tumorom</li><li>– <b>N1a – metastaza u jednom limfnom čvoru*</b></li><li>– <b>N1b – metastaze u više limfnih čvorova*</b></li></ul>
<b>N2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– prisustvo metastaza u ipsilateralnim mediastinalnim i/ili subkarinalnom limfnom čvoru</li><li>– <b>N2a1 – metastaza u N2 limfnom čvoru bez N1 invazije (skip metastaza)*</b></li><li>– <b>N2a2 – metastaza u jednom N2 limfnom čvoru sa N1 invazijom*</b></li><li>– <b>N2b – metastaze u više N2 limfnih čvirova sa N1 invazijom*</b></li></ul>
<b>N3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– prisustvo metastaza u kontralateralnim hilarnim, kontralateralnim mediastinalnim limfnim čvorovima, odnosno prisustvo metastaza u ipsilateralnim i kontralateralnim skalenskim, te supraklavikularnim limfnim čvorovima</li></ul>

\*promjene u odnosu na prethodnu TNM klasifikaciju bolesti

Modificirano prema: *Onkopedia-leitlinien; Lungenkarzinom, nicht klein-zellig (NSCLC)*

Međutim, u svakodnevnoj praksi se koristi od strane Mointain i Dreslera modificirana Naruke-ova numerička nodalna mapa, koja limfne noduse klasificira prema numeričkim pozicijama. Prema navedenoj podjeli nodusi nivoa N2 su numeričke pozicije 1 – 9, nodusi N1 pozicije 10 – 14, a kako je prikazano na slici 1. [149–151].

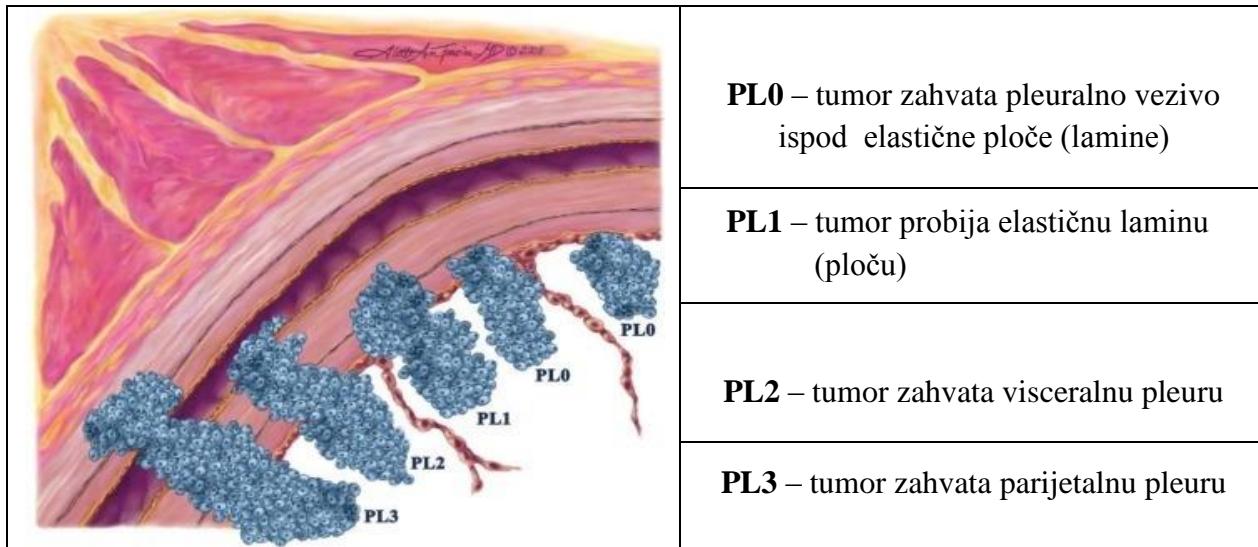


Slika 1. Numerička poziciona mapa regionalnih plućnih limfnih čvorova

Preuzeto od: Peter Goldstraw. New TNM classification: achievements and hurdles. Home, 2(4);2013.

## 1.9. Stepen i značaj pleuralne invazije

Periferna lokalizacija adenokarcinoma u plućnom parenhima često ima za posljedicu određeni stepen invazije pleuralnih slojeva (PL). Prema stepenu invazivnosti parametar "PL" se dijeli u četiri stepena, a kako je slikovito i opisno prikazano slikom broj 2.



**Slika broj 2. Stepeni pleuralne invazije (PL) kod invazivnog adenokarcinoma pluća**

Modificirano od: [https://librepathology.org/wiki/Pleural\\_invasion](https://librepathology.org/wiki/Pleural_invasion)

Tumorom okludirani pleuralni otvori dovode do opstrukcije limfotoka, pojave neoangiogeneze, vaskularnog propuštanja i nastanka pleuralnog izljeva sa sve većim gubitkom plazme u pleuralni prostor [152]. Stepen zahvaćenosti pleuralnih slojeva je direktno proporcionalan češćoj pojavi nodalnih metastaza, češćih relapsa bolesti i kraćeg preživljavanja [153–156]. Prateći 355 pacijenata sa periferno lociranim tumorom stadija PL1 i PL2, Hung i saradnici su imali znatno veću učestalost pleuralnih izljeva, češće recidive i kraće preživljavanje kod grupe ispitanika sa većim stepenom pleuralne invazije [157].

Shimizu K. i sar. su analizirali 1074 pacijenta (T1-2, N0-2) podijeljenih u dvije grupe: sa pleuralnom i bez pleuralne invazije. Preživljavanje je bilo znatno bolje kod pacijenta bez pleuralne invazije. Status "N" nije bio presudan za bolji terapijski uspjeh kod ovih pacijenata. Pleuralna invazija je bila značajan prognostički faktor bez obzira na status drenažnih limfnih nodusa [158].

### 1.10. Deskripcije veličine i lokalne proširenosti tumora

Opis veličine i proširenosti tumora je označen sa T – parametrom. U odnosu na prethodnu TNM klasifikaciju, promjene veličine/širenja tumora su subklasificirane:

- uvođenje novih graničnih veličina u T1 – T2,
- uvođenje nove vrijednosti T1mi u T1 grupu,
- subluksacijiveličine T1 u T1a, T1b i T1c, te veličine T2 u T2a i T2b,

a kako prikazuje tabela broj 3. [143, 144, 146–148, 159].

**Tabela 3. ISSLC karakteristike T parametra (SZO, januar 2017.)**

<b>Tx</b>	Primarni tumor ne može biti određen, ili je dokazano samo prisustvo malignih ćelija u sputumu ili bronhijalnom lavatu, ali se tumor ne uočava radiološki i bronhoskopski.
<b>T0</b>	Nema dokaza za prisustvo primarnog tumora.
<b>Tis</b>	Karcinom „in situ“
<b>T1</b>	Tumor veličine do 3 cm, okružen plućem ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopki potvrđene invazije proksimalnije od lobarnog bronha (tumor nije u glavnom bronhu). <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T1mi</b> – minimalno invazivni adenokarcinom.*</li> <li>- <b>T1a</b> – tumor <math>\leq 1 \text{ cm}</math>.*</li> <li>- <b>T1b</b> – tumor <math>&gt; 1 \text{ cm}</math>, ali <math>\leq 2 \text{ cm}</math>.*</li> <li>- <b>T1c</b> – tumor <math>&gt; 2 \text{ cm}</math>, ali <math>\leq 3 \text{ cm}</math>.*</li> </ul>
<b>T2</b>	Tumor veći od 3 cm, ali manji od 5 cm, odnosno tumor koji invadira glavni bronh, bez obzira na udaljenost glavne karine, ali bez invazije iste, zahvata visceralnu pleuru ili je udružen sa atelektazom koja zahvata dio pluća ili cijelo krilo. <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T2a</b> – tumor <math>&gt; 3 \text{ cm}</math>, ali <math>\leq 4 \text{ cm}</math>.*</li> <li>- <b>T2b</b> – tumor <math>&gt; 4 \text{ cm}</math>, ali <math>\leq 5 \text{ cm}</math>.*</li> </ul>
<b>T-3</b>	<i>Tumor &gt; 5 cm, ali <math>\leq 7 \text{ cm}</math>*, ili tumor koji infiltrira parijetalnu pleuru, zid grudnog koša (uključujući superior sulcus tumore), frenični živac, parijetalni perikard dijafragmu; odnosno postojanje odvojenih tumorskih čvorova u istom režnju gdje se nalazi primarni tumor.</i>
<b>T-4</b>	<i>Tumor &gt; 7 cm*, odnosno tumor bilo koje veličine koji infiltrira dijafragmu, mediastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, ezofagus, tijelo kičmenog pršljena, karinu, rekurentni laringealni nerv; odnosno postojanje odvojenih tumorskih čvorova u istom plućnom krilu gdje se nalazi i primarni tumor, ali u drugom režnju.</i>

\*promjene u odnosu na prethodnu TNM klasifikaciju bolesti

Modificirano prema: Onkopedia-leitlinien;Lungenkarzinom, nicht klein-zellig (NSCLC)

## 1.11. Deskripcije metastatske bolesti

Adenokarcinom pluća je maligno oboljenja sa čestim metastazama, a što je u TNM klasifikaciji tumora predstavljeno „M“ deskriptorom. Prisustvo pozitivnosti navedene osobine kod oboljelih predstavlja proširenu bolest. U revidiranoj i važećoj klasifikaciji promjene u M-parametru su subklasificirane na način da je:

- pored podgrupe M1a i M1b, uvedena i podgrupa M1c
- M1b – postojanje jedne ekstratorakalne metastaze u jednom organu i
- M1c – postojanje više od jedne metastaza u jednom ili više ekstratorakalnih organa,

a što je prikazano u tabeli 4. [144, 146–148, 160].

**Tabela 4. Karakteristike M deskriptora (SZO, januar 2017.)**

**M0** – ne postoje udaljene metastaze

**M1** – postoje udaljene metastaze

- |            |  |
|------------|--|
| <b>M1a</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– postojanje tumorskih čvorova u kontralateralnom plućnom krilu</li><li>– postojanje tumorskih čvorova na pleuri ili perikardu</li><li>– postojanje pleuralnog ili perikardijalnog izljeva</li></ul> |
|------------|--|

- |            |  |
|------------|--|
| <b>M1b</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>postojanje jedne ekstratorakalne metastaze u jednom organu*</i></li></ul> |
|------------|--|

- |            |  |
|------------|--|
| <b>M1c</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>postojanje multiplih ekstratorakalnih metastaza u jednom ili više organa*</i></li></ul> |
|------------|--|

\**promjene u odnosu na prethodnu TNM klasifikaciju bolesti*

Modificirano prema: Onkopedia-leitlinien; Lungenkarzinom, nicht klein-zellig (NSCLC)

U metastazama plućnog adenokarcinoma dominiraju histološki obrasci primarnog tumora, međutim izuzetak je solidni i mikropapilarni tip koji ne mora biti dominantan izgled [130, 161]. Najčešće prisustvo limfovaskularne invazije, nekroze, nodalnih i udaljenih metastaza (najčešće u centralni nervni sistem, jetru, kosti i nadbubreg) nalazi se kod solidnog i mikropapilarnog dominirajućeg izgleda [37, 130, 162].

Grupa švedskih autora (*Riihimäki i sar*) je prateći 17.431 pacijenta sa plućnim adenokarcinomom svih histoloških dominacija, u vremenskom periodu od osam godina, našla najčešće metastaze u centralni-nervni sistem (47%), jetru (35%) koštani sistem (39%) i pluća (22%) [36]. Najčešće metastaze u centralnom nervnom sistemu kod 1521 od adenokarcinoma oboljelih ispitanika imala je i grupa američkih autora (*Sperduto i kolege*)[163].

## 1.12.TNM klasifikacija (staging) karcinoma pluća

Cilj TNM stepenovanja je grupiranje pacijenata sa istim stepenom oboljenja, istim modalitetima liječenja i očekivanim identičnim postterapijskim tokom. Sistematičnost se ogleda u ocjeni primarnog tumora (T), statusu drenažnih limfnih nodusa (N) i eventualnom postojanju udaljene bolesti (M). TNM klasifikacija je od prvog donošenja (1946 godine) imala više revizija, te je trenutno važeća klasifikacija primjenjiva u praksi od januara 2017. godine, a prikazana je u tabeli broj 5. [144–148, 154, 159, 160].

Tabela 5. TNM klasifikacija tumora pluća (SZO, januar 2017.)				
T	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1*	IIB*	IIIA	IIIB
T1b	IA2*	IIB*	IIIA	IIIB
T1c	IA3*	IIB*	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB*	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB*	IIIC*
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC*
M1a	IVA*	IVA*	IVA*	IVA*
M1b	IVA*	IVA*	IVA*	IVA*
M1c	IVB*	IVB*	IVB*	IVB*

\*promjene u odnosu na prethodnu TNM klasifikaciju bolesti

Modificirano prema: Onkopedia-leitlinien; Lungenkarzinom, nicht klein-zellig (NSCLC)

Postoji veliki broj istraživanja koji je imao za cilj postterapijsko praćenje pacijenta grupiranih prema važećoj klasifikaciji. Tako je studija američkih autora koji su pratili veliku grupu pacijenata oboljelih od IAC i postresekciono adjuvantno tretiranih, pokazala ukupno petogodišnje preživljavanje u stadiju IA 49%, stadiju IB 45%, stadiju IIA 30% , stadiju IIB 31% i stadiju IIIA bolesti 14%. Kod stadija IIIB pet godina je doživjelo 5%, a kod IV stadija samo 1% oboljelih [164].

Paralelno vođena Međunarodna studija identične grupe ispitanika je pokazala slično preživljavanje, ali ipak 27% pacijenata u stadiju IA bolesti i 42% pacijenata sa stadijem IB na kraju umиру od relapsa osnovnog oboljena. Za stadij IIA i IIB procentualni udio smrtnosti je 64 odnosno 76%, a za stadij IIIA visokih 91% [121].

Sadržaj definitivnog patohistološkog izvješaja plućnog resektata je prikazan u tabeli broj 6.

<b>Tabela 6. Obrazac i podaci patohistološkog izvještaja resektata (pluća i limfnih nodusa)</b>		
Standardni i klinički podaci - pacijent, osoba koja uzima uzorak, datum, vrijeme, šta se traži?		
Makroskopski nalaz	Vrsta i veličina preparata	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vrsta preparata: lobektomija, pulmektomija...</li> <li>- veličina preparata mjerena u tri domenije (mm.)</li> <li>- opis resektata</li> </ul>
	Lokalizacija tumora	<ul style="list-style-type: none"> <li>- centralna, subpleuralna, lobus, segment</li> </ul>
	Veličina i proširenost tumora	<ul style="list-style-type: none"> <li>- najveći promjer izražen u milimetrima (mm.)</li> <li>- zahvaćenost okolnih struktura (pleura, torakalni zid, perikard, mediastinum)</li> </ul>
	Odnos tumora i rezne margine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- postojanje infiltracije rezne margine?</li> <li>- najmanja udaljenost tumora i margine (mm.)</li> </ul>
	Dodatni nalaz na parenhimu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- postojanje dodatnih infiltracija: DA? NE?</li> <li>- ako ima opis i međuodnos</li> </ul>
Mikroskopski nalaz	Histološka i pTNM klasifikacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prema WHO 2015. i IASLC 2017. godine</li> </ul>
	Veličine i proširenost tumora	<ul style="list-style-type: none"> <li>- najveći invazivni promjer (mm.)</li> <li>- mikroskopski odnos prema okolnim strukturama</li> </ul>
	Status limfnih žljezda - "N"	(odvojeno za hilarne i pulmonalne – označene brojem) <ul style="list-style-type: none"> <li>- broj uzorkovanih nodusa</li> <li>- broj tumorom zahvaćenih nodusa</li> </ul>
	Odnos tumora i rezne margine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- izraženo u milimetrima (naročito bronh)</li> </ul>
	R-klasifikacija (lokalna/lokoregionalna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- R0–nema ostatnog tumora</li> <li>- R1–mikroskopski rezidualni tumor</li> <li>- R1(is)–tumor in situ</li> <li>- R2–makroskopski rezidualni tumor</li> </ul>
	Dodatni patohistološki nalaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fibroza, pneumonija, emfizem...</li> </ul>
Dodatak: Rezultati molekularnih analiza i preporuka ciljane terapije		

Modificirano prema: Leitlinienprogramm Onkologie/S3-Leitlinie Lungenkarzinom/Langversion10/Februar2018.

## **2. HIPOTEZE**

### **2.1.Nulta (negativna) hipoteza:**

Patohistološki izgledi (podtipovi) invazivnog adenokarcinoma pluća nemaju zavisnost od veličine i lokalizacije tumora, prisustva/odsustva limfovaskularne invazije, prisustva/odsustva pleuralne infiltracije, zahvaćenosti drenažnih limfatika malignim ćelijama, te ne utiču na trajanje vremenskog perioda od završetka tretmana do pojave relapsa bolesti.

### **2.2.Primarna (pozitivna) hipoteza:**

Patohistološki izgledi (podtipovi) invazivnog adenokarcinoma pluća imaju zavisnost od veličine i lokalizacije tumora, prisustva/odsustva limfovaskularne invazije, prisustva/odsustva pleuralne infiltracije, zahvaćenosti drenažnih limfatika malignim ćelijama, te navedeni parametri direktno utiču na trajanje vremenskog perioda od završetka tretmana do pojave relapsa bolesti.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1.Primarni cilj istraživanja:**

- 3.1.1.** Utvrditi da li postoji razlika u vremenskom trajanju bez relapsa bolesti (engl. Disease Free Survival - DFS) kod invazivnog adenokarcinoma (IAC) pluća, u zavisnosti od patohistološkog izgleda (podtipova) i primarnih postresekcionalih patohistoloških karakteristika (LVI, PL, pT) tumora.

#### **3.2.Sekundarni ciljevi istraživanja:**

- 3.2.1.** Analizirati odnos statusa drenažnih limfnih nodusa (N) kod invazivnog adenokarcinoma pluća, u zavisnosti od patohistološkog izgleda (podtipova) i primarnih postresekcionalih patohistoloških karakteristika (LVI, PL, pT) tumora.
- 3.2.2.** Analizirati odnos preživljavanja slobodnog od bolesti (DFS) i patohistološkog izgleda (tipova) IAC pluća u zavisnosti od komorbiditenog indeksa domaćina (pacijenta).
- 3.2.3.** Analizirati učestalost pojavljivanja patohistološkog izgleda (podtipova) IAC, u odnosu na spolnu i starosnu strukturu oboljelih, pušačke navike i postojanje porodičnog maligniteta - skoro uvijek poznat.
- 3.2.4.** Odrediti odnos patohistološkog izgleda (podtipova) IAC pluća i lokalizacije pojavljivanja u plućnom parenhimu (centralno/periferno i prema anatomskim performansama).

## **4. ISPITANICI I METODE RADA**

### **4.1. Etički aspekti istraživanja**

Istraživanje je provođeno u skladu sa Konvencijom o ljudskim pravima i biomedicini (Konvencija u Oviedu), Helsinškom konvencijom o pravima pacijenata u biomedicinskim istraživanjima i njenom posljednjom revizijom, Zakonom o zaštiti ličnih podataka BiH, kao i Zakonom o pravima, obavezama i odgovornostima pacijenata u Federaciji BiH i Pravilnikom o propisima o evidencijama u oblasti zdravstva Federacije BiH. Svi lični podaci pacijenata čuvani su kao povjerljivi dokumenti i neće biti javno prezentirani.

U istraživanju su učestvovali pacijenti KCU Sarajevo koji su postoperativno, nakon pojašnjenja cilja i razloga istraživanja, njima prihvatljivim jezikom, dali pisanu saglasnost na dobrovoljni pristanak (*prilog 1 – informativni pristanak pacijenta*) za korištenje i obradu podataka o njihovom liječenju. Svakom ispitaniku je dodijeljen identifikacioni broj pod kojim je rađena statistička obrada podataka, s ciljem anonimizacije pacijenata i poštivanja principa etičkog kodeksa u biomedicini. Ključ za dešifriranje čuva istraživač.

### **4.2. Ispitanici i dokumentacija**

U istraživanje je uključen uzorak selektiranih pacijenata, operiranih od invazivnog adenokarcinoma pluća stadija I – IIIA na Klinici za torakalnu hirurgiju KCU Sarajevo. Kod svih bolesnika cjelokupan dijagnostički postupak je obavljen na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinici za grudnu hirurgiju KCU Sarajevo. Postresekcion terapijski program provođen je uz prethodnu saglasnost multidisciplinarnog tima za karcinom pluća na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinici za onkologiju KCU Sarajevo. Patohistološka analiza reseciranoog tkiva i svih hirurški ekstripiranih limfnih čvorova pluća i mediastinuma sa imunohistohemijskom analizom obavljena je na Klinici za kliničku patologiju, citologiju i humanu genetiku KCU Sarajevo. Podaci potrebni za analizu su preuzeti iz medicinske dokumentacije navedenih ustanova.

Uzorak je podijeljen u grupe na osnovu definitivnog postresekcionog histopatološkog nalaza, a shodno važećoj histopatološkoj podjeli invazivnog adenokarcinoma (IAC) pluća, preporučenoj od strane SZO [21, 41, 120–123] i to:

- Grupa I: dominantno lepidični izgled IAC pluća,
- Grupa II: dominantno acinarni izgled IAC pluća,
- Grupa III: dominantno papilarni izgled IAC pluća,
- Grupa IV: dominantno mikropapilarni izgled IAC pluća i
- Grupa V: dominantno solidni izgled IAC pluća.

#### **4.2.1. Kriteriji za uključenje u istraživanje bili su:**

- Potpisani informirani pristanak između pacijenta i istraživača
- Pacijenti  $\geq 18$  godina
- Pacijenti sposobni da saraduju sa protokolom istraživanja
- Kompletno reseciran IAC pluća (bez ostatne bolesti – R0)
- ECOG PS 0 – 1
- Adekvatna funkcija pluća koja je garantirala dovoljnu postresepcionu plućnu rezervu
- Adekvatna hematološka funkcija:  $L > 2500/\mu\text{l}$  i  $< 15000/\mu\text{l}$ , hemoglobin  $> 9.0 \text{ g/dl}$ ,  $\text{Tr} > 100000/\mu\text{l}$
- Adekvatna organska funkcija jetre, bubrega i koagulacionog statusa: AST, ALT i alkalna fosfataza  $< 2,5 \times$  gornja granica normale, kreatinin klirens  $> 50 \text{ ml/min}$  po Cockcroft-Gault jednačini, INR i aPTT  $< 1,5 \times$  gornja granica normale [165]
- Bez anamneze maligne bolesti unazad 5 godina.

#### **4.2.2. Kriteriji za isključenje pacijenata iz istraživanja bili su:**

- Pacijenti nesposobni da sarađuju sa protokolom istraživanja
- Ostatna bolest (na malignitet pozitivna rezna margina)
- Funkcija pluća koja nije garantirala dovoljnu postresekcionu plućnu rezervu
- Koagulopatije
- Serumski albumin <2,5g/dl
- Anamneza autoimune bolesti
- Pacijenti sa aktivnim hepatitism B i C
- Anamneza transplantacije solidnog organa i alogene transplantacije koštane srži
- Značajna kardiovaskularna bolest (NYHA klasifikacija II i više), nestabilne aritmije ili nestabilna angina pektoris.

#### **4.3. Vrsta i hronologija istraživanja**

Istraživanje predstavlja trogodišnju opservacijsku kliničku studiju longitudinalnog tipa sprovedenu u tri faze:

1. Prva fazaje podrazumijevala fazu probira i uključivanja ispitanika u studiju, selekciju podataka koji su relevantni i potebni za istraživanje, te formiranje adekvantne baze podataka. Vremenski predstavlja period postoperativnog toka i adjuvantnog onkološkog liječenja, shodno standardiziranim protokolima.
2. Druga fazaje podrazumijevala vrijeme praćenja pacijenata, mjereno u mjesecima, a nakon završenog kompletног adjuvantnog liječenja, do radiološki dokumentovanog relapsa bolesti, ili smrti pacijenta. Praćenje pacijenata je bilo ograničeno na maksimalno tri godine i to u prvoj godini po završenom tretmanu svaka 2 mjeseca, u drugoj godini svaka tri mjeseca, a u trećoj godini svakih 6 mjeseci. U slučaju kliničkih indikacija rađena je reevaluacija stanja pacijenta i mimo planiranih termina.
3. Treća faza je podrazumijevala sumiranje podataka, statističku obradu istih, pisanje rada, komparaciju podataka sa onim iz relevantnih baza, a koji tretiraju navedenu problematiku, te markiranje određenih dilema i izvođenje zaključaka.

#### **4.4. Metode rada**

Prije prisupa resekcionom zahvatu, svi ispitanici su prošli dijagnostički protokol koji je uspostavio patohistološku dijagnozu, cTNM stadij bolesti, procjenu resekabilnosti i operabilnosti od strane multidisciplinarnog tima za karcinom pluća. Protokol je minimalno sadržavao CT grudnog koša u nativnoj i kontrasnoj seriji (Ultravist 370), te modulima za medijastinum i plućni parenhim, slajdova debljine 0,625 mm od baze vrata do donjih polova bubrega na višeslojnom (MSCT) aparatu marke GE LightSpeed VCT 64-slice.

Svim pacijentima je urađen bronhoskopski pregled u lokalnoj anesteziji fleksibilnim bronhoskopima serije Olympus. U akti bronhoskopije uzimane su tečne i tkivne biopsije za citološku i/ili histološku, te imunohistohemijsku analizu. Tkvne biopsije su uobičajeno podrazumijevale bronhobiopsije endobronhijalnih tumorskih lezija, iglene transtrahealne biopsije peribronhijalnih limfnih čvorova, te transbronhijalne biopsije perifernih lokalizacija tumora. Kod tumora perifernih lokalizacija rađene su i transtorakalne iglene biopsije pod kontrolom CT-a ili ultrazvuka.

Preoperativna priprema pacijentima kandidiranim za operativno liječenje se sastojala od hematološko-biohemijske analize krvi, funkcionalnih ispitivanja plućne rezerve za mogući nivo resekcije, ultrazvučni pregled trbuha, te procjena kardiološkog statusa prema NYHA klasifikaciji i ostalih uslova za mogućnost uvođenja pacijenta u opštu anesteziju.

#### **4.5. Resekcioni zahvat**

Torakohirurški resekcioni zahvati su rađeni u opštoj separisanoj anesteziji sa položajem pacijenta u lateralnom-fleksionom dekubitalnom položaju. Standardnim posterolateralnim ili anterolateralnim torakotomijskim pristupom je otvaran zid grudnog koša i pristupano u grudnu šupljinu [166, 167]. Nakon procjene potrebnog nivoa resekcije, pripadajuće vaskularne strukture su sukcesivno presjecane nakon proksimalnog duplog i distalnog transfiksacionog ligiranja ili zbrinjavane vaskularnim katerima/staplerima. Parenhimu pripadajući bronh je uvijek reseciran sa adekvatnim staplerima, uz dodatnu prezervaciju bataljka okolnim tkivom kod nivoa pulmektomije.

Disecirani limfni nodusi su separatno odvajani, uz numeričko označavanje istih prema važećoj pozicionoj modificiranoj numeričkoj mapi [149–151] i slati na histopatološku analizu, kao i plućni resektat. Kod svakog pacijenta je intraoperativno patohistološki analizirana rezna margina bronha i eventualno okolne strukture na ostatno tumorsko tkivo. Drenaža pleuralne šupljine i zatvaranje iste su rađeni na standardan način.

#### **4.6. Definitivna histopatološka analiza resektata**

Plućni resektat i disecirani nodusi su fiksirani u 10% puferisanom formalinu (formaldehidu) na sobnoj temperaturi, u trajanju do 24 sata (dužina fiksacije uzorka je direktno zavisna od vrste i debljine uzorka, po principu da formalin penetrira kroz tkivo brzinom 0.5-1 mm na sat). Potom su uzorci dehidrirani u alkoholu rastuće koncentracije, prosvjjetljeni u hloroformu, kalupljeni u odgovarajuće parafinske blokove, rezani na kliznom mikrotomu na debljinu 4-7 mikrona, deparafinizirati, bojeni standardnim hematoxylin-eosin (H&E) bojenjem i analizirati od strane patologa na mikroskopu Olympus povezanog sa računarom, operativnim programom CellSens Standard i pripadajućom Olympus kamerom. U slučaju nemogućnosti decidnog određivanja tipa tumora na ovaj način, rađena su dodatna imunohistohemijska bojenja na već urađene rezove prethodnog H&E bojenja ili sekundarna ekspertiza.

#### **4.7. Parametri posmatranja**

Pored demografskih podataka koji su sastavni dio ovog istraživanja, u analizu su na osnovu pisanog definitivnog histopatološkog nalaza resektata uključeni sljedeći parametri:

**4.7.1.** Veličina tumora (T) je evidentirana u skladu opisa deskriptora prema važećoj (osmoj) TNM klasifikaciji (SZO, januar 2017. godine):

- T1 – tumor veličine  $\leq 3$  cm,
- T2 – tumor veličine  $> 3$  cm i  $\leq 5$  cm,
- T3 – tumor veličine  $> 5$  cm i  $\leq 7$  cm i
- T4 – tumor  $> 7$  cm [144, 146–148].

- 4.7.2.** Status drenažnih limfnih čvorova (N) je evidentiran prema Mointan-Dresler-ovoj numeričkoj mapi, odnosno pomenutoj važećoj TNM klasifikaciji:
- N0 – ne postoje metastaze u regionalnim limfnim čvorovima,
  - N1 – metastaze prisutne u nodusima pozicije 10-14,
  - N2 – metastaze prisutne u nodusima pozicije 1-9 [144, 150, 151].
- 4.7.3.** Lokalizacija tumora u plućnom parenhimu u odnosu na poziciju je uzeta kao:
- centralno/periferno i
  - prema anatomskoj lokalizaciji (lobusima; desno/ljevo).
- 4.7.4.** Unutartumorsko zahvatanje krvnih i limfnih sudova je praćeno kao:
- Limfovaskularna invazija ( LVI + ) – prisutna i
  - Limfovaskularna invazija ( LVI - ) – odsutna.
- 4.7.5.** Stepen zahvaćenosti pleuri (PL) je praćen prema važećoj Hammar-ovoj podjeli:
- PL0 – tumor zahvata pleuralno vezivo ispod elastične ploče (lamine),
  - PL1 – tumor probija elastičnu ploču (laminu),
  - PL2 – tumor zahvata površinu visceralne pleure i
  - PL3 – tumor zahvata parijetalnu pleuru [154].
- 4.7.6.** Broj i težina pratećih bolesti kod ispitanika su prikazani zbirnom bodovnom skalom osnovnog i prilagođenog Indeksa komorbiditeta po Charlsonu (*prilog 2*).
- 0 bodova – nema komorbiditeta,
  - 1-2 boda – nizak komorbiditet,
  - 3-4 boda – umjeren komorbiditet i
  - $\geq 5$  bodova – visok komorbiditet [168].
- 4.7.7.** Prisustvo pušačkih navika (nepušači, aktivni pušači), te dužina pušačkog staža izražena u godinama i prosječni broj dnevno konzumiranih cigareta, predstavljaju podatke preuzete iz standardnog anamnestičkog obrasca urađenog prilikom prijema pacijenta, a podjeljeni prema definisanim kriterijima [56, 57].
- 4.7.8.** Prisustvo maligniteta među srodnicima posmatrane grupe pacijenata je podijeljeno prema šemi vertikalnog i horizontalnog rodoslova (*prilog 3*) [169].

Onkološki adjuvantni tretman sastajao se u aplikaciji 4 ciklusa platinskog dubleta, osim stadija bolesti pT1aN0M0, PL 0, LVI-, koji je postresekciono samo praćen. U slučaju LVI+ i PL1 i više, nakon provedene adjuvantne kemo-terapije ordinirana je i radio-terapija na mediastinum i mjesto primarnog procesa.

#### **4.8. Statistička obrada podataka**

Po završetku ispitivanja izvršena je statistička obrada podataka. Za statističku analizu dobijenih podataka korišten je programski paket SPSS for Windows (verzija 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excell (verzija 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

Za utvrđivanje distribucije kontinualnih varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test (za uzorak veći od 50 ispitanika). Kod varijabli koje nisu pokazale statistički značajno odstupanje od normane raspodjele, prosječne vrijednosti prikazali smo kao aritmetičke sredine i standardne devijacije (SD), a za poređenje tih varijabli prema referentnim vrijednostima i povnovljenim mjerenjima, kao i trendove promjena korišteni su parametrijski testovi (jedno uzorački t-test i ANOVA test).

Postojanje veze (korelacija), njen smjer i jačinu medju kontinualnim varijablama odredili smo testom korelacije po Spearman-u ( $\rho$ ). Modelom binarne logističke regresije analize ispitivan je uticaj nezavisnih prediktora na zavisno promjenljivu „relaps bolesti“ (prisutan/odsutan). Za grafički prikaz funkcije relapsa u zavisnosti od vremena i nezavisnih fakora-prediktora koristili smo Kaplein Meier krivulju i Log ranks statistiku, a rezultate prikazali u tabelama „preživljavanja“

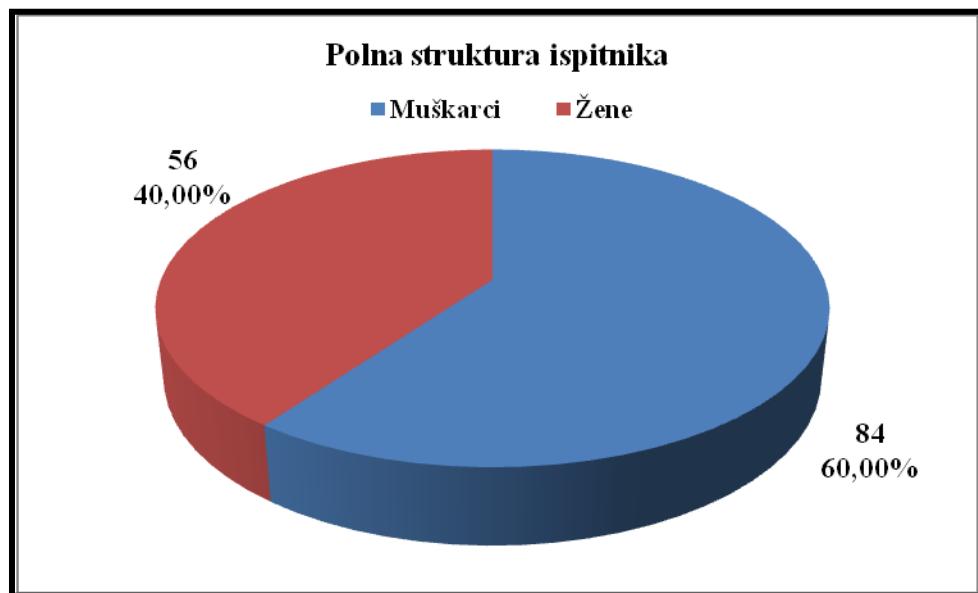
Za granicu statističke značajnosti uzeta je vrijednost  $\alpha=0,05$ . Odluke o prihvatanju ili odbacivanju hipoteza u odgovarajućim testovima donosila se prema  $p$  vrijednosti statističkog testa ( $p>\alpha$  hipoteza se odbacuje,  $p\leq\alpha$  hipoteza se prihvata). Rezultati su detaljno razrađeni i dokumentirani, prezentirani apsolutnim brojevima, relativnim brojevima, statističkim vrijednostima uz korištenje statističkih pokazatelja, a prikazani jednostavnim i razumljivim tabelama i grafikonima.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike ispitanika posmatrane grupe

#### 5.1.1. Polna struktura ispitanika

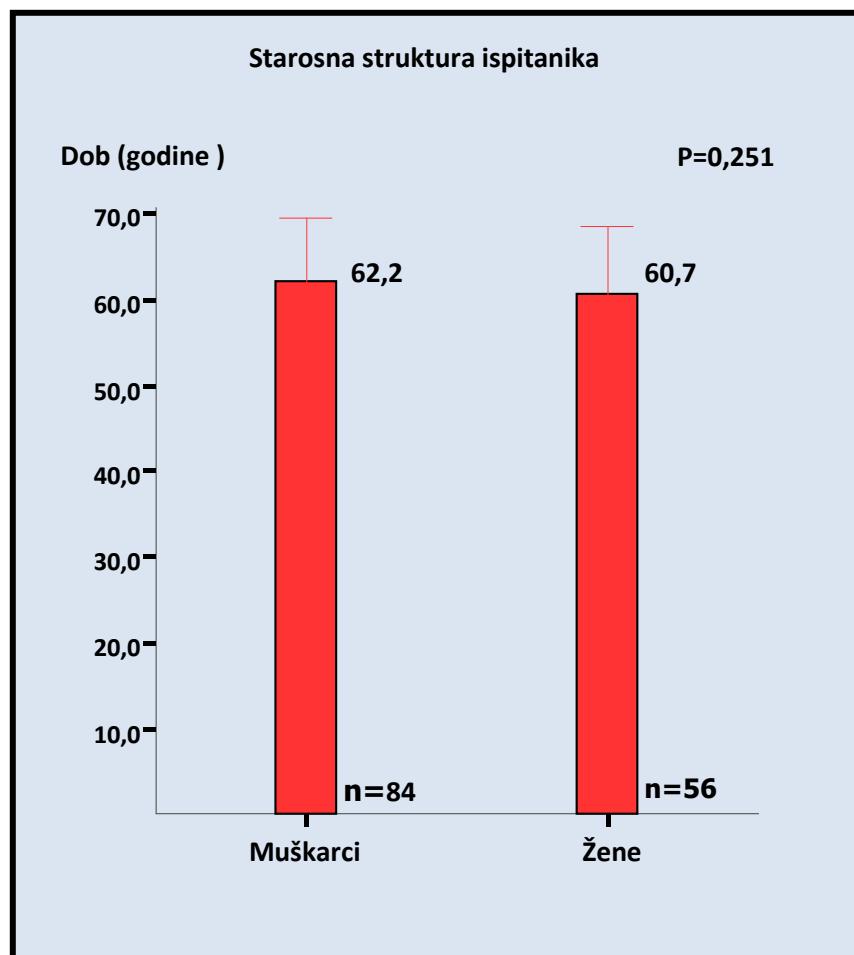
U studiju je uključeno 140 ispitanika raznih starosnih i polnih skupina, liječenih od prethodno dokazanog invazivnog adenokarcinoma pluća. Od navedenog broja 84 (60%) ispitanika činili su muškarci i 56 (40%) žene, a kako je prikazano na grafikonu 1.



Grafikon broj 1. Polna struktura ispitanika

### 5.1.2 Starosna struktura ispitanika

Ispitanici su bili prosječne dobi  $61,6 \pm 7,5$  godina. Najmlađi ispitanik imao je 46, a najstariji 79 godina. Muškarci su dobi  $60,7 \pm 1,04$  (raspon 47 do 78), a žene  $62,2 \pm 0,8$  (raspon 46 do 79) godina. Razlika u starosnoj dobi muškaraca i žena nije bila statistički značajna ( $p=0,251$ ).



Grafikon broj 2. Starosna struktura ispitanika

### 5.1.3. Komorbiditeni indeks i pušački status ispitanika

Tabela broj 7. Charlson-ov indeks komorbiditeta (CCI) i pušački status ispitanika

Varijabla	Kategorija	Učestalost (N)	Procenat (%)
Osnovni komorbiditet	0 bodova	9	6,4
	1 bod	53	37,9
	2 boda	59	42,1
	3 boda	19	13,6
Prilagođeni komorbiditet	0 bodova	9	6,4
	1 bod	41	29,3
	2 boda	70	50,0
	3 boda	20	14,3
Ukupni komorbiditet	Nema rizika	4	2,9
	Nizak rizik	31	22,1
	Umjeren rizik	79	56,4
	Visok rizik	26	18,6
Pušač	Ne	22	15,7
	Da	118	84,3
Dužina pušačkog staža	do 10 godina	6	4,3
	do 20 godina	21	15,0
	do 30 godina	69	49,3
	do 40 godina	14	10,0
	više od 40 godina	5	3,6
Prosječan broj cigareta na dan	do 20 cigareta	44	38,3
	više od 20 cigareta	71	61,7

Prema skali osnovnog komorbiditeta najzastupljeniji bili su ispitanici sa 2 boda, njih 59 (42,1%), zatim sa 1 bod – 53 (37,9%), dok su najmanji udio činili oboljeli od karcinoma bez prisutnog komorbiditeta – 9 (6,4%). U odnosu na prilagođeni komorbiditet 0 bodova je imalo takođe 9 (6,4%) ispitanika, 1 bod – 41 (29,3%), te 3 boda polovina oboljelih, odnosno njih 70 (50%). Prema ukupnom komorbiditetu bez rizika je bilo svega 4 (2,9%) oboljelih, sa niskim rizikom – 31 (22,1%), umjerenim – 79 (56,4%), te sa visokom rizikom čak 26 (18,9) ispitanika.

Prema pušačkom statusu dominiraju pušači u odnosu na nepušače – 118 (84,3%) odnosno 22 (15,7%). Skoro dvije trećine pušača konzumiralo je više od 20 cigareta dnevno – 71(61,7%). Najmanje je bilo oboljelih koji su koristili nikotin manje od 10 godina, 6 (4,3%), zatim pušači do 20 godina – 21 (15,0%), a najviše je bilo onih sa 30 godina pušačkog staža.

## 5.2. Patohistološke karakteristike invazivnog adenokarcinoma pluća (IAC-a)

Tabela broj 8. Učestalost posmatranih parametara kod invazivnog karcinoma pluća.

Varijabla	Kategorija	Učestalost (N)	Procenat (%)
T deskriptor (veličina i proširenost)	T1b	3	2,1
	T1c	4	2,9
	T2a	44	31,4
	T2b	30	21,4
	T3	50	35,7
	T4	9	6,4
N deskriptor (zahvaćenost drenažnih limfnih žlijezda)	N0	52	37,1
	N1a	8	5,7
	N1b	55	39,3
	N2a1	8	5,7
	N2a2	17	12,1
TNM stadij bolesti	IA	4	2,9
	IB	26	18,6
	IIA	11	7,9
	IIB	39	27,9
	IIIA	60	42,9
Patohistološki izgled IAC-a	Lepidični	0	0
	Acinarni	67	47,9
	Papilarni	27	19,3
	Mikropapilarni	3	2,1
	Solidni	43	30,7
Limfovaskularna invazija (LVI)	Nema	20	14,3
	Prisutna	120	85,7
Pleurarna invazija (PL)	PL0	26	18,6
	PL1	57	40,7
	PL2	34	24,3
	PL3	23	16,4
Alveolarno širenje tumora (STAS)	Nema	22	15,7
	Prisutno	118	84,3

Prema postresekcionim patohistološkim karakteristikama najzastupljeniji je bio T3 deskriptor koji je naden u 50 (35,7%) resektata, N1b status limfnih čvorova kod 55 (39,3%) uzoraka, te IIIA stadij bolesti kod 60 (42,9%) oboljelih. Limfovaskularna invazija je bila prisutna u 120 (85,7%) slučajeva, PL1 stepen zahvaćenosti plure kod 57 (40,7%), te intraalveolarno širenje tumora u 118 (84,3%) reseciranih uzoraka.

Lepidični patohistološki izgled tumora nije nađen, dok je mikropapilarni bio prisutan u samo 3 (2,1%) slučaja. Acilarni izgled je bio kod 67 (47,9%), papilarni kod 27 (19,3%), te solidni kod 43 (30,7%) resektata.

Tabela broj 9. Lokalizacija tumora u plućnom parenhimu i vrsta resepcionog zahvata

Varijabla	Kategorija	Učestalost N	Procenat %
Pozicija tumora	Periferna	113	80,7
	Centralna	27	19,3
Anatomska lokalizacija tumora	Gornji desni lobus	64	45,7
	Srednji lobus	10	7,1
	Donji desni lobus	23	16,4
	Gornji lijevi lobus	27	19,3
	Donji lijevi lobus	16	11,4
	Gornja desna lobektomija	55	39,3
Vrsta resepcionog zahvata	Srednja lobektomija	7	5,0
	Gornja bilobektomija	3	2,1
	Donja desna lobektomija	19	13,6
	Desna pulmekotomija	12	8,6
	Gornja lijeva lobektomija	23	16,4
	Donja lijeva lobektomija	14	10,0
	Lijeva pulmekotomija	7	5,0

Na osnovu uvida u definitivni patohistološki nalaz resektata, dominira periferna pozicija tumora u plućnom parenhimu u odnosu na centralnu – 113 (80,7%) odn. 27 (19,3%). U odnosu na anatomsku lokalizaciju tumor su bili najčešće lokalizovani u gornjim lobusima i to desnom kod 64 (45,7%) i lijevom kod 27 (19,3%) oboljelih, te donjem desnom u 23 (16,4%) i donjem lijevom u 16 (11,4%) slučajeva. Tumor je najrijeđe bio prisutan u srednjem režnju – 10 (7,1%).

Shodno tome i na osnovu operativnih izvještaja, gornja desna lobektomija je bio najzastupljeniji resepcioni zahvat – 55 (39,3%), zatim gornja lijeva lobektomija – 23 (16,4%), donja desna – 19 (13,6%) i donja lijeva lobektomija – 14 (10,0%). Srednja lobektomija i lijeva pulmekotomija su činili po 7 (5,0%) resepcionih zahvata, a najmanje je urađeno gornjih bilobektomija – 3 (2,1%).

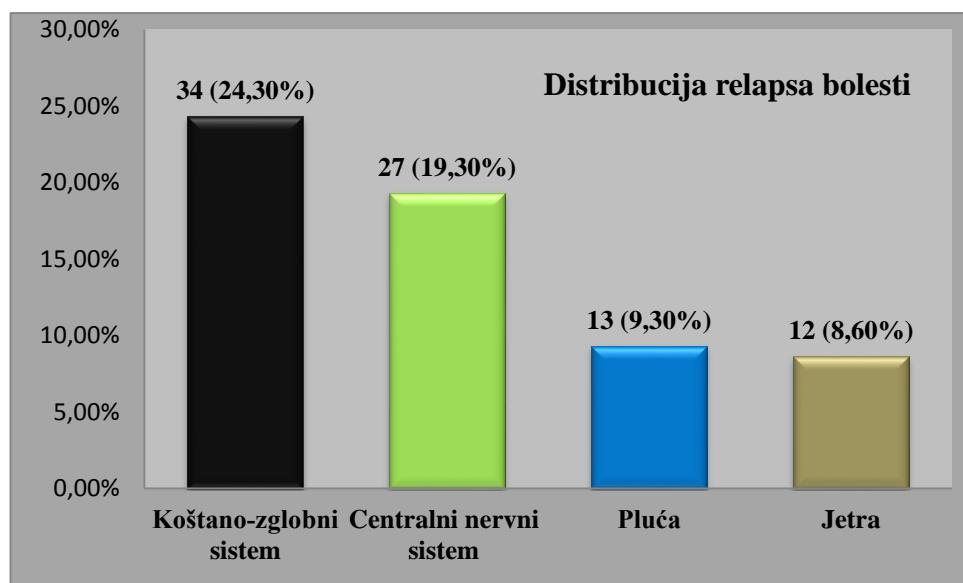
### 5.3. Mjesta i učestalost relapsa kod oboljelih od IAC pluća nakon završenog hirurško-onkološkog liječenja u periodu od 36 mjeseci

Tabela broj 10. Učestalost pojave relapsa bolesti u toku perioda praćenja od 36 mjeseci

Ishod bolesti	Dogadaj	Učestalost (N)	Procenat (%)
Relaps bolesti	Da	72	51,4 %
	Ne	68	48,6%

Od ukupnog broja (n=140) ispitanika njih 72 (51,4%) je nakon završenog liječenja doživjelo dokumentovani relaps bolesti unutar 36 mjeseci, dok je 68(48,6%) ovaj period preživjelo bez relapsa.

Tokom zadanog vremenskog praćenja oboljelih, najzastupljenija mjesta relapsa osnovnog oboljenja bile su metastaze u koštano-zglobnom sistemu – 34 (24,3%), potom u CNS-u, – 27 (19,3%), te u plućima – 13 (9,3%) i jetri – 12 (8,6%), a kako je to prikazano na grafikonu broj 3.



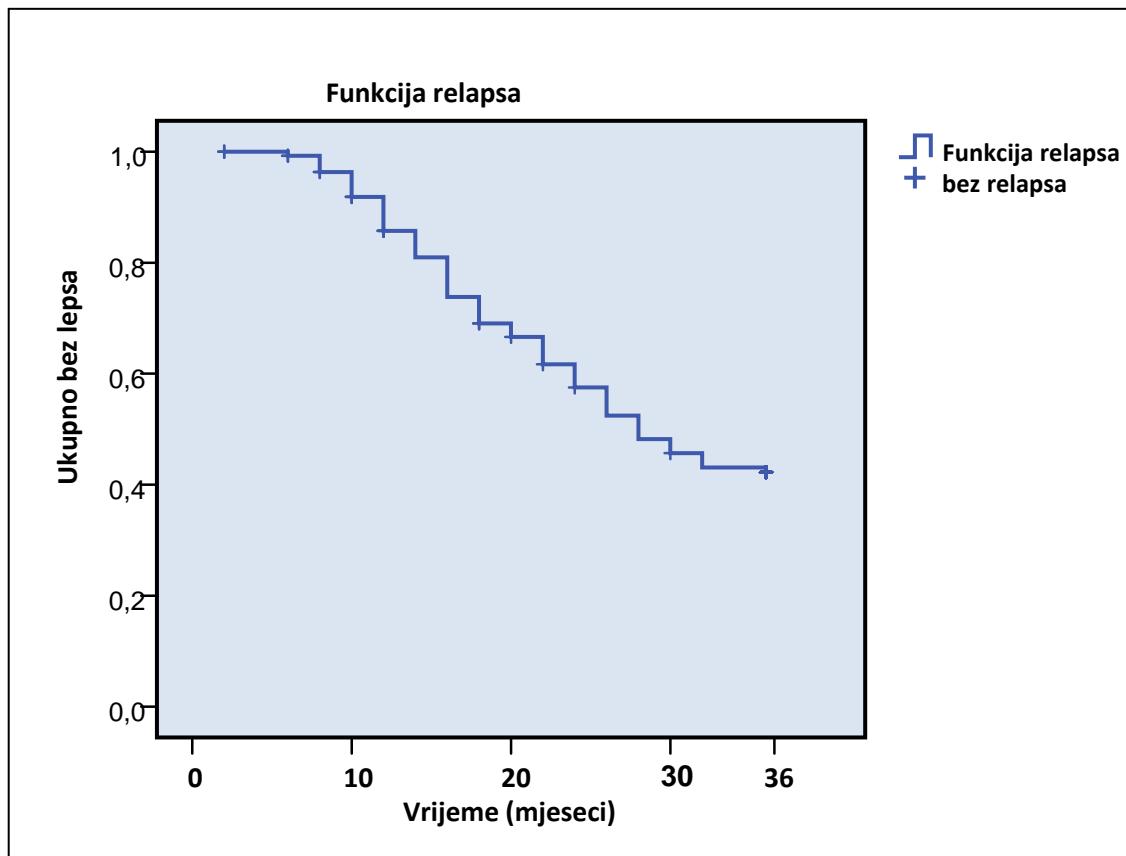
Grafikon broj 3. Lokacija i učestalost metastatskih relapsa

Kod 34 pacijenta sa verificiranim metastatskim promjenama na koštano-zglobnom sistemu istovremeno su detektovane metastaze osnovnog oboljenja na mozgu (n=6) i na plućima (n=2). Takođe kod relapsa bolesti na centralno-nervnom sistemu (n=27), istovremeno su kod tri ispitanika nađene metastaze na plućima, a kod jednog na jetri. Kod dokazanih metastaza na plućima (13 pacijenta) u isto vrijeme su nađene i promjene na jetri kod dva ispitanika.

Tabela broj 11. Srednje vrijeme preživljavanja do relapsa bolesti unutar 36 mjeseci praćenja

Mjeseci	Srednje vrijeme		
	St. greška	95% Interval povjerenja	Gornja granica
26,31	0,89	24,568	28,047

Srednje vrijeme relapsa u posmatranoj grupi ispitanika ( $n=140$ ), iznosilo je  $26,3 \pm 0,89$  mjeseci (95% interval 24,57 – 28,05).



Grafikon br 4. Kaplan–Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na posmatrani period praćenja

#### **5.4. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na pol i dob ispitanika**

Tabela broj 12. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na pol ispitanika

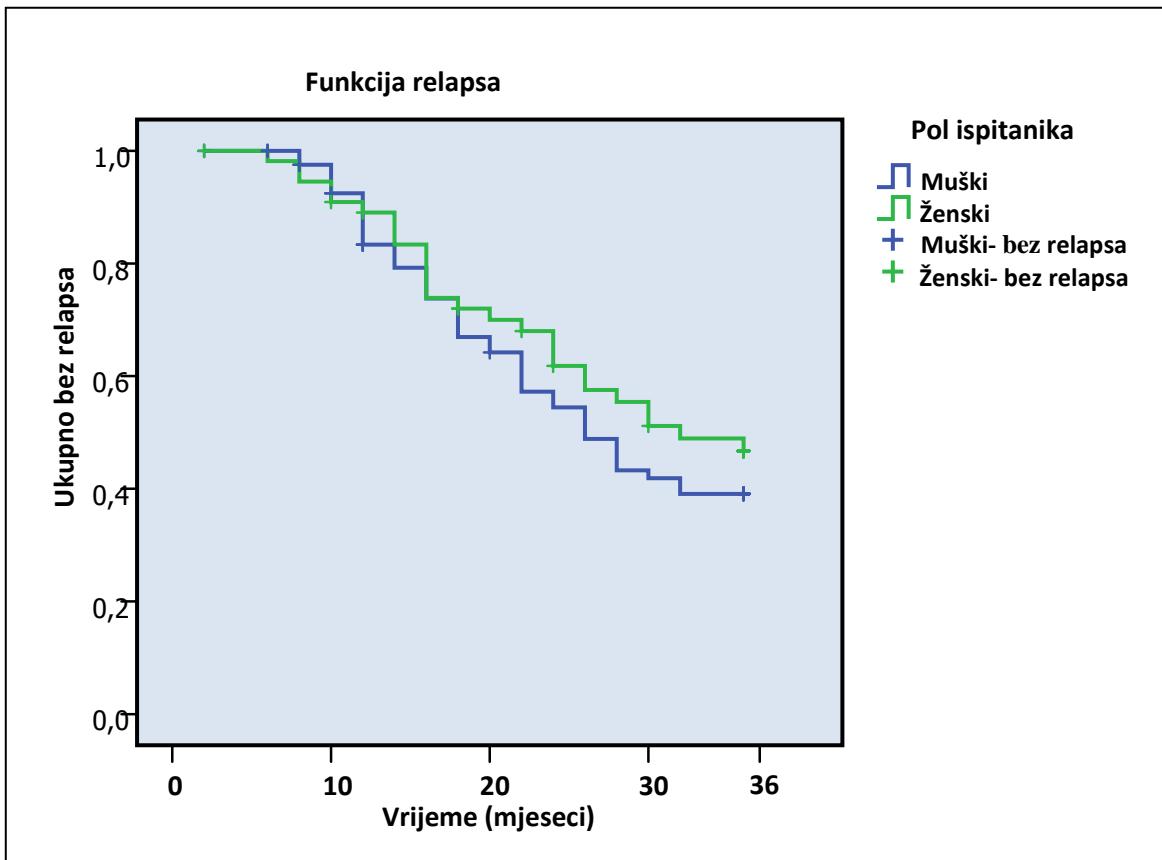
Pol ispitanika	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Muški	84	45	39	46,4%
Ženski	56	27	29	51,8%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Od 84 muškarca u ovoj studiji njih 45 (45,6%) je imalo relaps bolesti unutar 3 godine od završetka liječenja. Od 56 ispitanica, 27 (48,2%) je doživilo u relaps bolesti, dok je 29(51,8%) bilo bez relapsa u toku posmatranog perioda od 36 mjeseci.

Tabela broj 13. Srednje vrijeme relapsa bolesti u odnosu na pol ispitanika

Pol ispitanika	Vrijeme relapsa		95% Interval povjerenja	
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Gornja granica
Muški	25,629	1,138	23,398	27,859
Ženski	27,276	1,411	24,511	30,040

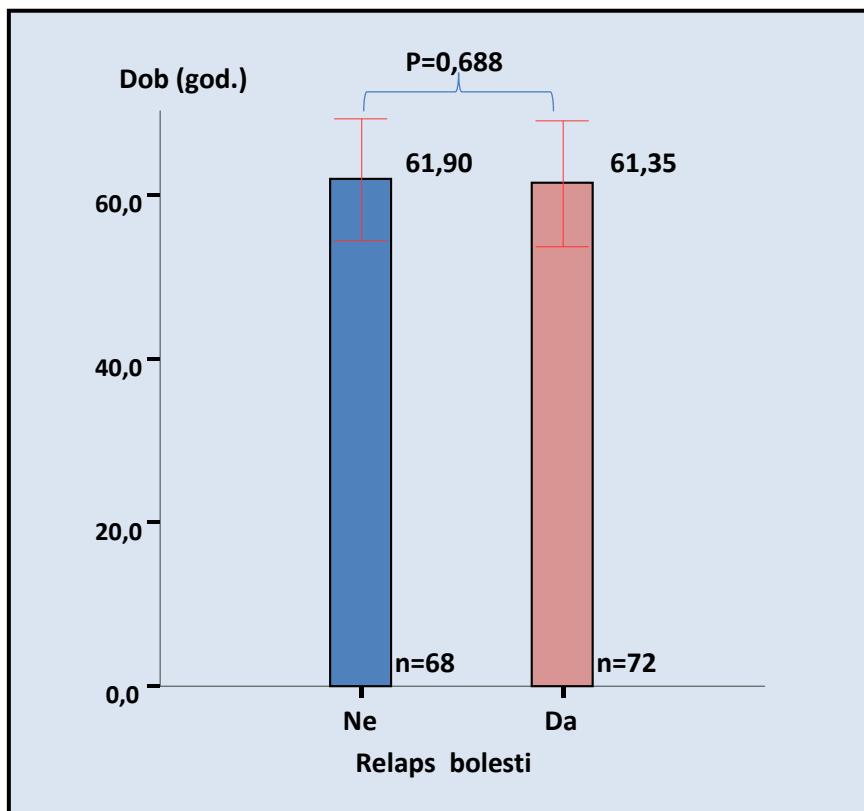
Srednje vrijeme do pojave relapsa bolesti kod muškaraca bilo je  $25,63 \pm 1,14$  mjeseci (95% interval  $23,40 - 27,86$ ), a kod žena  $27,27 \pm 1,4$  mjeseci (95% interval  $24,51 - 30,04$ ).



Grafikon broj 5. Kaplan–Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na pol ispitanika

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti, nakon završenog liječenja oboljelih od invazivnog adenokarcinoma pluća u odnosu na pol ispitanika, nije bila statistički signifikantno različita ( $\chi^2=0,793$ ; df=1; p=0,373).

Nezavisni t-test pokazao je da nema statistički značajne razlike u dobi ispitanika prema pojavi relapsa bolesti (p=0,688). Ispitanici koji su imali relaps bolesti bili su dobi  $61,35 \pm 7,7$  godina, a oni koji nisu  $61,9 \pm 7,5$  godina (grafikon 6).



Grafikon broj 6. Relaps bolesti u odnou na dob ispitanika

### 5.5. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na patohistološke karakteristike tumora

Tabela broj 14. Učestalost relapsa u odnosu na patohistološki izgled adenokarcinoma pluća

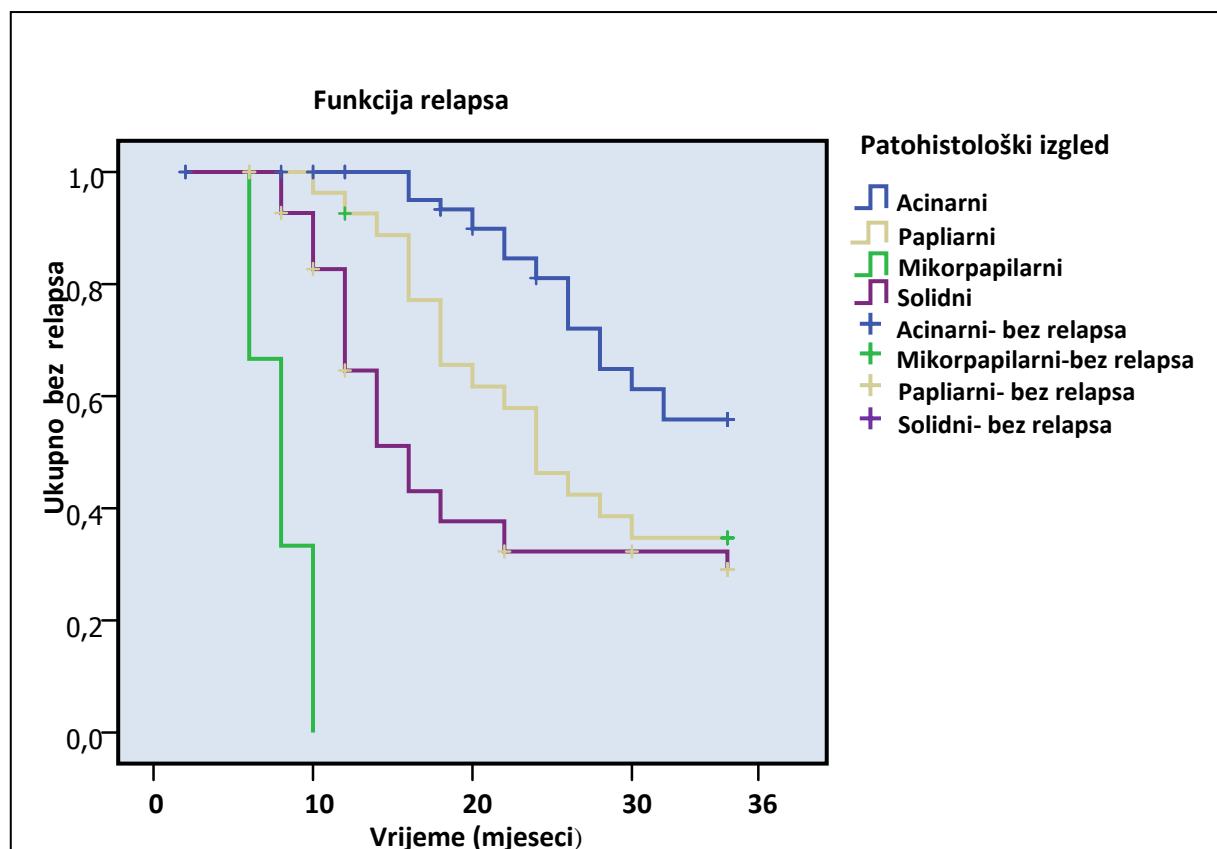
PH izgled IAC-a	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Acinarni	67	25	42	62,7%
Papliarni	27	17	10	37,0%
Mikropapilarni	3	3	0	,0%
Solidni	43	27	16	37,2%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Acinarni patohistološki izgled tumora je bio zastavljen u 67 slučajeva, kod kojih se relaps bolesti pojavio u 25 (37,3%) ispitanika. Papilarna patohistološka forma adenokarcinoma je zastupljena kod 27 ispitanika, od kojih je njih 17 (63,0%) je doživilo relaps bolesti u periodu praćenja. Svi pacijenti sa mikropapilarnim izgledom tumora su imali relaps bolesti u posmatranom vremenskom periodu. Od 43 slučaja sa solidnim izgledom IAC relaps se desio kod 27 (62,8%) oboljelih.

Tabela broj 15. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na patohistološki izgled adenokarcinoma

Izgled IAC-a	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Ukupno
Acinarni	31,074	,845	29,418	32,731
Papliarni	25,429	1,737	22,024	28,834
Mikropapilarni	8,000	1,155	5,737	10,263
Solidni	20,710	1,812	17,159	24,260
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Najduže srednje vrijeme do relapsa bolesti imali su ispitanici sa acinarnim patohistološkim izgledom adenokarcinoma – ( $31,07 \pm 0,84$ ; 95% interval 29,42 – 32,73) mjeseci, a zatim sa papilarnim – ( $25,43 \pm 1,74$ ; 95% interval 22,02 – 28,83). Kraće srednje vrijeme su imali oboljeli sa solidnim – ( $20,71 \pm 1,81$ ; 95% interval 17,16 – 24,26), a najkraće oni sa mikropapilarnim izgledom tumora, svega ( $8,00 \pm 1,15$ ; 95% interval 5,74 – 10,26) mjeseci.



Grafikon broj 7. Kaplan–Meier kriva relapsa u odnosu na patohistološki izgled tumora

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti kod IAC u odnosu na patohistološki izgled tumora je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=86,504$ ; df=3; p=0,0001).

Tabela broj 16. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na status limfovaskularne invazije (LVI)

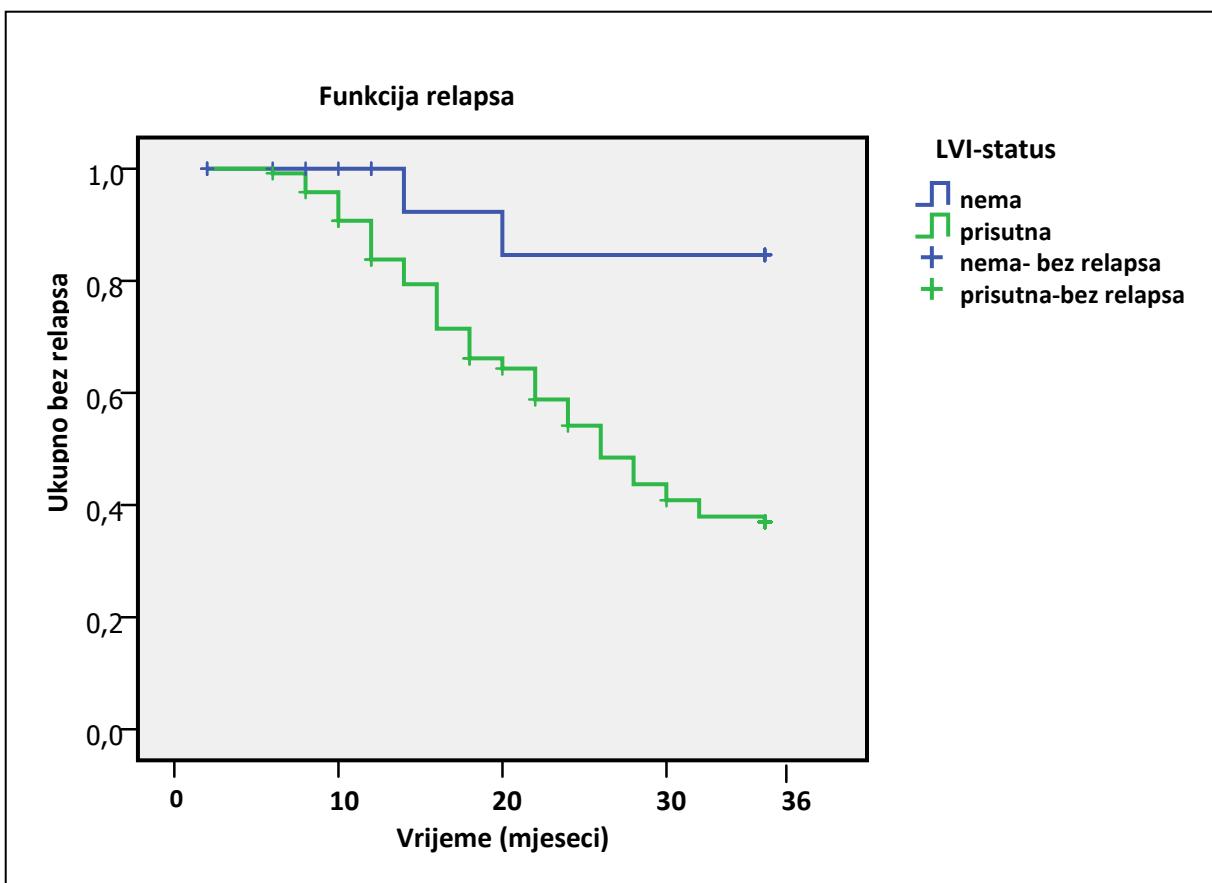
LVI status	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
LVI nema	20	2	18	90,0%
LVI prisutna	120	70	50	41,7%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Od ukupnog broja ispitanika (n=140) limfovaskularna invazija (LVI) nije nađena u tumoru kod 20 slučajeva. Kod te skupine samo 2 (10%) su doživila relaps bolesti unutar perioda praćenja od 3 godine. Limfovaskularna invazija (LVI) je verificirana kod 120 ispitanika, od kojih je 70 (58,3%) doživilo relaps bolesti.

Tabela broj 17. Srednje vrijeme pojave relapsa bolesti u odnosu na status LVI

LVI status	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Gornja granica
LVI nema	33,077	1,929	29,29	36,000
LVI prisutna	25,456	,942	23,610	27,301
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Ispitanici kod kojih nije bila prisutna LVI u tumoru u prosjeku su doživjeli relaps bolest nakon  $33,08 \pm 1,93$  mjeseci (95% interval 29,29 – 36,00) nakon završenog hirurško – onkološkog liječenja. Oni ispitanici kod kojih je LVI bila prisutna u prosjeku su doživjeli relaps bolesti nakon  $25,45 \pm 0,94$  mjeseci (95% interval 23,61 – 27,30).



Grafikon broj 8. Kaplan–Meier kriva relapsa u odnosu na status limfovaskularne invazije

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti između bolesnika sa prisutnom LVI i onih kod kojih ona nije nađena je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=8,147$ ; df=1; p=0,005). Ispitanici sa prisutnom LVI su značajno ranije doživljavali relaps bolesti u odnosu na one kod kojih ona nije nađena.

Tabela broj 18. Uticaj patohistološkog izgleda tumora zajedno sa LVI na relaps bolesti

	B	S.E.	Wald	df	p.	OR	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step	Papilarni		3,883	2	,143			
	Acinarni	-,013	,518	1	,981	,987	,357	2,728
	Solidi	-,740	,424	3,055	1	,081	,477	,208
	LVI (ima/nema)	2,218	,781	8,056	1	,005	9,188	1,986
	Constant	-1,597	,824	3,754	1	,053	,202	

U tabeli 18. je binarnom logističkom regresijom ispitivan uticaj patohistološkog izgleda tumora (papilarni, acianarni, solidni) zajedno sa LVI kao nezavisnog prediktora na pojavu relapsa bolesti (zavisnu varijablu). U kategorijskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen zbog male učestalosti (3 ispitanika). Na osnovu učinjene regresione analize LVI se pokazala statistički značajnjim prediktorom relapsa bolesti ( $p=0,005$ ), u odnosu na patohistološki izgled tumora ( $p=0,143$ ).

U obrađenom uzorku IAC pluća, prisustvo LVI u tumoru povećava šansu za relaps bolesti 9,19 puta ( $OR=9,188$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa za relaps bolesti može kretati između cca 2 i 42,5 puta (95% CI:1,98-42,49).

Tabela broj 19. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na stepen zahvaćenost pleure (PL)

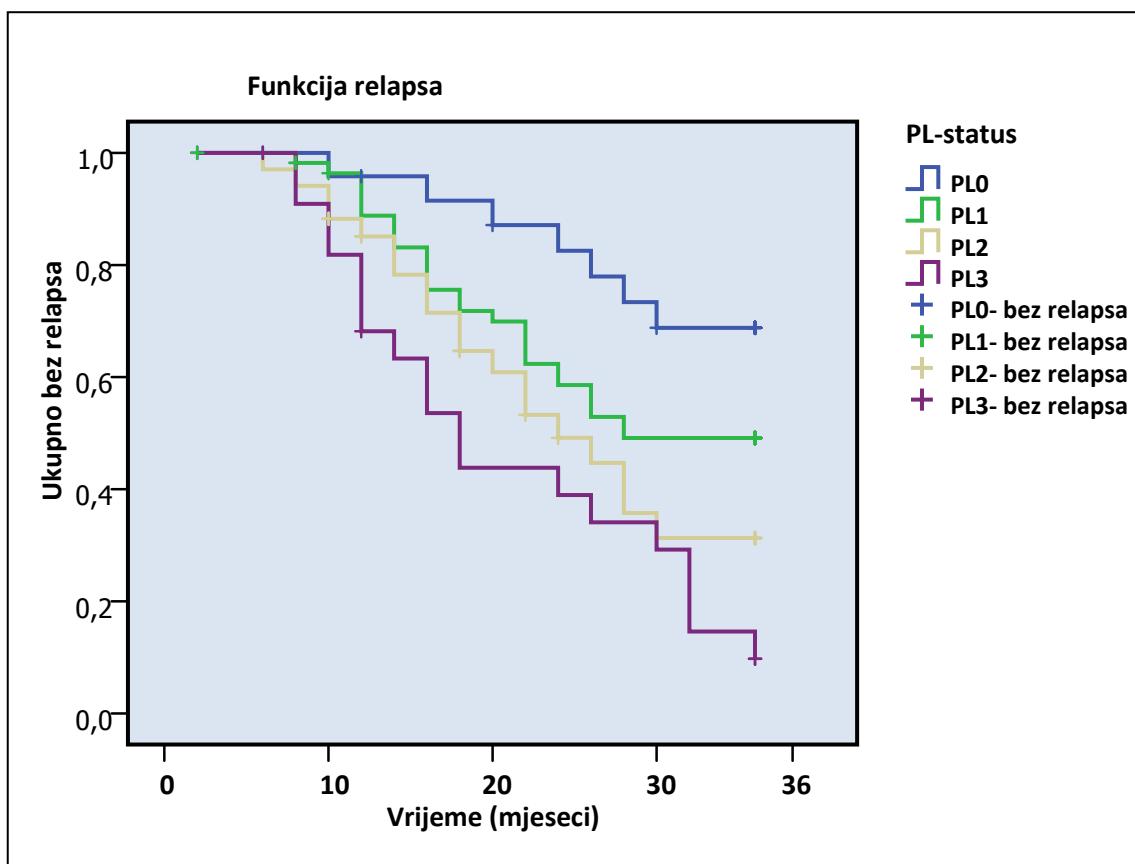
PL status	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
PL0	26	7	19	73,1%
PL1	57	27	30	52,6%
PL2	34	19	15	44,1%
PL3	23	19	4	17,4%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Od 26 ispitanika kod kojih tumor nije infiltrirao pleure (PL0), relaps bolesti je zabilježen u samo 7 slučajeva (26,9%). Kod patološkog PL1 statusa, relapsa nije bilo kod 30 ispitanika (52,6%), a PL2 statusa kod 15 (44,1%) ispitanika, a najteži stepen invazije pleure (PL3) je nađen kod 19 ispitanika (83,6%).

Tabela broj 20. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na stepen zahvaćenost pleure (PL status)

PL status	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	Standardna greška	Donja granica	Gornja granica
PL0	31,698	1,531	28,698	34,698
PL1	27,083	1,327	24,482	29,683
PL2	24,329	1,799	20,803	27,856
PL3	21,097	2,216	16,753	25,441
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Ispitanici kod kojih nije nađena pleuralna invazija (PL0) u prosjeku su doživjeli relaps bolesti sa  $31,70 \pm 1,53$  mjeseci (95% interval 28,70 – 34,70), sa PL1 statusom sa  $27,08 \pm 1,33$  mjeseci (95% interval 24,48–29,69), sa PL2 statusom sa  $24,32 \pm 1,80$  mjeseci (95% interval 20,80 –27,85, a PL3 statusom sa  $21,09 \pm 2,22$  (95% interval 16,76 – 25,44).



Grafikon broj 9. Kaplan-Meier kriva relapsa u odnosu na stepen pleuralne invazije

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na stepen pleuralne invazije (PL– status) je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=18,84$ ;  $df=3$ ;  $p=0,0001$ ). Ispitanici sa većim stepenom zahvatanja pleura statistički značano brže doživljavaju relaps bolesti u odnosu na niže PL graduse.

Tabela broj 21. Uticaj patohistološkog izgleda tumora zajedno sa stepenom zahvaćenosti pleura na relaps bolesti

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for	
							EXP(B) Lower	EXP(B) Upper
Step 1	Papilarni		8,119	2	,017			
	Acinarni	,095	,537	1	,860	1,099	,384	3,150
	Solidi	-1,034	,431	5,741	1	,017	,356	,153 ,829
	PL (0 – 3)	,762	,208	13,377	1	,000	2,142	1,424 3,223
	Constant	-,542	,431	1,584	1	,208	,582	

U tabeli 21. je putem binarne logističke regresije izračunat uticaj patohistološkog izgleda tumora (papilarni, acinarni, solidni) i nivoa pleuralne zahvaćenosti (PL0 – 3) kao nezavisnih prediktora na pojavu relapsa bolesti (zavisnu varijablu). U kategorijskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen zbog male učestalosti.

Oba prediktora pokazala su statistički značajan uticaj, stepen zahvaćenosti pleure ( $p=0,0001$ ), a patohistološki izgled tumora ( $p=0,017$ ) na relaps bolesti. Ipak pleuralni status ima veći uticaj ( $\text{Wald}=13,37$ ) u odnosu na patohistološki izgled, odnosno na prisustvo solidne patohistološke forme tumora ( $\text{Wald}=5,47$ ).

U obrađenom uzorku IAC pluća ukoliko se stepen zahvatanje pleure poveća za 1, šansa za relaps bolesti povećava se 2 puta ( $OR=2,142$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa kreće između 1,4 i 3 puta (95% CI:1,42-3,22).

Odsustvo solidnog patohistološkog izgleda IAC pluća smanjuje šansu za relapsom bolesti za 65% u obrađenom uzorku ( $OR=0,35$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa za relapsom bolesti kreće između 85-17% ( 95% CI:0,15-0,83).

Tabela broj 22. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na veličinu tumora (T – deskriptor)

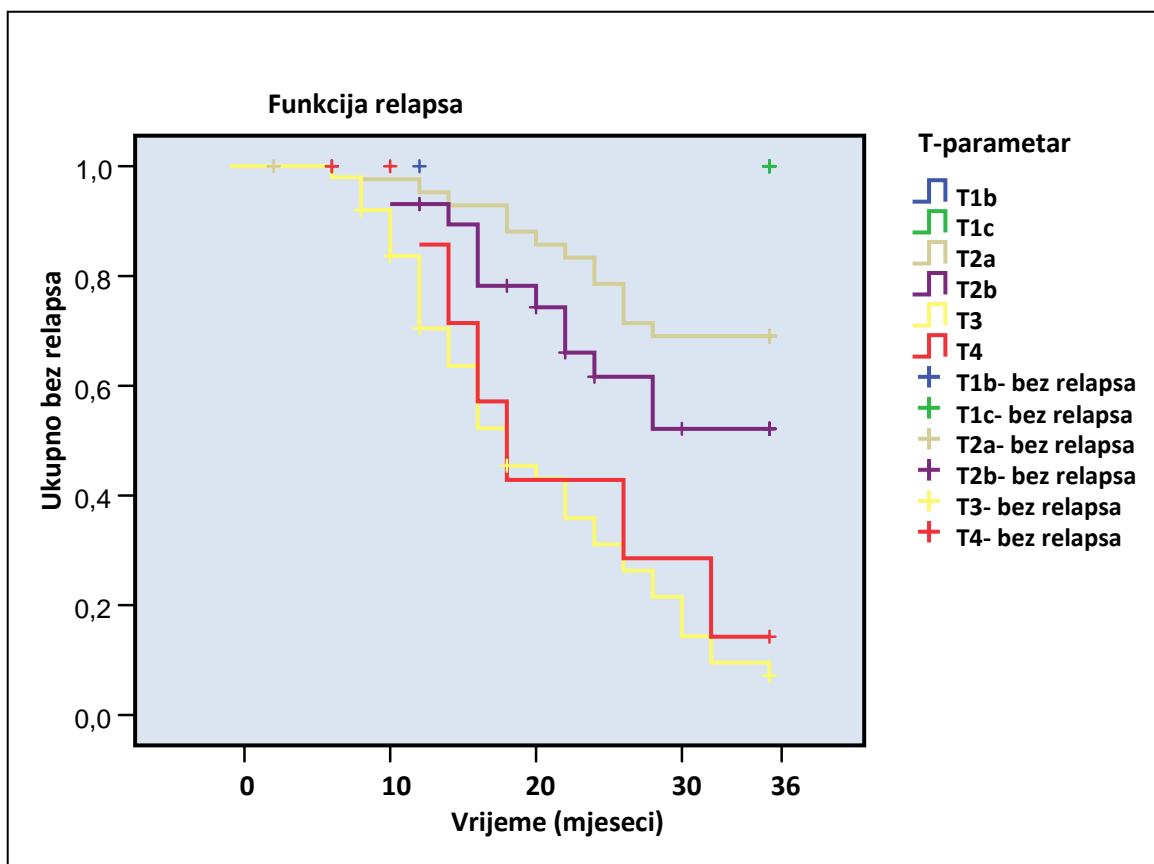
T deskriptor	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
T1b	3	0	3	100,0%
T1c	4	0	4	100,0%
T2a	44	13	31	70,5%
T2b	30	12	18	60,0%
T3	50	41	9	18,0%
T4	9	6	3	33,3%
Ukupno	140	72	68	48,6%

U posmatranoj grupi ispitanika nije bilo oboljelih sa veličinom tumora koji odgovaraju T1a deskriptoru bolesti. Porastom veličine tumora povećavao se i broj relapsa. Kod 44 ispitanika sa T2a deskriptorom bolesti relaps je zabilježen kod njih 13 (29,5%), a od 30 oboljelih sa T2b deskriptorom relaps se desio kod 12 (40,0%). Kod onih sa T3 deskriptorom bolesti u 82% slučajeva zabilježen je relaps bolesti, u slučaju T4 (n=9), relaps se nije desio kod trećine (33,3%) bolesnika.

Tabela broj 23. Srednje vrijeme relapsa bolesti u odnosu na veličinu tumora (T deskriptor)

T deskriptor	Vrijeme relapsa (mjeseci)			
	Srednje vrijeme	St. greška	95% Interval povjerenja (CI)	Donja granica
T2a	31,190	1,220	28,800	33,581
T2b	28,085	1,802	24,552	31,617
T3	19,934	1,330	17,328	22,540
T4	22,000	3,283	15,566	28,434
Ukupno	25,798	,911	24,012	27,583

Ispitanici sa T2a deskriptorom tumora imali su srednje vrijeme do relapsa od  $31,19 \pm 1,22$  mjeseci (95% interval 28,80 – 33,58), a oni sa T2b deskriptorom  $28,08 \pm 1,8$  mjeseci (95% interval 24,55 – 31,62). Ispitanici sa T3 deskriptorom imali su najkraće srednje vrijeme do ponovnog vraćenja bolesti od  $19,93 \pm 1,33$  mjeseci (95% interval 17,32 – 22,54). Srednje vrijeme do relapsa bolesti kod ispitanika sa T4 deskriptorom je bilo  $22,0 \pm 3,28$  mjeseci (95% 15,57 – 28,43).



Grafikon broj 10. Kaplan-Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na veličinu tumora

Prikazana razlika u srednjem vremenu do relapsa u odnosu na veličinu tumora (T – deskriptor) je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=51,26$ ; df=5; p=0,0001), odnosno ispitanici sa T2a deskriptorom su imali najduže srednje vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na veće T deskriptore.

Tabela broj 24. Uticaj patohistološkog izgleda zajedno sa veličinom tumora (T – parametar) na relaps bolesti

Step		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
	Papilarni			8,056	2	,018			
	Acinarni	,114	,556	,042	1	,838	1,121	,377	3,335
	Solidi	-1,079	,455	5,622	1	,018	,340	,139	,829
	T (T1-T4)	,181	,040	20,535	1	,000	1,199	1,108	1,296
	Constant	-3,990	1,034	14,883	1	,000	,018		

U tabeli 24. je binarnom logističkom regresijom ispitivan uticaj patohistološkog izgleda (papilarni, acianarni, solidni) i veličine tumora (T1 – T4) kao nezavisnih prediktora na pojavu relapsa bolesti (zavisnu varijablu). U kategoriskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen zbog male učestalosti (svega tri ispitanika).

Oba prediktora su pokazala statistički značajan uticaj na relaps bolesti, veličina ( $p=0,0001$ ) i patohistološki izgled tumora ( $p=0,018$ ). Veličina tumora ima veći uticaj (Wald=20,53) u odnosu na patohistološki izgled, odnosno na odsustvo solidnog karcinoma (Wald=5,62).

U obrađenom uzorku povećanje T deskriptora za 1 cm, povećava šansu za relaps 1,2 puta (OR=1,19), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa za povećanje relapsa inače kreće između 1 i 1,3 puta (95% CI:1,42-3,22).

Takođe u obrađenom uzorku odsustvo solidnog izgleda IAC smanjuje šansu za relapsom za 66% (OR=0,34), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa za smanjenje relapsa inače smanjuje između 86-17% (95% CI:0,139-0,829).

Tabela broj 25. Učestalost relapsa bolesti u odnosu stepen invazije limfnih čvorova (N–status)

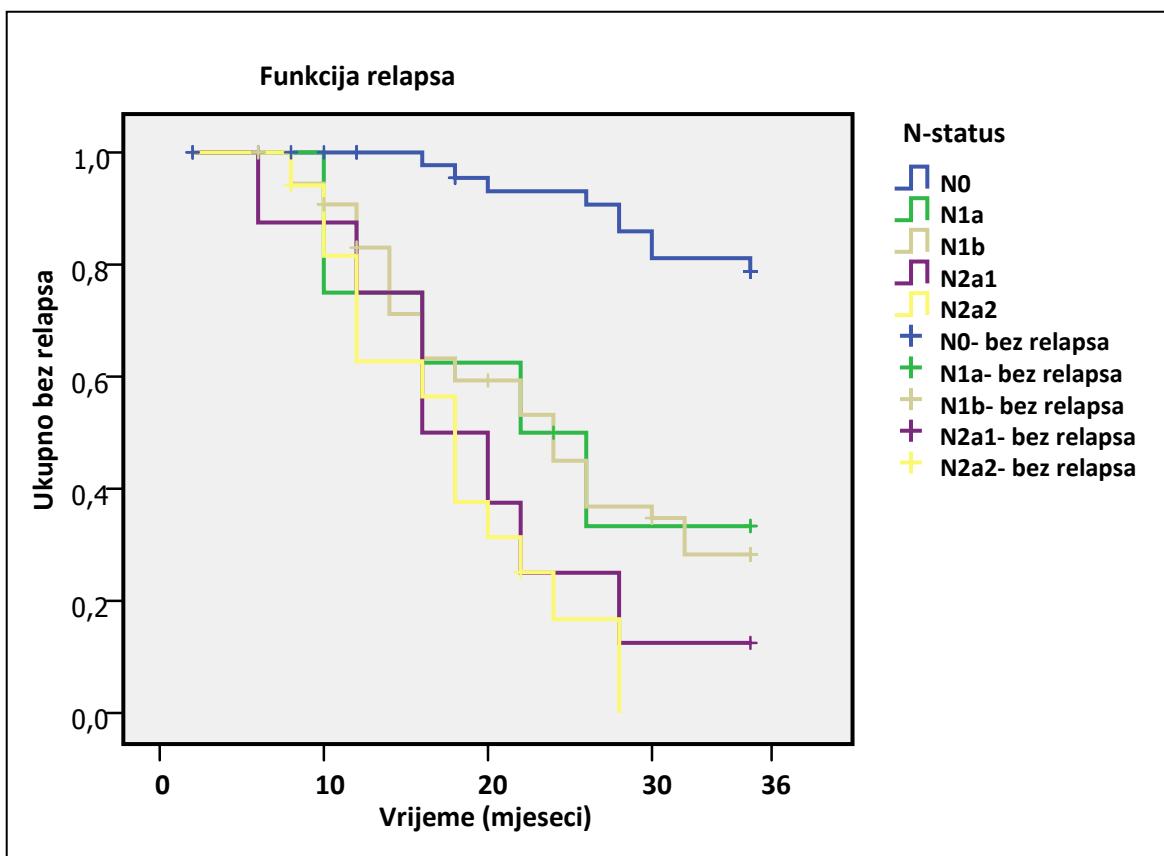
N status	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
N0	52	9	43	82,7%
N1a	8	5	3	37,5%
N1b	55	36	19	34,5%
N2a1	8	7	1	12,5%
N2a2	17	15	2	11,8%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Od 52 ispitanika sa N0 statusom svega 9 (17,3%) je doživilo relaps bolesti u promatranom periodu od 36 mjeseci. Kada su u pitanju N1a i N1b deskriptori 62,5% odnosno 65,5% ispitanika su doživili relaps. Kod N2a1 i N2a2 deskriptora bilježi se 87,5% odnosno 88,2% ispitanika sa relapsom bolesti. Evidentno se prati linerano povećanje učestalosti relapsa bolesti sa porastom stepenom zahvaćenosti drenažnih limfonoda.

Tabela broj 26. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na stepen nodularne invazije (N status)

N status	Vrijeme relapsa (mjeseci)			
	Srednje vrijeme	St. greška	95% Interval povjerenja (CI)	Donja granica
N0	33,848	,810	32,260 – 33,436	33,436
N1a	23,583	3,703	16,325 – 30,841	30,841
N1b	23,684	1,377	20,986 – 26,383	26,383
N2a1	19,500	3,097	13,429 – 25,571	25,571
N2a2	17,705	1,676	14,420 – 20,989	20,989
Ukupno	26,308	,887	24,568 – 28,047	28,047

Ispitanici sa N0 statusom u prosjeku su doživjeli relaps bolesti za  $33,85 \pm 0,81$  mjeseci (95% interval 32,26 – 35,43), sa N1a statusom za  $23,58 \pm 3,70$  (95% interval 16,32 – 30,84) mjeseci, sa N1b statusom za  $23,68 \pm 1,38$  (95% interval 20,99 – 26,38) mjeseci. Kod zahvatanja mediastinalnih limfonoda (N2a1) srednje vrijeme do relapsa je bilo  $19,50 \pm 3,1$  (95% interval 13,43 – 25,57), odnosno (N2a2)  $17,70 \pm 1,67$  mjeseci (95% interval 14,42 – 20,99). Evidentno da što je stepen zahvaćenosti drenažnih limfnih nodusa bio veći, srednje vrijeme do relapsa bolesti bilo je kraće.



Grafikon broj 11. Kaplan-Meier kriva relapsa u odnosu na nodalni status bolesti

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na stepen limfonodularne invazije je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=50,34$ ; df=4; p=0,0001).

Tabela broj 27. Uticaj patohistološkog izgleda tumora zajedno sa nodalnim statusom na relaps bolesti

	B	S.E.	Wald	df	p.	OR	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step	Papilarni		5,056	2	,080			
	Acinarni	,625	,604	1,072	1	,301	1,869	,572
	Solidni	-,582	,473	1,511	1	,219	,559	,221
	N status	1,230	,226	29,647	1	,0001	3,420	2,197
	Constant	-1,420	,521	7,434	1	,006	,242	5,325

Binarnom logističkom regresijom (tabela 27) ispitivan je uticaj patohistološkog izgleda tumora (papilarni, acianarni, solidni) i stadija lokalne proširenosti bolesti (N status) kao nezavisnih prediktora, na pojavu relapsa (zavisnu varijablu). U kategorijskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen je zbog male učestalosti (svega tri ispitanika).

Regresionom analizom nodalini status (N) status se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled IAC pluća ( $p=0,080$ ).

Za svako lokalno širenje bolesti za jedan viši nivo, šansa za relaps u ovom uzorku se povećava za 3 puta ( $OR=12,45$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa inače kreće između 2 i 5 puta (95% CI:2,19-5,32 ).

Tabela broj 28. Učestalost relapsa kod IAC pluća u odnosu na stadij bolesti

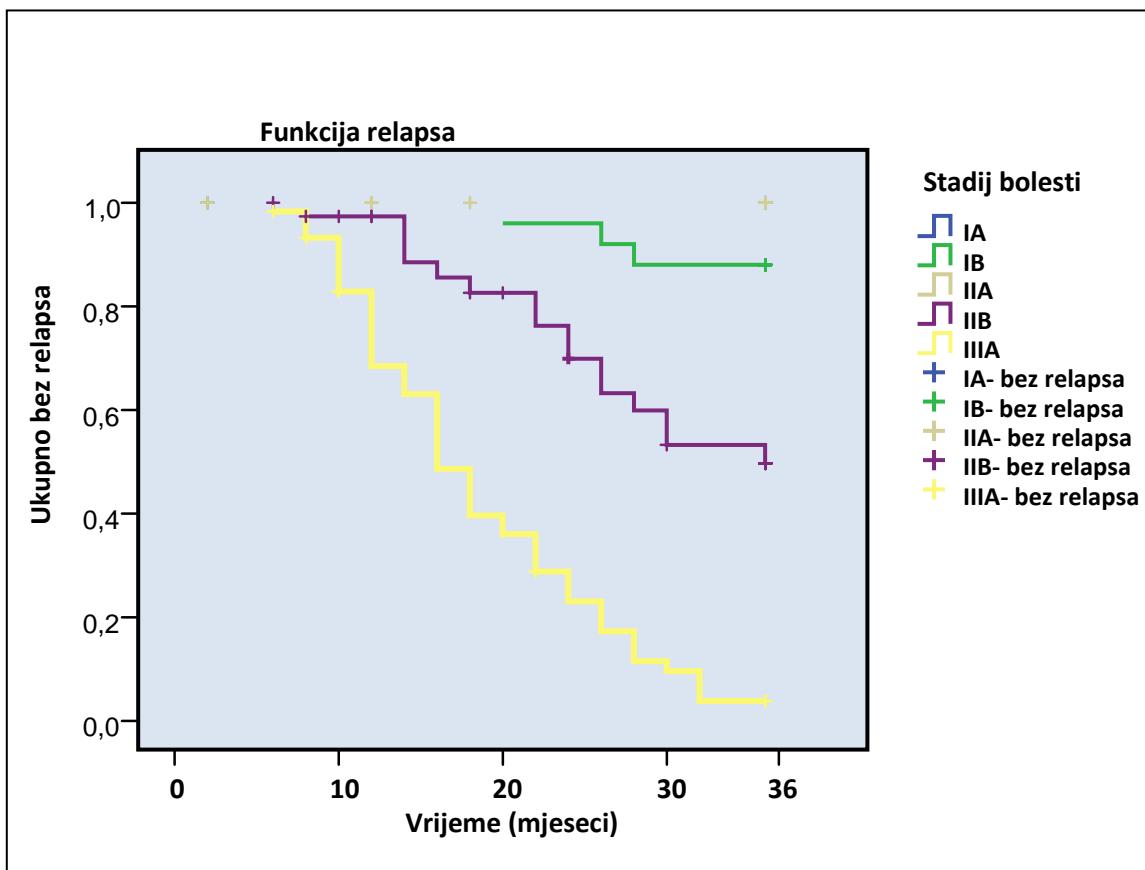
TNM stadij	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
IA	4	0	4	100,0%
IB	26	3	23	88,5%
IIA	11	0	11	100,0%
IIB	39	16	23	59,0%
IIIA	60	53	7	11,7%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Kod stadija IA i IIA bolesti nije bilo zabilježenog relapsa u periodu praćenja od 36 mjeseci. U stadiju IB od 26 ispitanika relaps bolesti zabilježen je kod 3 (11,5%) oboljela. Od 39 bolesnika u stadiju IIB, relaps je doživilo 16 (41,0%), a u stadiju IIIA od 60 oboljelih, relaps je zabilježen kod 53 (88,3%) oboljela.

Kod ispitanika sa IB stadijem bolesti srednje vrijeme relapsa je bilo  $34,64 \pm 0,77$  mjeseci (95% interval 33,12 – 36,16), kod stadija IIB  $29 \pm 1,51$  (95% interval 26,25 – 32,17) mjeseci, te kod stadija IIIB  $18,57 \pm 1,03$  (95% interval 16,54 – 20,59) mjeseci (tabela 23). Stadij bolesti je obrnuto proporcionalan srednjem vremenu do pojave relapsa. Pacijenti sa stadijem IIIA bolesti imali skoro dva puta kraće vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na pacijente sa stadijem IB.

Tabela broj 29. Srednje vrijeme relapsa kod IAC pluća u odnosu na TNM stadij bolesti

TNM stadij	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	95 % interval povjerenja
IB	34,640	,773	33,124	36,156
IIB	29,211	1,509	26,253	32,168
IIIA	18,567	1,032	16,545	20,589
Ukupno	25,272	,934	23,442	27,102



Grafikon broj 12. Kaplan-Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na TNM stadij IAC-a

Prikazana razlika u vremenu relapsa kod IAC pluća u odnosu na stadij bolesti je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=88,160$ ; df=4; p=0,0001).

Tabela 30. Uticaj patohistološkog izgleda tumora zajedno sa stadijem bolesti na pojavu relapsa bolesti

Step		B	S.E.	Wald	df	p.	OR	95,0% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step	Papilarni			5,533	2	,063			
	Acinarni	,582	,674	,746	1	,388	1,790	,477	6,711
	Solidi	-,814	,515	2,495	1	,114	,443	,161	1,217
	TNM (I – III)	2,522	,423	35,627	1	,000	12,453	5,440	28,504
	Constant	-5,732	1,110	26,679	1	,000	,003		

Binarnom logističkom regresijom (tabela 30) ispitivan je uticaj patohistološkog izgleda na pojavu relapsa bolesti (zavisnu varijablu). U kategoriskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen (svega tri ispitanika).

Regresionom analizom stadij bolesti se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled IAC pluća ( $p=0,063$ ).

U ovom uzorku za svako povećanje stadija bolesti za 1 stadij šansa za relaps bolesti povećava se za 12 puta ( $OR=12,45$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa povećava između 5 i 28 puta (95% CI:5,4-28,5).

Tabela broj 31. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na intraalveolarno širnje tumora (STAS)

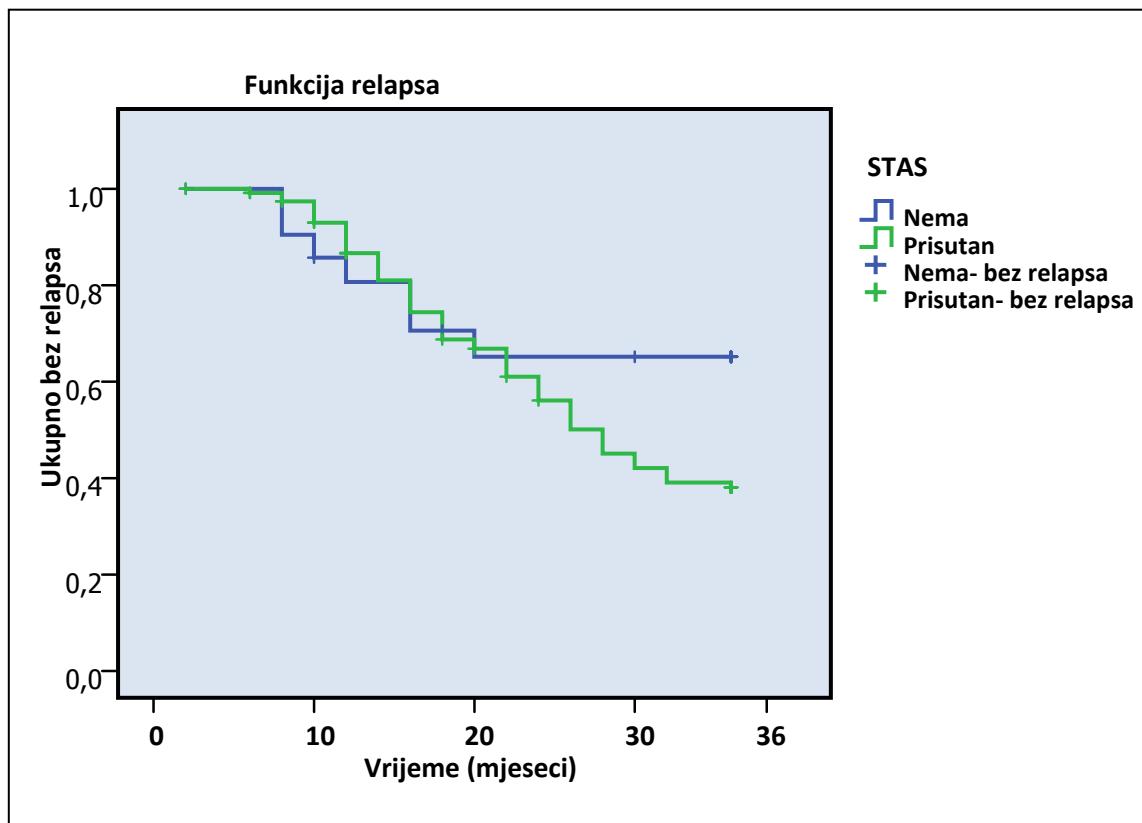
STAS	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Nema	22	7	15	68,2%
Prisutno	118	65	53	44,9%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Nalaz intraalveolarnog širenja tumora je bio prisutan kod 118 ispitanika, od kojih je u 55,1% ( $n=65$ ) slučajeva bio verificiran relaps bolesti.

Tabela broj 32. Srednje vrijeme relapsa bolesti u odnosu na intraalveolarno širenje tumora.

STAS	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	95 % interval povjerenja
Nema	28,000	2,497	23,106	32,893
Prisutno	25,997	,941	24,153	37,840
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Ispitanici sa prisutnim intraalveolarnim širenjem tumora imali su srednje vrijeme relapsa bolesti  $25,30 \pm 0,94$  mjeseci (95% interval 24,15 – 27,84), a oni koji nisu u prosjeku su živjeli 2 mjeseca duže.



Grafikon broj 13. Kaplan-Meier kriva relapsa u odnosu na intraalveolarno širenje tumora

Prikazana razlika u srednjem vremenu do relapsa bolesti u odnosu na intraalveolarno širenje tumora nije statistički signifikantno različita ( $\chi^2=2,35$ ; df=1; p=0,235).

## 5.6. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na poziciju tumora u plućnom parenhimu

Tabela broj 33. Relaps bolesti u odnosu na poziciju tumora u plućnom parenhimu ( C/P)

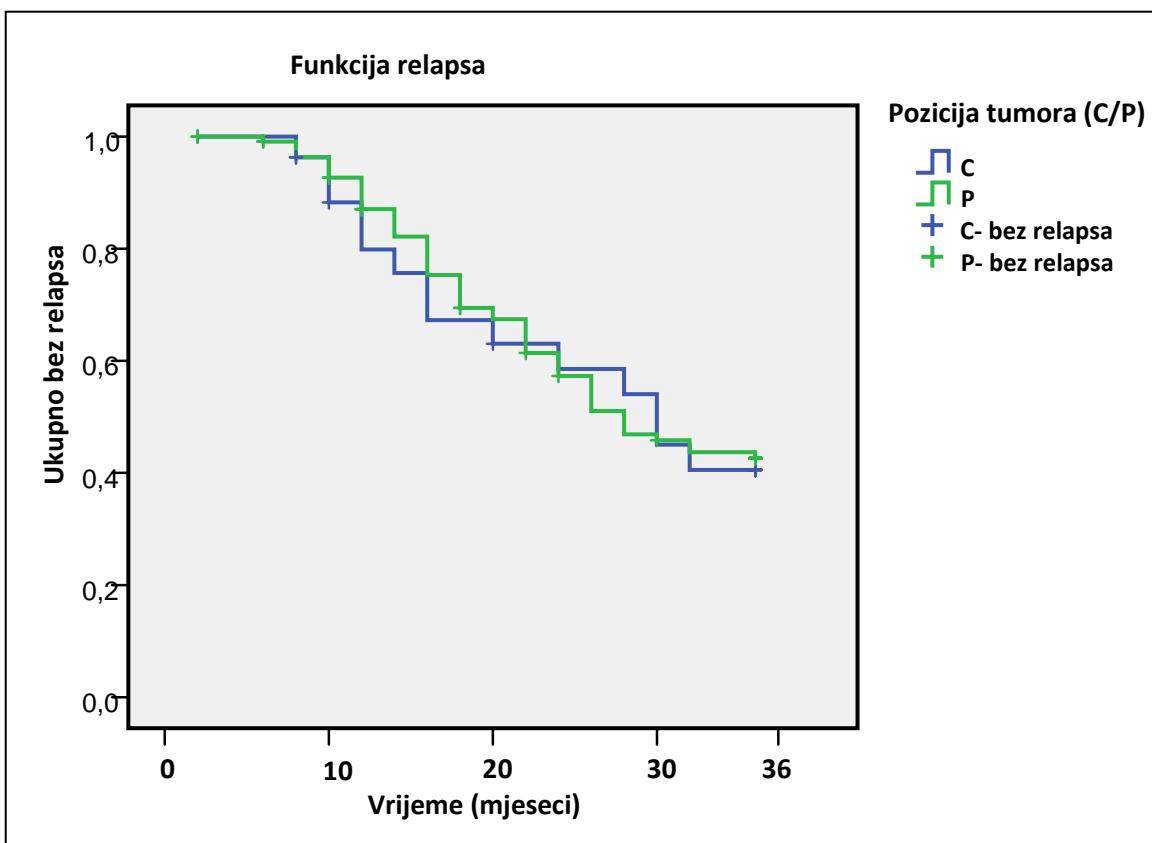
Pozicija tumora	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Periferna (P)	113	58	55	48,7%
Centralna (C)	27	14	13	48,1%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Periferna pozicija tumora bila je zastupljena kod 113 ispitanika, od kojih se relaps bolesti desio kod 58 (51,3%) ispitanika. Centralna pozicija tumora bila je zastupljena kod 27 ispitanika, od kojih je relaps bolesti nađen kod 14 (51,9%). Bez obzira na poziciju IAC pluća relaps bolesti je nađen kod nešto više od 50% slučajeva.

Tabela broj 34. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na poziciju tumora (periferno/centralno)

Pozicija	Vrijeme relapsa			
	95% Interval povjerenja			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Gornja granica
Perifena	26,390	,977	24,475	28,304
Centralna	25,959	2,121	21,802	30,116
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Ispitanici sa perifernom lokalizacijom tumora, u prosjeku su doživili relaps bolesti nakon  $26,39 \pm 0,98$  mjeseci (95% interval povjerenja 24,47 - 28,30 mjeseci). Kod ispitanika sa centralnom lokalizacijom tumora, u prosjeku, relaps bolesti se desio nakon  $25,95 \pm 2,12$  mjeseci (95% interval povjerenja 21,80 - 30,12 mjeseci).



Grafikon broj 14. Kaplan-Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na poziciju tumora (C/P)

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na lokaciju tumora (centralno/periferno) nije statistički značajna ( $\chi^2=2,35$ ; df=1; p=0,235).

Tabela broj 35. Relaps bolesti u odnosu na anatomsku poziciju tumora (lobusi)

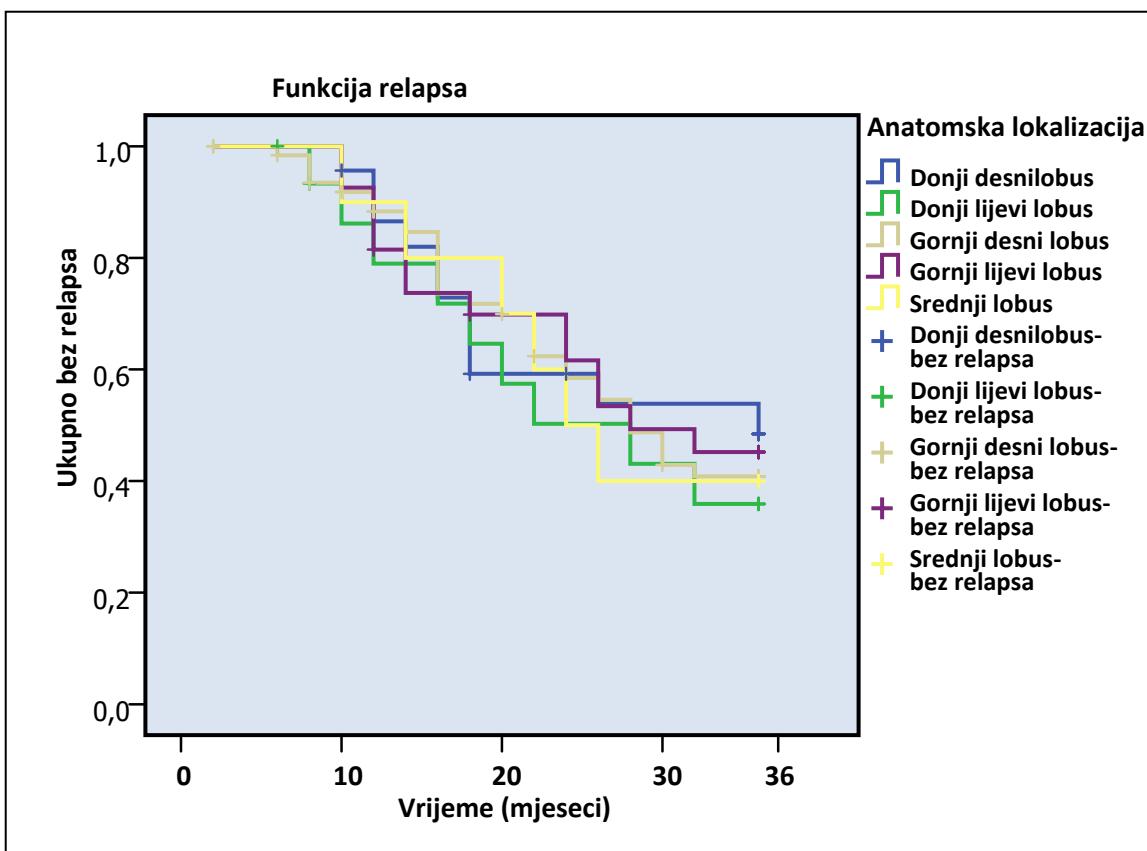
Anatomska lokalizacija	Ukupno ispitnaika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Gornji desni lobus	64	32	32	50,0%
Srednji lobus	10	6	4	40,0%
Donji desnlobus	23	11	12	52,2%
Gornji lijevi lobus	27	14	13	48,1%
Donji lijevi lobus	16	9	7	43,8%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Gornji desni lobus je bio zahvaćen tumorom kod 64 ispitanika, od kojih 32 (50,0%) nisu imali relaps bolesti. Od 10 bolesnika sa tumorom u srednjem lobusu bez relapsa nije bilo kod 4 (40,0%), a kod 23 bolesnika sa tumorom u donjem desnom lobusu relapsa nije bilo kod 12 (52,2%) oboljelih. Gornji lijevi lobus bio je infiltriran tumorom kod 27 ispitanika, od kojih je 13 (48,1%) bilo bez relapsa. U donjem lijevom lobusu, bilo je 16 lociranih tumora, od kojih 7 (43,8%) nije dalo relaps bolesti.

Tabela broj 36. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na anatomsку poziciju tumora (lobusi)

Anatomska lokalizacija	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Gornja granica
Gornji desni lobus	26,413	1,305	23,855	28,972
Srednji lobus	26,000	2,926	20,266	31,734
Donji desni lobus	26,861	2,313	22,328	31,395
Gornji lijevi lobus	26,701	1,965	22,850	30,552
Donji lijevi lobus	24,800	2,751	19,407	30,193
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

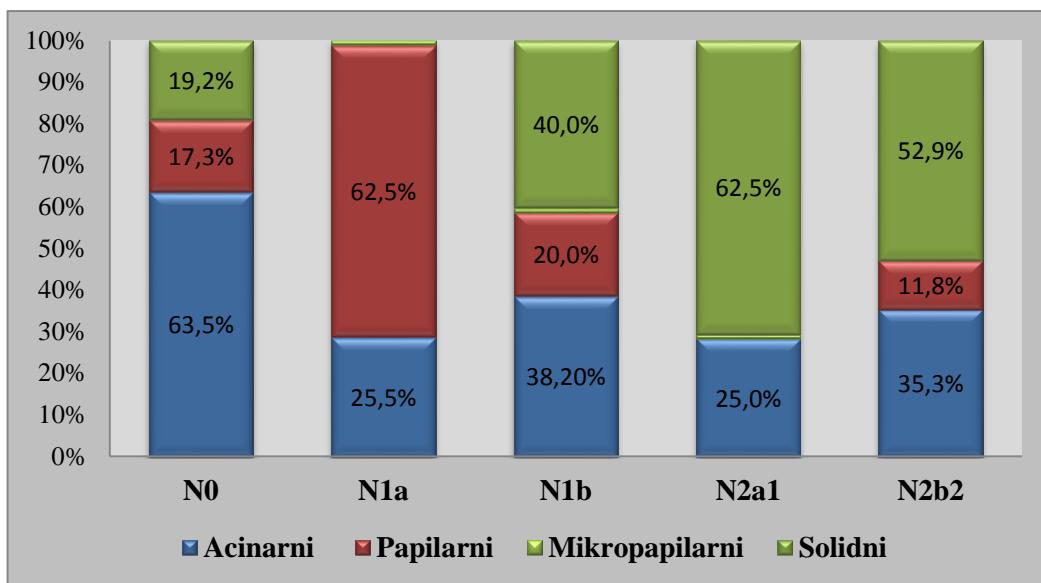
Ispitanici kod kojih je tumor bio lokalizovan u donjem lijevom lobusu imali su najkraće vrijeme do relapsa bolesti  $24,80 \pm 2,76$  mjeseci (95% interval 19,41 – 30,19). Kod lokalizacija u drugim lobusima srednje vrijeme bez relapsa je bilo skoro identično i ono se kretalo od  $26,86 \pm 2,31$  (95% interval 22,33 – 31,95) kod tumora donjeg desnog lobusa, do  $26,00 \pm 2,93$  (95% interval 20,27 – 31,73) kod pozicije IAC pluća u srednjem plućnom režnju.



Grafikon broj 15. Kaplan-Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na anatomsku poziciju tumora

Prikazana razlika srednjeg vremena do relapsa u odnosu na anatomsku lokalizaciju IAC pluća nije statistički značajna ( $\chi^2=0,516$ ; df=4; p=0,972).

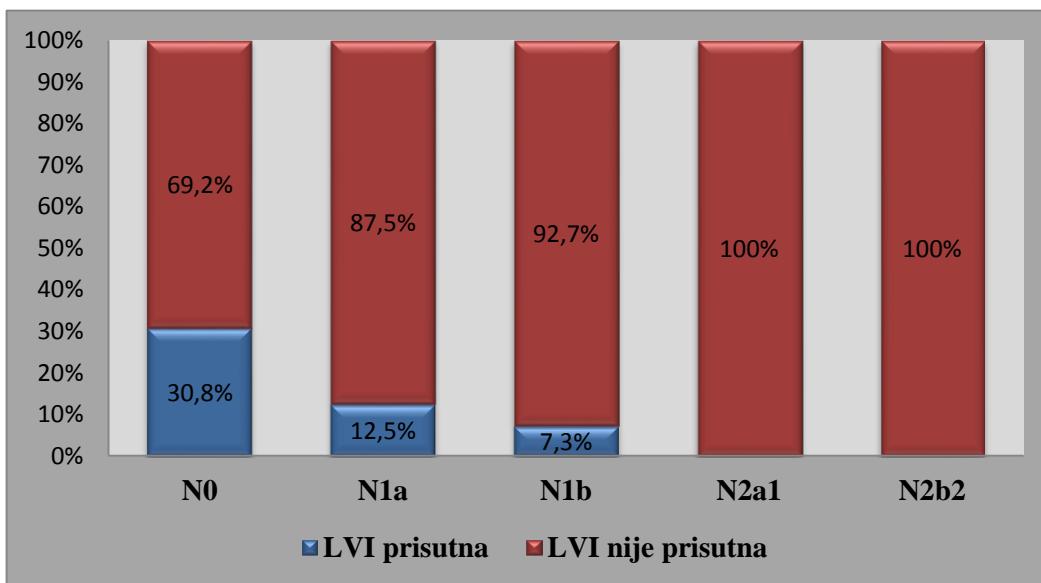
## 5.7. N–status u zavisnosti od postereskcionih patohistoloških karakteristika tumora



Grafikon broj 16 . Odnos PH izgleda tumora i statusa drenažnih limfnih čvorova (N)

Kod ispitanika sa N0 statusom, dominantno je bio zastupljen acinarni izgled (63,5%), a kod N1a papilarni izgled IAC-a (62,5%). Kod pacijenata sa N1b statusom skoro identično je zastupljena acinarna i papilarna forma tumora (40,0% vs. 38,2%). Kod N2a1 i N2b2 najzastupljeniji je bio solidni izgled tumora.

Postoji slaba, ali statistički signifikantna povezanost IAC pluća i invazije drenažnih limfnih čvorova ( $\rho=0,258$   $p=0,02$ ).



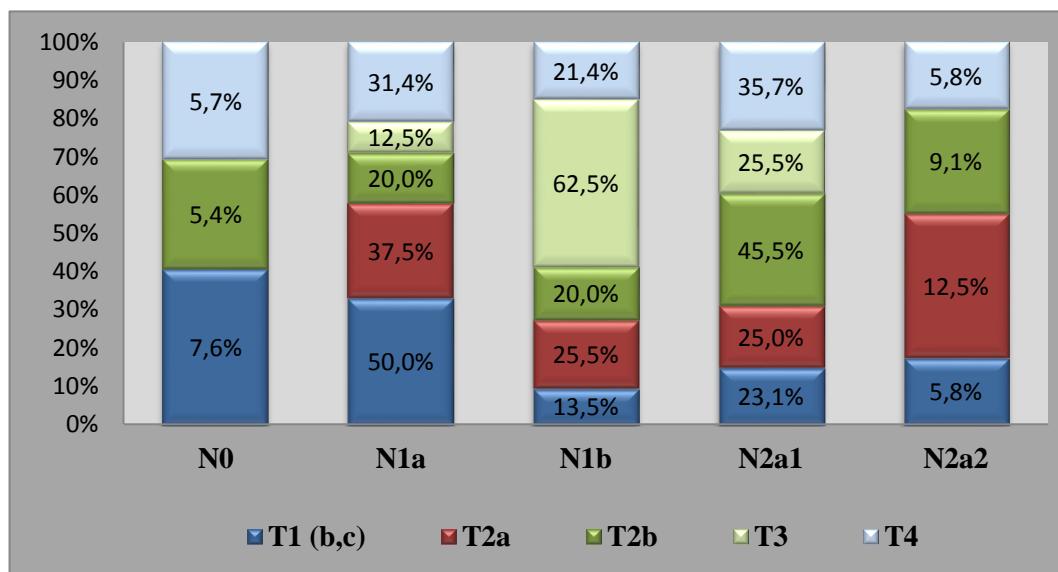
Grafikon broj 17. Korelacija LVI i zahvaćenosti drenažnih limfnih nodusa (N)

Iz grafikona 17 vidljivo je da što je prisutnija LVI, zahvatanje drenažnih limfnih čvorova je izvjesnije. Svi ispitanici sa pozitivnim N2 statusom, imali su prisutnu LVI u tumoru (100%).

Postoji statistički značajna povezanost između veličine N deskriptora i statusa LVI u tumoru ( $\rho=0,340$ ;  $p=0,0001$ ).

Statističkom obradom podataka nije utvrđena statistički značajna povezanost između stepena zahvatanja pleuri sa statusom drenažnih limfnih čvorova kod IAC pluća, u ovom uzorku ispitanika ( $\rho=0,189$ ;  $p=0,25$ ).

Odnos veličine T deskriptora i statusa drenažnih limfnih čvorova (N) kod IAC pluća prikazan je na grafikonu broj 18.



Grafikon broj 18 . Prikaz povezanosti između veličine T deskriptora i N statusa tumora

Postoji slaba, ali statistički značajna povezanost ( $\rho=0,258$ ;  $p=0,002$ ) između veličine tumora i zahvatanja drenažnih limfnih čvorova kod posmatrane grupe ispitanika.

## **5.8. Relaps bolesti u zavisnosti od patohistološkog izgleda invazivnog adenokarcinoma i komorbiditetanog statusa pacijenta**

Tabela broj 37. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na ukupni komorbiditetni rizik ispitanika

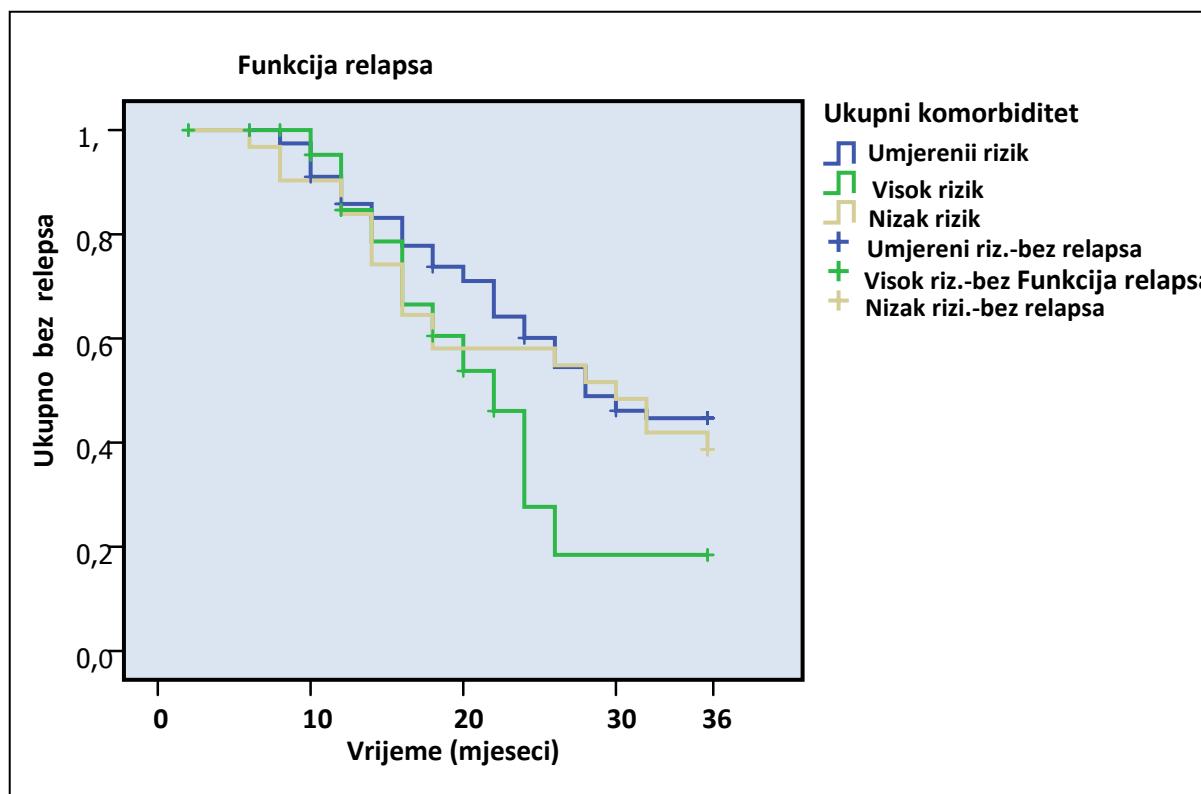
Ukupni komorbiditet	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Nema rizika	4	0	4	100,0%
Nizak rizik	31	19	12	38,7%
Umjereni rizik	79	41	38	48,1%
Visok rizik	26	12	14	53,8%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Najveći broj ispitanika je imao umjerni rizik ukupnog komorbiditeta ( $n=79$ ) koji u 48,1% slučajeva nisu rezultirali sa relapsom bolesti. Visok rizik ukupnog komorbiditeta imalo je 26 ispitanika koji u 53,8% slučajeva nisu imali relaps bolesti u periodu praćenja od 3 godine. Kod pacijenta sa niskim rizikom ukupnog komorbiditeta ( $n=31$ ) relapsa nije bilo kod 38,7% ispitanika, dok 4 pacijenta bez ukupnog rizika komorbiditeta nisu imali relaps bolesti.

Tabela broj 38. Srednje vrijeme relapsa u odnosu na ukupni komorbiditetni rizik pacijenta

Ukupni komorbiditet	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	Donja granica
Nizak rizik	25,419	2,011	21,478	29,361
Umjereni rizik	26,864	1,116	24,676	29,052
Visok rizik	22,102	2,070	18,044	26,160
Ukupno	25,988	0,902	24,220	27,755

Najduže srednje vrijeme relapsa bolesti imali su pacijenti sa umjerenim ukupnim komorbiditetom od  $26,87 \pm 1,11$  mjeseci (95% interval 24,68 – 29,05), a najkraće pacijenti sa visokim ukupnim komorbiditetom od  $22,10 \pm 2,07$  mjeseci (95% interval 18,04 – 26,16).



Grafikon broj 19. Kaplan-Meier kriva relapsa u odnosu na ukupni komorbiditet rizik

Prikazana razlika u vremenu relapsa nakon završenog liječenja IAC pluća u odnosu na Charlson-ov indeks, nije statistički značajna ( $\chi^2=3,056$ ; df=2; p=0,217). Ispitanici sa visokim rizikom pokazuju najbrži relaps bolesti u odnosu na niže indekse rizika, ali u tom smislu nije bilo statistički signifikantne razlike.

Tabela broj 39. Povezanost relapsa bolesti i bodova osnovnog komorbiditeta ispitanika

Osnovni komorbiditet (skala)	Relaps bolesti			Ukupno
			Ne	
	N	%	Da	
0 bodova	7	22,2%	2	9
	23	43,4%	30	53
	27	45,8%	32	59
	11	57,9%	8	19
	68	48,6%	72	140
	72	51,4%		

Nije utvrđeno postojanje povezanosti između relapsa bolesti i osnovne skale komorbiditeta ispitanika ( $\rho=0,002$ ;  $p=0,979$ ).

Tabela broj 40. Povezanost relapsa bolesti i bodova prilagođenog komorbiditeta ispitanika

Prilagoden komorbiditet (skala)		Relaps bolesti		Ukupno
		Ne	Da	
		N	%	
0 bodova	0 bodova	4	5	9
		%	44,4%	55,6%
	1 bod	18	23	41
		%	43,9%	56,1%
	2 boda	35	35	70
		%	50,0%	50,0%
	3 boda	11	9	20
		%	55,0%	45,0%
	Ukupno	68	72	140
		%	48,6%	51,4%

Nije utvrđeno postojanje povezanosti između relapsa bolesti i prilagođene skale komorbiditeta ispitanika (  $\rho=0,075$ ;  $p=0,381$ ).

Tabela broj 41 . Povezanost relapsa bolesti i ukupnog komorbiditetnog rizika

Ukupni komorbiditet		Relaps bolesti		Total
		Ne	Da	
		N	%	
Nema rizika	Nema rizika	4	0	4
		%	100,0%	,0%
	Nizak rizik	12	19	31
		%	38,7%	61,3%
	Umjereni rizik	38	41	79
		%	48,1%	51,9%
	Visok rizik	14	12	26
		%	53,8%	46,2%
	Ukupno	68	72	140
		%	48,6%	51,4%

Nije utvrđeno postojanje povezanosti između relapsa bolesti i ukupnog komorbiditetnog rizika ispitanika ( $\rho=0,036$ ;  $p=0,674$ ).

Tabela broj 42. Uticaj patohistološkog izgleda tumora i komorbiditetnog rizika pacijenta na pojavu relapsa bolesti

Step		B	S.E.	Wald	df	P.	OR	95,0% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step	Papilarni			8,740	2	,013			
	Acinarni	,004	,509	,000	1	,994	1,004	,370	2,721
	Solidni	-1,044	,404	6,665	1	,010	,352	,159	,778
	Komorbiditetni rizik	-,025	,139	,032	1	,857	,975	,743	1,280
	Constant	,609	,574	1,127	1	,288	1,839		

Binarnom logističkom regresijom ispitivan je uticaj patohistološkog izgleda invazivnog adenokarcinoma pluća u zavisnosti od ukupnog komorbiditetnog rizika domaćina (nezavisnih prediktora) na relaps bolesti (zavisnu varijablu) (tabela 42). U statističkoj analizi je izostavljen mikropapilarni patohistološki obrazac zbog malog broja slučajeva (n=3).

Regresionom analizom, patohistološki izgled tumora se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,03$ ) u odnosu na ukupni komorbiditetni rizik bolesnika ( $p=0,857$ ).

U ovom uzorku odsustvo solidne histološke slike IAC pluća smanjuje vjerovatnoću relapsa za 65% (OR=0,352), dok u populaciji ovakvih ispitanika odsustvo solidne histološke forme IAC pluća smanjuje vjerovatnoću relapsa bolesti između 84-22 % (95% CI: 0,159 – 0,778).

## 5.9. Odnos patohistološkog izgleda tumora i sociodemografskih karakteristika ispitanika

Tabela broj 43. Učestalost pojavljivanja patohistološkog izgleda IAC pluća u odnosu na sociodemografske karakteristike

Parametri		Patohistološki izgled tumora				Test
Varijable	Kategorije	Acinarni N (%)	Papilarni N(%)	Mikropapilarni N(%)	Solidni N(%)	p
Pol ispitanika	Muškarci	38(45,2)%	17(20,2)%	0(0%)	29(34,5)%	0,117*
	Žene	29(51,8)%	10 (17,9)%	3(5,4)%	14(25,0)%	
Dob ispitanika	Ar.sred. $\pm$ SD	62,63 $\pm$ 7,5	59,67 $\pm$ 6,5	54,67 $\pm$ 7,6	61,74 $\pm$ 7,9	0,135#

\* $\chi^2$  test nezavsnosti; #ANOVA test;

Kod oba pola najzastupljeniji nalaz IAC pluća bio je acinarni izgled. Mikropapilarni izgled je bio dominantan u kategoriji mlađih oboljelih ( $54,67\pm7,6$  godina), a acinarni izgled u kategoriji starijih oboljelih ( $62,63\pm7,5$  godina).

Tabela broj 44. Učestalost relapsa bolesti u odnosu na pušački status ispitanika

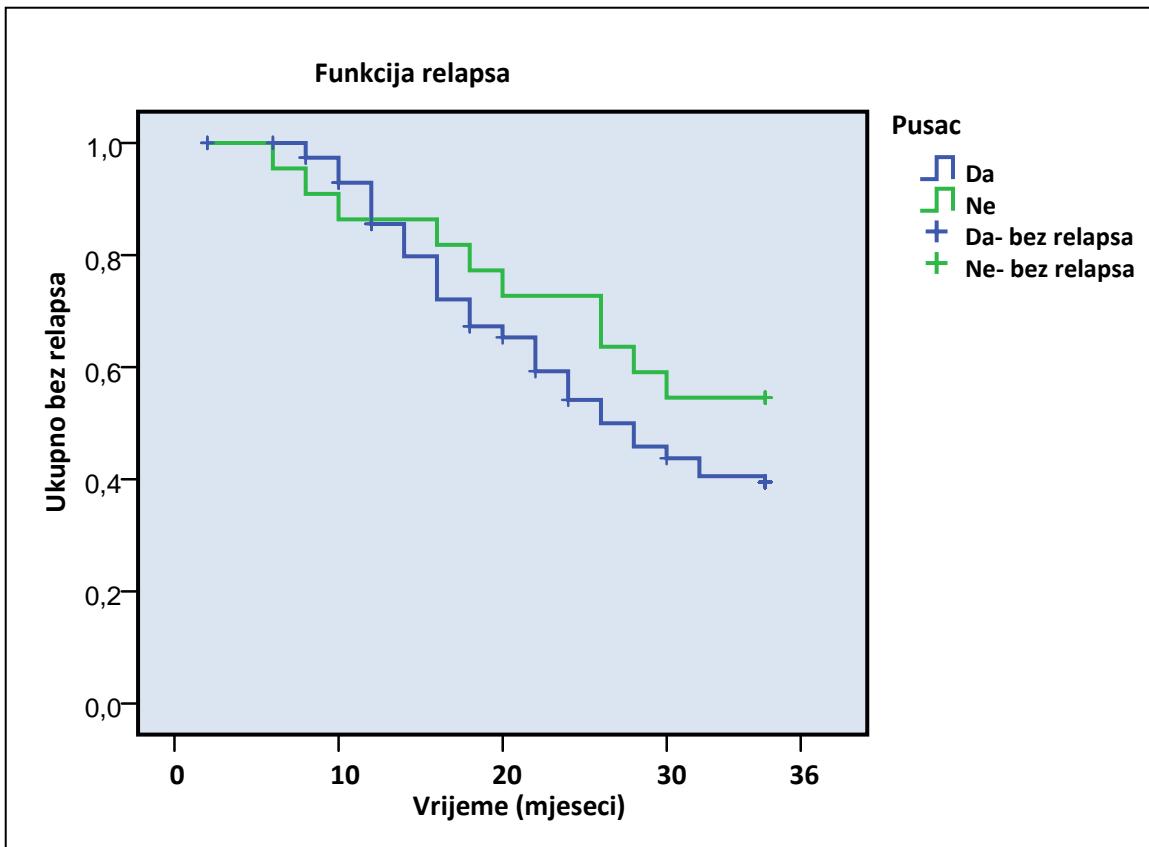
Pušač	Ukupno ispitanika	N događaja (relapsa)	Bez relapsa	
			N	Procenat
Ne	22	10	12	54,5%
Da	118	62	56	47,5%
Ukupno	140	72	68	48,6%

Od 118 ispitanika pušača, 62 (52,5%), su imala relaps bolesti tokom vremenskog praćenja od 36 mjeseci, dok 56 (47,5%) nije. Manji broj ispitanika, njih 22 su nepušači, odnosno bivši pušači od kojih je kod 10 (45,6%) verificirano vraćenje bolesti, a kod 12(54,5%) nije.

Tabela broj 45. Srednje vrijeme relapsa bolesti u odnosu na pušački status ispitanika

Pušač	Vrijeme relapsa			
	Srednje vrijeme	St. greška	Donja granica	95% Interval povjerenja
Ne	28,128	2,178	23,914	32,450
Da	25,887	,970	23,986	25,789
Ukupno	26,308	,887	24,568	28,047

Pušači su u prosjeku imali relaps bolesti nakon  $25,89\pm0,97$  mjeseci, uz 95% interval povjerenja između 23,99 i 27,79 mjeseci. Kod nepušača prosječni relaps bolesti bio je nešto duži  $28,13\pm2,18$  mjeseci, uz 95% interval povjerenja između 23,91 i 32,45 mjeseci.



Grafikon broj 20. Kaplan-Meier kriva relapsa bolesti u odnosu na pušački status ispitanika

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu pušački status ispitanika nije bila statistički značajno različita ( $\chi^2=1,4295$ ; df=1; p=0,232).

Tabela broj 46. Odnos pušačkog statusa prema smrtnom ishodu/preživljavanju ispitanika

Status			Pusac		Total	
			Ne	Da		
Preživo	Ne	N	1	20	21	
		%	4,8%	95,2%	100,0%	
	Da	N	21	98	119	
		%	17,6%	82,4%	100,0%	
Total		N	22	118	140	
		%	15,7%	84,3%	100,0%	

U grupi ispitanika sa IAC pluća među onim koji nisu preživjeli vremenski period praćenja od 3 godine (n=21) dominiraju pušači, njih 20(95,2%). U grupi preživjelih (n=119), takođe dominiraju pušači sa 82,4% (n=119). Prikazana razlika u učestalosti pušača na ishod bolesti nije statistički značajna ( $p>0,05$ ) i preživljavanje ne zavisi od pušačkog statusa ispitanika  $p(\chi^2_{fisher}) = 0,115$ .

Tabela broj 47 . Odnos patohistološkog izgleda tumora i pušačkog statusa pacijenata

		Patohistološki izgled tumora				Ukupno	
		Acinarni	Paplarni	Mikropapilarni	Solidni		
Pušački status	Ne	N %	12 54,5%	4 18,2%	1 4,5%	5 22,7%	22 100,0%
	Da	N %	55 46,6%	23 19,5%	2 1,7%	38 32,2%	118 100,0%
Ukupno		N %	67 47,9%	27 19,3%	3 2,1%	43 30,7%	140 100,0%

Evidentna je slaba, ali statistički značajna korelacija između patohistološkog izgleda tumora i pušačkog statusa pacijenata ( $\rho=0,054$ ;  $p=0,0424$ ).

Tabela broj 48. Odnos patohistološkog izgleda tumora i dužine pušačkog staža (godine)

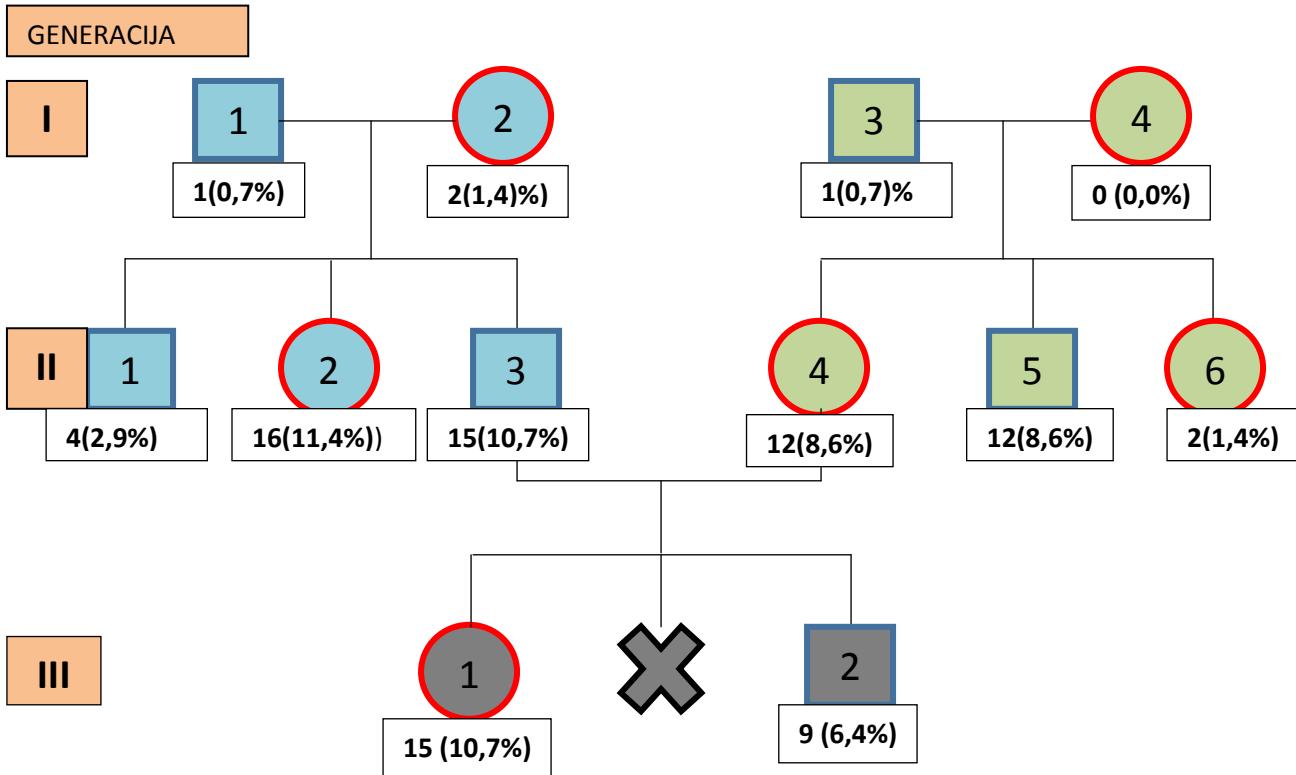
		Patohistološki izgled tumora				Ukupno	
		Acinarni	Papilarni	Mikropapliarni	Solidni		
Dužina pušačkog staža (god.)	Do 10 god.	N %	2 33,3%	1 16,7%	1 16,7%	2 33,3%	6 100,0%
	Do 20 god.	N %	8 38,1%	7 33,3%	1 4,8%	5 23,8%	21 100,0%
	Do 30 god.	N %	36 52,2%	10 14,5%	0 ,0%	23 33,3%	69 100,0%
	Do 40 god.	N %	6 46,2%	2 15,4%	0 ,0%	5 38,5%	13 100,0%
	Do 50 god.	N %	1 100,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1 100,0%
	> 50 god.	N %	1 20,0%	2 40,0%	0 ,0%	2 40,0%	5 100,0%
Ukupno		N %	54 47,0%	22 19,1%	22 19,1%	37 32,2%	115 100,0%

Najveći broj oboljelih registriran je kod ispitanika sa pušačkim stažom do 30 godina. Nije potvrđena statistička povezanost između patohistološkog izgleda tumora i dužine pušačkog staža ispitanika ( $\rho=0,145$ ;  $p=0,123$ ).

Acinarni patohistološki oblik tumora se češće pojavljuje kod oboljelih koji dnevno konzumiraju do 20 cigareta dnevno, dok je kod solidnog histološkog obrasca taj udio veći kod osoba koji puše više od 20 cigareta na dan. Postoji slaba, ali statistički značajna korelacija između patohistološkog izgleda tumora i broja popušenih cigareta na dan ( $\rho=0,189$ ;  $p=0,043$ ) (tabela broj 49).

Tabela broj 49. Odnos patohistološkog izgleda tumora i broja popušenih cigareta dnevno

		Patohistološki izgled tumora				Ukupno
		Acinarni	Papilarni	Mikropapijarni	Solidni	
Broj cigareta (dan)	Do 20	N	12	4	1	5
		%	54,5%	18,2%	4,5%	22,7%
	> 20.	N	55	23	2	38
		%	46,6%	19,5%	1,7%	32,2%
Ukupno		N	67	27	3	43
		%	47,9%	19,3%	2,1%	30,7%
						140
						100,0%



Grafikon broj 21 . Učestalost maligniteta u porodici oboljelog prikazan prema šemi rodoslova

I1 (očev otac)	I2 (očeva majka)			I3 (majčin otac)	I4 (majčina mama)
II1 (očev brat)	II2 (očeva sestra)	II3 (otac)	II4(mati)	II5 (majčin brat)	II6 (majčina sestra)
III1 – bolesikova sestra		X - Bolesnik		III2 – bolesikov brat	
<i>Legenda</i>					

Bez podatka o prisutnosti porodičnog maligniteta u posmatranoj grupi oboljelih je bilo 59 (35,28%) ispitanika.

Najveći udio prisutnosti porodičnog maligniteta je zastupljen u II generaciji nasljednog reda i iznosio je 43,57% (n=61), od toga najviše među užim rođacima oca bolesnika sa adenokarcinomom pluća – 43,62% (n=35). Najmanji udio postojanja porodičnog maligeta bio je u I generaciji rodoslova i iznosio je svega 2,80% (n=4). U III generaciji evidentirana je veća učestalost oboljevanja od maligniteta na strani bolesnikove sestre i nađena je kod 10,72% (n=15) ispitanika u odnosu na bolesnikova brata – 9 (6,45%) slučajeva.

Tabela broj 50. Odnos patohistološkog izgleda tumora i udjela porodičnog maligniteta po vertikalnom rodoslovu

		Patohistološki izgled tumora				Ukupno	
		Acnarni	Papilarni	Mikropapilarni	Solidni		
Vertikalni rodoslov	Bez maligniteta	N %	30 60,0%	10 20,0%	0 ,0%	10 20,0%	50 100,0%
	I generacija	N %	1 25,0%	0 ,0%	1 25,0%	2 50,0%	4 100,0%
	II generacija	N %	23 37,7%	16 26,2%	0 ,0%	22 36,1%	61 100,0%
	III generacija	N %	13 52,0%	1 4,0%	2 8,0%	9 36,0%	25 100,0%
	Ukupno	N %	67 47,9%	27 19,3%	3 2,1%	43 30,7%	140 100,0%

U udjelu prisutnosti porodičnog maligniteta najzastupljeniji je bio acinarni (37,7 – 52,0%), a nakon njega solidni (36,0 – 52,0%) patohistološki izgled IAC pluća u drugoj generaciji naslijeda. Prema vertikalnom rodoslovu na obrađenom uzorku nije utvrđeno postojanje statističke povezanosti između patohistološkog izgleda tumora i prisustva porodičnog maligniteta ( $\rho=0,122$ ;  $p=0,153$ ).

Tabela broj 51. Odnos patohistološkog izgleda tumora i udjela porodičnog maligniteta po horizontalnom rodoslovu

		Patohistološki izgled tumora				Ukupno	
		Acinarni	Papilarni	Mikropapilarni	Solidni		
Horizontalno rodoslov	Bez maligniteta	N %	30 60,0%	10 20,0%	0 ,0%	10 20,0%	50 100,0%
	Linija po ocu	N %	15 39,5%	7 18,4%	0 ,0%	16 42,1%	38 100,0%
	Linija po majci	N %	9 33,3%	9 33,3%	1 3,7%	8 29,6%	27 100,0%
	Ukupno	N %	54 47,0%	26 22,6%	1 ,9%	1 ,9%	115 100,0%

Acinarni patohistološki izgled tumora sa udjelom od 39,9% ( $n=15$ ) i solidni sa udjelom 42,1% ( $n=16$ ) bili su čeće prisutni kod bliskih rođaka oca oboljelog. Nije utvrđeno postojanje statističke značajne povezanosti između patohistološkog izgleda tumora i prisutnosti porodičnog maligniteta prema horizontalnom rodoslovu ( $\rho=0,017$ ;  $p=0,857$ ).

## 5.10. Odnos patohistološkog izgleda i lokalizacije tumora u plućnom parenhimu

Tabela broj 52. Korelacija patohistološkog izgleda i lokacije tumora u plućima (centralna/periferna).

Varijable	Kategorije	Patohistološki izgled (podtip IAC)				Test p
		Acinarni N(%)	Papilarni N(%)	Mikropapilarni N(%)	Solidni N(%)	
Periferna/centralna lokacija	Periferna	55(48,7%)	22(19,5%)	3(2,7%)	33(29,2%)	
	Centralna	12(44,4%)	5(18,5%)	0(,0%)	10(37,0%)	0,479*

\* $\chi^2$  test nezavrsnosti;

Svi navedeni patohistološki izgledi IAC pluća češće zauzimaju perifernu lokalizaciju u plućima, ali nije utvrđeno postojanje značajne statističke povezanosti između izgleda i lokalizacije tumora u plućima prema centralnoj-perifernoj poziciji ( $p=0,479$ ).

Tabela broj 53. Korelacije patohistološkog izgleda sa anatomske lokalizacijom tumora

Varijable	Kategorije	Patohistološki izgled tumora				Test p
		Acinarni N (%)	Papilarni N (%)	Mikropapilarni N (%)	Solidni N (%)	
Lokalizacija tumora	Gorji desni lobus	30(46,9%)	14(21,9%)	2(3,1%)	18(28,1%)	0,197**
	Sredji lobus	7(70,0%)	1(10,0%)	0(,0%)	2(20,0%)	
	Doji desni lobus	6(26,1%)	4(17,4%)	1(4,3%)	12(52,2%)	
	Gornji lijevi lobus	16(59,3%)	15(8,5%)	0(,0%)	6(22,2%)	
	Doji lijevi lobus	8(50,0%)	3(18,8%)	0(,0%)	5(31,3%)	

\*\*Spermanov test korelacijske.

Nije utvrđeno postojanje statističke povezanosti između patohistološkog izgleda i anatomske lokalizacije tumora u plućima ( $p=0,197$ ).

## 5. DISKUSIJA

Permanentim porastom incidence morbiditeta i mortaliteta, adenokarcinom pluća je trenutno najčešće dijagnosticirano primarno maligno oboljenje plućnog parenhima iz grupe NSCLC – a, a koji su u najvećem dijelu svijeta postali vodeći uzrok oboljevanja i umiranja među malignomima uopšte [4, 6, 17, 22–24]. Izvještaji i publikovani radovi pokazuju da je ovaj trend izražen u razvijenom dijelu svijeta, da sve češće oboljevaju osobe sa prisutnim porodičnim malignitetom, nepušači, te etiološki bolest ima polne, starosne, rasne, profesionalne i geografske karakteristike [17, 26–31, 46–53, 55].

Adenokarcinomi pluća predstavljaju najčešće u parenhimu perifreno lokalizovane ovalne tumorske mase, sa radiografski prisutnim znacima kavitacije i nekroze, te osobinama sporog rasta i ranog metastaziranja [1, 32–34, 36–38]. Zbog navedene lokalizacije u plućnom parenhimu bolest ima dug razvojni tok i dijagnosticira se kao uznapredovalo oboljenje [22, 41]. Terapijski ishod je loš u smislu lošeg perioda bez progresije bolesti, vremene bez recidiva bolesti, petogodišnjeg i sveukupnog preživljavanja [42 – 45]. Komparativno sa drugim malignim oboljenjima ima lošiji prognostički tok [39, 40].

Multidisciplinarno usvojena „Klasifikacija tumora pluća, pleure, srca i medijastinuma“, a koja je važeća od januara 2015.godine, uvela je najviše revizija i preporuka u oblasti plućnog adenokarcinoma u odnosu na patohistološke smjernice iz 2004. godine. Koncept ove klasifikacije se bazira na preporukama patohistološkog dijagnosticiranja, uvođenje dodatnih imunohistohemijskih analiza u cilju određivanje dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih markera bolesti, te molekularnom profilisanju radi ciljanog terapijskog pristupa [121].

Ideja nove klasifikacije je podijeliti tumore u grupe identičnog biološkog, kliničkog, genetskog i molekularnog profila, te standardizirati dijagnostičke i terapijske preporuke. Prvi put se uvodi pojam „invazivnog adenokarcinoma“, podjeljenog u pet grupa prema dominaciji patohistološkog izgleda tumora, a koji zauzima 70 – 90% među adenokarcinomima pluća [121]. Izmjene u klasifikaciji se ipak prvenstveno baziraju na histološkom izgledu, te se patologima nameće potreba za novom formom patohistološkog izvještaja plućnog resektata [21, 122–123].

Ovo istraživanje predstavlja trogodišnju, kliničku, opservacijsku studiju, longitudinalnog tipa u koju je uključeno 140 selektiranih pacijenta, sa dokazim adenokarcinom pluća stadija I–IIIA koji su hirurški i onkološki kompletno tretirani. Cjelokupan dijagnostički postupak je obavljen na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, te operativni zahvat na Klinici za grudnu hirurgiju KCU Sarajevo. Patohistološka analiza reseciranoj tkivo i ekstripiranoj limfnih čvorova pluća i medijastinuma je obavljena na Odjeljenju kliničku patologije, citologiju i humane genetike KCU Sarajevo. Postresekciona terapijski program provođen je uz prethodnu saglasnost multidisciplinarnog tima za karcinom pluća na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu i Klinici za onkologiju KCU Sarajevo.

Od navednog broja ispitanika njih 60% (84) su bili muškarci, 40% (56) žene, a kako je prikazano na grafikonu 1. Postoje istraživanja u kojima veći procenat oboljelih čine osobe muškog spola u rasponu 52,2 –57% [14, 39, 45, 117], a što je manje od udjela oboljelih muškaraca u odnosu na ovu selektiranu populaciju. Ipak najveći broj publikovanih radova ukazuje da žene češće oboljevaju od plućnog adenokarcinoma. U studiji *Monn-a i saradnika* taj udio je 56% [32], *Yanga* 57,8% [40], a kod *Campos-Parra i saradnika* 59,7% [41]. U grupi 485 pacijenata oboljelih od adenokarcinoma pluća *Kadota i saradnicisu* imali čak 63% osoba ženskog spola [45].

Kako je prikazano na grafikonu broj 2, prosječna životna dob selektiranih ispitanika je bila  $61,6 \pm 7,5$  godina, pri čemu je najmlađi ispitanik imao je 46, a najstariji 79 godina. Drugi autori su imali nešto višu prosječnu dob tretiranih bolesnika, a koje se kretala u intervalu 63,1 – 69,0 godina [32, 39, 117, 118], pri čemu je kod *Russel-a i saradnika* najmlađi ispitanik imao 29, a najstariji imao čak 91 godinu [39]. Raspon životne dobi ispitanika kod *Mosteritz-a i saradnika* je bio 33 – 87 [20], kod *Thorsteinsson-a* 37 – 89 [14], a *Kadote i saradnika* 33 – 89 godina [118].

Iz tabele broj 7 vidi se komorbiditetni rizik ispitanika podjeljen na osnovni, prilagođeni i ukupni, a prema skali komorbiditeta po Charlson-ovom indexu (*Charlson Comorbidity Index – CCI*) [168]. Prema prisutnosti osnovnog komorbiditeta najzastupljeniji su bili ispitanici sa 2 boda, njih 59 (42,1%), zatim sa 1 bod – 53 (37,9%), dok su najmanji udio činili oboljeli bez prisutnih komorbiditeta – 9 (6,4%).

U odnosu na prilagođeni komorbiditet polovina ispitanika je bila sa 2 boda, njih 70 (50%), životne dobi 60 – 70 godina starosti, zatim sa 1 bod - 41 (29,3%), starosti 50 – 60 godina, a najmanje sa 0 bodova – 9 (6,4%), ispitanici mlađi od 50 godina. Prema ukupnom komorbiditetu bez rizika je bilo svega 4 (2,9%) oboljelih, sa niskim rizikom – 31 (22,1%), umjerenim – 79 (56,4%), te sa visokom rizikom čak 26 (18,9%) ispitanika.

Pušački status i dnevni broj konzumiranih cigareta kod pušača je podijeljen prema definiciji Svjetske Zdravstvene Organizacije [56, 57]. Kako se vidi u tabeli 7, dominiraju pušači u odnosu na nepušače – 118 (84,3%) : 22 (15,7%), od kojih skoro dvije trećine konzumira više od 20 cigareta dnevno – 71 (61,7%). Najmanje je bilo oboljelih koji puše cigarete manje od 10 godina, svega 6 (4,3%), a 21 (15,0%) su pušači do 20 godina. Najveći udio ipak čine ispitanici sa 30 godina pušačkog staža.

Zastupljenost pušača oboljelih i tretiranih od adenokarcinoma pluća u istraživanjima drugih autora se kreće 65 – 80% [39, 75, 90, 118]. Prema podacima iz više izvora, *Alberg i saradnici* navode da je udio pušača među oboljelim 80 – 90 % [16]. Kod *M. de Groot-a i saradnika* taj udio je bio čak 90% [6]. Dužina pušačkog staža kod ispitanika *Stellman-a i saradnikaje* bila 27 godina, pri čemu su konzumirali 24 – 32 cigareta/dan [70]. Kod *Takesh-a i kolega* 56% oboljelih konzumiralo više od 20 cigareta dnevno, duže od 20 godina [75]. U studiji *Darren-a i saradnika* 25% ispitanika su bili strastveni pušači 30 – 40 godina [87].

U tabeli broj 8 su prikazane patohistološke karakteristike tumora i diseciranih limfnih čvorova, a na osnovu definitivnih patohistoloških izyještaja reseciranih uzoraka. U odnosu na veličinu/proširenost tumora najzastupljeniji je T3 deskriptor sa udjelom od 35,7%, zatim T2a – 31,4%, te T2b deskriptor – 21,4%. Tumora veličine do 1 cm nije bilo, dok su ostali deskriptori sa udjelom manjim od 7%. Drenažnih limfnih čvorova bez maligne invazije (N0) je bilo 37,1%, dok je N1b hilarnih nodusa bilo pozitivno 39,3 %, a medijastinalnih N2a2 – 12,1%. Najzastupljeniji je bio IIIA stadij bolesti – 42,9%, zatim IIB – 27,9%, a najmanje ispitanika je pripadalo stadiju IA bolesti – svega 2,9%. Učestalost T i N deskriprora, te stadija bolesti u ovom istraživanju, je slično kao u rezultatima istraživanja drugih autora [23, 39, 40, 41, 44, 45, 90, 117, 118].

Shodno važećoj patohistološkog klasifikaciji IAC pluća, najzastupljeniji je bio acinarni patohistološki izgled tumora sa udjelom od 47,9%, zatim solidni 30,7%, te papilarni 19,3%. Mikropapilarni patohistološki obrazac je nađen u svega 3 (2,1%) slučaja, dok lepidičnog izgleda nije nađeno u reseciranom materijalu (tabela 8). Ovakav nalaz se razlikuje u odnosu na nalaze drugih autora [23, 32, 40, 42, 45, 117, 118, 124].

Tako se udio acinarnog patohistološkog izgleda tumora kretao od 13% u izvještaju *Tsao-Ming-a i saradnika* [45], pa do 60% u istraživanju *Jung-Jyh-a i saradnika* [117]. *Warth i saradnici* [23] su nalaz papilarnog obrasca imali u 4,7% slučajeva, dok je kod *Yoshizav-e i saradnika* [42] taj udio iznosio 43%. Zastupljenost solidne forme tumora se kretala od 5,3% u studiji *Yanga-a i saradnika* [40], pa do 47% u studiji *Tymoth-ija isaradnika* [124]. *Warth i saradnici* su lepidični izgled IAC našli u 8% slučajeva u njihovom istraživanju [23], a *Yoshizava i saradnici* su mikropapilarni izgled našli kod 13% ispitanika u njihovom radu [42].

Učestalost limfovaskularne invazije u resektatima pacijenata selektirane grupe ispitanika je bila u 85,7% (120) slučajeva, a što je u skladu sa izvještajem važeće patohistološke klasifikacije gdje se LVI nalazi u 70 – 90% slučajeva [121]. I ostali autori su imali više od 80% slučajeva prisutnu LVI [42, 117, 128]. U odnosu na stepen zahvatanja pleuralnih slojeva, u ovom istraživanju, najzastupljeniji je bio PL1 stadij – 40,7%, zatim PL2 – 24,3%, te PL3 – 16,4%, dok tumor nije došao do pleure (PL=0) kod 18,6% oboljelih. *Yoshizava i saradnici* [42] stadij PL0 navode u 20% slučajeva, a *Hung i saradnici* [117] u 22% slučajeva, što je slično rezultatu ovog istraživanja. Takođe, visok stepen prisustva intraalveolarnog širenja tumora (STAS) u ovom istraživanju (84,3%), je sličan izvještajima istraživanja drugih autora [170 – 172].

Prema centralnoj/perifernoj poziciji tumora u plućnom parenhimu (tabela 9), znatno više je nađena periferna – 113 (80,7%) u odnosu na centralnu lokalizaciju – 27 (19,3%), a što korelira sa izvješajima drugih autora. *Moon i saradnici* su kod 308 oboljelih pacijenta centralnu poziciju tumora imali samo kod 13,3% ispitanika [32]. *Sun i saradnici* su kod 417 pacijenata perifernu poziciju našli kod 2/3 oboljelih [33]. *Yang i saradnici* su u velikoj meta-analizi koja je uključila 397.189 oboljelih od adenokarcinoma pluća, u 387.078 pacijenata (97,5%) našli tumor periferne, a samo kod 10.111 (2,5%) IAC centralne lokalizacije [34]. Američko udruženje za karcinome decidno navodi da je adenokarcinom pluća tumor periferne lokalizacije [1].

U odnosu na anatomsку podjelu pluća, u ovom istraživanju tumori su bili najčešće lokalizovani u gornjim lobusima i to desnom kod 64 (45,7%) slučajeva i levom gornjem kod 27 (19,3%) oboljelih, te u donjem desnom kod 23 (16,4%) i donjem levom kod 16 (11,4%) slučajeva. Tumor je najrjeđe bio prisutan u srednjem režnju – 10 (71%) slučajeva. Na osnovu operativnih izvještaja, gornja desna lobektomija je bila najzastupljeniji resekcioni zahvat – 55 (39,3%), zatim gornja lijeva lobektomija – 23 (16,4%), donja desna – 19 (13,6%) i donja lijeva lobektomija – 14 (10,0%) slučajeva. Srednja lobektomija i lijeva pulmektomija su činili po 7 (5,0%) resekcionalnih zahvata, a najmanje je urađeno gornjih bilobektomija – 3 (2,1%). Distribucija tumora prema lobusnoj poziciji i vrste resekcionalnih zahvata su bili slično zastupljeni u rezultatima ovdje citiranih istraživanja [14, 32, 39, 42].

Od ukupnog broja bolesnika u ovom istraživanju (n=140), njih 72 (51,4%) su nakon završenog kompletног hirurško-onkoloшког liječenja u periodu od 36 mjeseci praćenja imali relaps bolesti (tabela 10). Srednje vrijeme do relapsa je iznosilo  $26,3 \pm 0,89$  (24,57 – 28,05) mjeseci (tabela 11, grafikon 4). Analizom učestalosti i mjesta relapasa (grafikon br. 3), evidentno je da se relaps bolesti najčešće dešavao na koštano zglobnom sistemu – 34 (24,3%), potom u CNS-u – 27 (19,3%), te u plućima – 13(9,3%) i jetri – 12(8,6%). Pri tome su sekundarni depoziti na kostima u 6 slučajeva praćeni depozitima i na mozgu, te u 2 slučaja na plućima. Kod 3 ispitanika sa sekundarnim depozitimana CNS-u nađeni su sekundarni depoziti na jetri, te kod dva oboljela na jetri i plućima.

U istraživanju *H.Proper-a* preferencijalna mjesta relapsa su: kosti u 34,3% slučajeva, pluća 32,1% slučajeva, mozak 28,4% slučajeva, jetra 13,4% slučajeva, te nadbubreg 16,7% slučajeva [37]. Kod ispitanika *Jung-Jyh-a i saradnika* relaps je nađen u kontralateralnom pluću kod 39,1% slučajeva, u mozgu u 33,5% slučajeva, te kostima kod 31,3% ispitanika [117]. U studiji *Timothy-a i saradnika* mjesta relapsa su: mozak od 30% slučajeva, pluća 25% slučajeva, koštani sistem 20% slučajeva, medijastinum 18 slučajeva i zid grudnog koša 7% slučajeva [124]. Iako u istraživanoj populaciji relaps nije nađen u nadbubrežnim žlijezdama, ostala mjesta relapsa i učestalost su slični rezultatima citiranih autora.

Takođe, u istraživanoj populaciji nije nađeno statistički značajne razlike u vremenu relapsa bolesti u odnosu na spol ( $p=0,373$ ), a kako je prikazano na grafikonu 5, mada je srednje vrijeme do relapsa kod žena bilo nešto duže (27,28 mjeseci), nego kod muškaraca (25,63 mjeseca) (tabela 13). Takođe, nije bilo statističke značajne razlike u pojavi relapsa bolesti prema starosnoj dobi ispitanika prema ( $p=0,688$ ), (grafikon 6).

Da je prognostički tok kod žena oboljelih od adenokarcinoma pluća povoljniji nego kod muškaraca su zaključci većeg broja radova. Tako su *Warth i saradnici* prateći 487 pacijenata postresekciono tretiranih, srednje vrijeme relapsa bolesti kod žena imali oko 46, a muškaraca oko 27 mjeseci [23]. *Devessa i kolege* su prateći operativno tretirane pacijente, prikazali srednje vrijeme bez relapsa od 3,6 mjeseci kod žena i 2,9 mjeseci kod muškaraca [25]. *Yoshizava i sar.* su u petogodišnjem praćenju 514 pacijenta stadija I adenokarcinoma pluća, kod žena, našli relaps u 76% slučajeva, a kod muškaraca u 86% slučajeva [42]. Slično izvještavaju i drugi autori [7, 117, 129, 140].

Istraživanja su pokazala da, u zavisnosti od patohistološkog izgleda tumora, acinarni i papilarni obrasci imaju srednju prognostičku vrijednost, dok mikropapilarni i solidni izgled imaju loš terapijski ishod [40, 124, 127]. U istraživanoj populaciji (tabela 14) acinarni patohistološki izgled tumora je bio zastavljen kod 67 ispitanika, od kojih se relaps bolesti pojavio kod njih 25 (37,3%). Papilarna patohistološka forma adenokarcinoma je bila zastupljena kod 27 ispitanika, od kojih je njih 17 (63,0%) doživilo relaps bolesti u periodu praćenja. Svi pacijenti sa mikropapilarnim izgledom tumora su imali replaps bolesti u periodu praćenja, dok se kod 43 ispitanika sa solidnim izgledom relaps se desio kod njih 27 (62,8%).

Takođe, srednje vrijeme relapsa bolesti je bilo različito u zavisnosti od patohistoloških oblika adenokarcinoma (tabela 15). Najduže srednje vrijeme relapsa bolesti imali su ispitanici sa acinarnim patohistološkim izgledom tumora –  $31,07\pm0,84$  mjeseci, papilarnim –  $25,43\pm1,74$ , te solidnim –  $20,71\pm1,81$  mjeseci. Kod onih sa mikropapilarnim izgledom tumora, vrijeme do relapsa je bilo svege  $8,00\pm1,15$  mjeseci. Ovakvi rezultati u vremenu relapsa bolesti, u posmatranoj grupi ispitanika, ishodili su statistički značajnu razliku ( $p=0,0001$ ) (grafikon 7).

U istraživanju *Kenichi-a i saradnika*, koji su pratili 139 pacijenta tretiranih zbog adenokarcinoma veličine do 3 cm, ispitanici sa acinarnim i papilarnim izgledom tumora imali su vrijeme relapsa 48 mjeseci, a oni sa mikropapilarnim i solidnim izgledom 28 mjeseci [161]. U studiji *Min Jae-a i saradnika*, praćeno je 511 pacijenata sa adenokarcinomom veličine do 3 cm. Pacijenti koji su u tumoru imali dominantan solidni i mikropapilarni izgled imali su znatno kraći vremenski period bez relapsa bolesti [162]. U istraživanju *Ming-Sound-a i saradnika* od 116 pacijenata sa acinarnim i papilarnim izgledom njih 59 (49%) je imalo relaps bolesti u periodu praćenja, dok se kod 164 pacijenta sa solidnim i mikropapilarnim izgledom relaps desio kod 109 (67%) oboljelih [45]. Slične rezultate navode i drugi autori [23, 32, 43, 140].

Dosadašnja istraživanja koja su pratila prisustvo LVI i tok bolesti su pokazala, da je prisustvo limfovaskularne invazije snažan prognostički faktor lošeg ishoda kod oboljelih od pluénog adenokarcinoma [136–138]. U obrađivanoj populaciji ispitanika, kod 20 pacijenata bez histopatološki prisutne LVI u tumoru, relaps se desio kod samo 2 (10%) pacijenta, dok je kod onih sa LVI u tumoru (120), relaps je registriran kod 70 (58,3%) pacijenata (tabela 16). Srednje vrijeme relapsa kod pacijenata bez LVI u tumoru je iznosilo  $33,08 \pm 1,93$  mjeseci, dok je kod onih sa prisutnom LVI u tumoru bilo  $25,45 \pm 0,94$  mjeseci (tabela 17). Evidentna razlika u vremenu relapsa bolesti kod bolesnika sa i bez prisutne LVI u tumoru je statistički značajno različita ( $p=0,004$ ), (grafikon 8).

*Yoshizawa i kolege* su kod 514 pacijenta sa stadijem I bolesti u petogodišnjem praćenju oboljelih, kod pacijenata sa prisutnom LVI u tumoru relaps bolesti imali kod 85% ispitanika, dok je kod oboljelih bez prisutne LVI taj udio bio 74% [42]. U studiji *Fan-a i saradnika* od 177 pacijenta sa adenokarcinomom pluća malog dijametra (T1a), u toku praćenja od pet godina relaps zabilježen kod 83,7% ispitanika koji su imali prisutnu LVI u tumoru [129]. *Mollberg i sar.* su u meta-analizi sublimirajući rezultate iz 20 izvora, gdje uključen veliki broj ispitanika stadija I bolesti, pokazali negativan prognostički značaj LVI na period bez relapsa bolesti [136]. Japanski autori (*Norifumi i ostali*) su kod 315 pacijenata sa tumorima veličine do 3 cm u trogodišnjem praćenju, imali relaps kod 96,2% ispitanika sa prisutnom LVI, i 70,7% onih bez LVI u tumoru [140]. Slične zaključke po pitanju prisustva i odsustva LVI u tumoru su imali i drugi autori [90, 41, 137, 139].

Binarnom logističkom regresijom analiziran je uticaj statusa LVI i patohistološkog izgleda tumora na pojavu relapsa bolesti (mikropapilarni obrazac je isključen zbog malog broja uzoraka; n=3). LVI se pokazala statistički značajnijim prediktorom ( $p=0,005$ ) u odnosu na patohistološki izgled tumora ( $p=0,143$ ), na pojavu relapsa bolesti. U ispitivanoj populaciji prisustvo LVI u tumoru (invazivnom adenokarcinomu pluća) povećava šansu za relaps bolesti 9 puta (OR=9,188), dok se u populaciji ovakvih ispitanika ta šansa za relaps bolesti kreće između 2 i 42 puta (95% CI:1,98-42,49),(tabela 18).

Kako prikazuje tabela 19, od 26 ispitanika kod kojih tumor nije infiltrirao pleure (PL0), relapsa bolesti nije bilo kod njih 19 (73,1%). Kod patološkog PL1 statusa relapsa nije bilo kod 30 (52,6%), a PL2 statusa kod 15 (44,1%) oboljelih. Bolesnici sa PL3 statusom nisu imali relaps u samo u 4 (17,4%) slučaja. Ispitanici kod kojih nije bilo pleuralne invazije (PL0) u patohistološkom nalazu, u prosjeku su doživjeli relaps bolesti za  $31,70\pm1,53$  mjeseci, sa stepenom PL1 za  $27,08\pm1,33$ , te sa stepenom PL2 za  $24,32\pm1,80$  mjeseci. Najkraće srednje vrijeme do relapsa bolesti od  $21,09\pm2,22$ je bilo kod oboljelih sa PL3 stepenom pleuralne invazije (tabela 20). Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na stepen pleuralne invazije je statistički signifikantno različita ( $p=0,0001$ ), (grafikon 9).

Dobiveni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora, a koji su zaključili da je stepen zahvaćenosti pleure direktno proporcionalan prognozi bolesti [153–156]. *Seok i kolege* su u trogodišnjem pratećenju 90 pacijenata sa kompletno tretiranim adenokarcinomom pluća, kod oboljelih sa PL1 stepenom imali relaps kod 76,5% slučajeva, dok je kod onih sa PL2 stepenom relaps nađen kod 81% slučajeva [153]. Prateći 355 pacijenata u periodu od 54,2 mjeseca, a od kojih je 300 pacijenata bilo sa stepenom PL1 i 55 oboljelih sa PL2 stepenom *Hung i saradnici* su imali znatno više recidiva u grupi oboljelih sa PL2 stepenom [157]. *Shimitzu i kolege* su u grupi od 1074 ispitanika oboljelih od adenokarcinoma pluća imali znatno bolji prognostički tok kod bolesnika koji u patohistološkom nalazu nisu imali znake prisustva pleuralne invazije [158]. Slične zaključke izvode i drugi autori [42, 137, 140].

U tabeli 21 su binarnom logističkom regresijom ispitivani uticaj stepena pleuralne zahvaćenosti i patohistološkog izgleda tumora na pojavu relapsa bolesti (mikropapilarni izgled je isključen zbog malog broja uzoraka; n=3). Oba prediktora su pokazala statistički značajan uticaj na pojavu relapsa, i pleuralni status ( $p=0,0001$ ) i patohistološki izgled tumora ( $p=0,017$ ). Ipak pleuralni status ima veći uticaj ( $Wald=13,37$ ) u odnosu na patohistološki izgled, odnosno na prisustvo solidne patohistološke forme tumora ( $Wald=5,47$ ). Evidentno je da u obrađenoj populaciji, povećanje stepena zahvatanja pleure za 1, povećava šansu za relaps bolesti 2 puta ( $OR=2,142$ ), dok se inače u populaciji ovakvih ispitanika šansa za relaps bolesti kreće između 1,4 i 3 puta (95% CI:1,42-3,22). Odsustvo solidnog patohistološkog izgleda adenokarcinoma smanjuje šansu za relapsom za 65% u našem uzorku ( $OR=0,35$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika ova šansa kreće između 85-17% (95% CI:0,15-0,83).

U obrađivanoj populaciji ispitanika, a kako je ranije navedeno, nije bilo oboljelih sa veličinom tumora koji odgovaraju T1a deskriptoru bolesti, dok kod onih sa T1b i T1c veličinom tumora, relapsa bolesti u vremenu praćenje nije bilo. Porastom veličine tumora povećavao se i broj relapsa. Tako je od 44 ispitanika sa T2a deskriptorom, relapsa nije bilo kod njih 31 (70.5%), te od 30 onih sa T2b deskriptorom, relaps se nije desio kod 18 (60,0%) slučajeva. Kod ispitanika sa veličinom tumora koja odgovara deskriptoru T3, onih bez relapsa bilo svega 9 (18,0%). Ipak kod tumora koji odgovaraju T4 deskriptoru, relaps se nije desio kod trećine (33,3%), odnosno 3 bolesnika. Međutim radi se o malom broju ispitanika, sa ovom veličinom tumora (n=9), (tabela 22).

Kako je prikazano u tabeli 23 ispitanici sa T2a deskriptorom tumora imali su srednje vrijeme do relapsa  $31,19\pm1,22$  mjeseci, a oni sa T2b deskriptorom  $28,08\pm1,8$ , dok su oboljeli sa T3 deskriptorom imali najkraće srednje vrijeme do relapsa bolesti  $19,93\pm1,33$  mjeseci. Srednje vrijeme do relapsa bolesti kod ispitanika sa T4 deskriptorom je bilo  $22,0\pm3,28$  mjeseci, te je ono za svega 2 mjeseca duže nego kod tumora manje veličine (T3), ali kako smo naveli radi se samo o 3 bolesnika. Prikazana razlika u srednjem vremenu do relapsa bolesti je statistički značajano različita ( $p=0,0001$ ), (grafikon 10).

*Russel i saradnici* su pratili 514 pacijenata tretiranih od svih patohistoloških izgleda tumora, podjeljenih u grupe, shodno veličini prema važećoj TNM klasifikaciji. Znatno lošiji tok je bio kod pacijenta s tumorima višeg T stadija [39]. *Yoshizaw-a i saradnici*, su takođe pratili 504 ispitanika istih histoloških karakteristika podjeljenih prema veličini – T1a 289 i T2a 216 ispitanika. Od ukupno 89% relapsa u petogodišnjem praćenju, znatno više je bilo kod onih sa T1b deskriptorom [42]. U velikoj studiji *Tainxiang-a i saradnika* (2537 pacijenta tumora veličine do 3 cm, praćenih 37,2 mjesaca) od 166 (6,5%) pacijenata sa relapsom bolesti, više relapsa je registrirano kod onih sa tumorima veličine 2-3 cm. [155].

U tabeli 24 je binarnom logističkom regresijom prikazano ispitivanje utjecaja veličine i patohistološkog izgleda IAC na pojavu relapsa bolesti (mikropapilarni obrazac je isključen zbog malog broja uzoraka; n=3). Oba prediktora su pokazala statistički značajan uticaj na relaps bolesti, veličina ( $p=0,0001$ ), a patohistološki izgled tumora ( $p=0,018$ ). Ipak veličina tumora ima veći uticaj na relaps bolesti (Wald=20,53) u odnosu na patohistološki izgled, odnosno na odsustvo solidnog karcinoma (Wald=5,62). Ukoliko se veličina tumora poveća za 1 cm, šansa za relaps bolesti povećava se 2 puta (OR=1,19), dok se inače u populaciji ovakvih ispitanika šansa za relaps bolesti kreće između 1 i 3 puta (95% CI:1,42-3,22). Odsustvo solidnog karcinoma smanjuje šansu za relapsom za 66%, u obrađenom uzorku (OR=0,34), dok se u populaciji ovakvih ispitanika inače ova šansa smanjuje za 86-17%. (95% CI:0,139-0,829).

Iz tabele 25 se vidi da niži stepen nodalnog zahvatanja ima manju stopu relapsa bolesti kod oboljelih od adenokarcinoma pluća. Tako je od 52 ispitanika sa N0 statusom svega 9 (17,3%) doživilo relaps bolesti u promatranom periodu od 36 mjeseci. Kada su u pitanju hilarni nodusi, kod ispitanika sa N1a deskriptorom njih 5 (62,5%) od ukupno 8 je imalo relaps, odnosno kod T1b deskriptora 36 (65,5%) od 55 bolesnika su doživili relaps bolesti unutar vremenskog perioda praćenja. Kod N2a1 i N2a2 deskriptora bilježi se 87,5% (n=7), odnosno 88,2% (n=15) ispitanika sa relapsom bolesti.

Ispitanici sa N0 statusom su u prosjeku doživjeli relaps bolesti nakon  $33,85\pm0,81$  mjeseci, sa N1a za  $23,58\pm3,70$ , a sa N1b statusom bolesti za  $23,68\pm1,38$  mjeseci nakon završenog liječenja. Kod zahvatanja medijastinalnih limfonoda (N2a1) srednje vrijeme do relapsa je bilo  $19,50\pm3,1$ , odnosno  $17,70\pm1,67$  mjeseci kod N2a2 invazije (tabela 26).

Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na stepen limfonodularne invazije je statistički signifikantno različita ( $p=0,0001$ ). Odnosno, ispitanici sa N2a2 statusom su imali značajno manje srednje vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na manje kategorije N deskriptora (grafikon 11).

*Warth i sar.* kod tretiranih pacijenata sa adenokarcinomom pluća i N0 deskriptorom nisu našli relaps bolesti u 80,3 % slučajeva. U slučaju N1 deskriptora (zahvaćenih hilarni limfni čvorovi) relapsa nije bilo kod 51,2% ispitanika, a kod zahvatanja medijastinalnih limfnih čvorova (N2 deskriptor) u 40,5% slučajeva [23]. *Hung i saradnici* su kod 179 ispitanika sa invazijom N2 nodusa našli srednje vrijeme relapsa od 18 mjeseci, te zaključili da je N2 invazija prediktivan faktor lošeg toka bolesti [117]. Koristeći Kaplan–Maier krivu u praćenju oboljelih od karcinoma pluća, *Ashamura i sar.* su pokazali značajne razlike preživljavanja u odnosu na subklasifikaciju hilarnih i medijastinalnih limfnih nodusa prema važećoj TNM klasifikaciji bolesti [145]. Navedenom zaključku koreliraju rezultati našeg istraživanja.

Binarnom logističkom regresijom ispitan je uticaj patohistološkog izgleda tumora (papilarni, acianarni, solidni) i stanja lokalne proširenosti bolesti (N status), kao nezavisnih prediktora na pojavu relapsa (tabela 27). U kategorijskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen zbog male učestalosti (tri ispitanika). Regresionom analizom nodalni status (N) status se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled karcinoma ( $p=0,080$ ). U ovom uzorku za svako povećanje stadija bolesti za jedan viši nivo, povećava se šansa za relaps bolesti više od 3 puta ( $OR=3,42$ ), dok se u populaciji ovakvih ispitanika šansa kreće između 2 i 5 puta (95%CI:2,19-5,32).

Kako je prikazano u tabeli 28, kod oboljelih sa stadijem IA i IIA bolesti nije bilo zabilježenog relapsa u periodu praćenja od 36 mjeseci, uz napomenu da je u prvom stadiju bilo samo 4, a u drugom 11 ispitanika. U stadiju IB na 26 ispitanika relaps je zabilježen kod 3 (11,5%) oboljela, a od 39 bolesnika sa stadijem IIB, relaps je doživilo njih 16 (41,0%) U stadiju IIIA od 60 oboljelih, relaps je zabilježen kod čak 53 (88,3%) ispitanika. Lineranim povećanjem stadija bolesti rasla je i učestalost ponovnog vraćanja bolesti.

Kod ispitanika sa IB stadijem bolesti srednje vrijeme relapsa je bilo  $34,64 \pm 0,77$  mjeseci, kod stadija IIB  $29 \pm 1,51$  mjeseci, te kod stadija IIIB svega  $18,57 \pm 1,03$  mjeseci. Stadij bolesti je obrnuto proporcionalan srednjem vremenu do pojave relapsa. Zapaža se da su pacijenti sa stadijem IIIA bolesti imali skoro dva puta kraće vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na pacijente sa stadijem IB (tabela 29). Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća u odnosu na stadij bolesti je statistički signifikantno različita ( $\chi^2=88,160$ ;  $df=4$ ;  $p=0,0001$ ). Odnosno, pacijenti sa IB stadijem bolesti su imali značajno duže vrijeme bez relapsa, u odnosu na druge, više stadije bolesti (grafikon 12).

U praćenju 179 postresekciono tretiranih pacijenata svih patohistoloških izgleda adenokarcinoma, *Jung-Juh i kolege* su imali znatno više relapsa bolesti i metastatskih depozita kod pacijenata sa višim stadijem bolesti [117]. Kod 514 ispitanika oboljelih od adenokarcinoma pluća stadija I bolesti, *Yoshizawa i saradnici* su od 89 slučajeva relapsa u vremenskom praćenju do 13 godina, znatno viši udio imali kod pacijenata sa stadijem IB u odnosu na stadij IA bolesti [42]. *Sakarui i saradnici* su u meta-analitičkoj studiji koja je uključila 7921 pacijenta sa adenokarcinomom pluća u periodu od pet godina, kod stadija IA bolesti imali 10% recidiva, kod stadija IB 19%, a kod stadija II 25% recidiva. Kod stadija III bolesti relaps je doživilo čak 41% ispitanika [135].

Binarnom logističkom regresijom analiziran je uticaj patohistološkog izgleda adenokarcinoma (papilarni, acianarni, solidni) i TNM stadija bolesti (I – III), kao nezavisnih prediktora na pojavu relapsabolesti (tabela 30). U kategorijskoj varijabli mikropapilarni histološki obrazac je izostavljen zbog male učestalosti ( $n=3$ ). Regresionom analizom stadij bolesti se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled adenokarcinoma ( $p=0,063$ ). U ovom uzorku svako povećanje stadija bolesti za 1 nivo povećava šansu za relaps bolesti 12 puta ( $OR=12,45$ ), dok se inače u populaciji ovakvih ispitanika ta šansa kreće između 5 i 28 puta (95% CI:5,4-28,5).

U patohistološkim nalazima resektata pacijenata, a kako prikazuje tabela 31, prisustvo intraalveolarnog širenja tumora je bilo prisutno kod 118 ispitanika, od kojih je u 55,1% ( $n=65$ ) slučajeva verificiran relaps bolesti. Od 22 ispitanika bez ove patohistološke karakteristike u tumoru, relaps bolesti dijagnosticiran je kod 7 (31,8%) slučajeva.

Ispitanici sa prisutnim intraalveolarnim širenjem tumora imali su srednje vrijeme relapsa od  $25,30 \pm 0,94$  mjeseci, a oni koji nisu imali intraalveolarno širenje tumora  $28,00 \pm 2,50$  mjeseci. Ipak ova razlika u srednjem vremenu relapsa bolesti u odnosu na intraalveolarno širenje tumora nije statistički signifikantno različita ( $p=0,235$ ), (grafikon 13).

Za razliku od ovih rezultata *Satishi-a i saradnicisu* u studiji od 848 slučajeva našli STAS kod samo 139 (16,4%) ispitanika. Stopa petogodišnjih relapsa među ispitanicima bez STAS-a u njihovoј studiji je bila 65,4%, dok je kod onih sa STAS-om bila 89% ispitanika, od čega 76 lokoregionalnih, 27 udaljenih i 5 lokoregionalnih i udaljenih istovremeno [170]. *Maristela i saradnici* su na 261 bolesnika, stadija bolesti I i II, našli STAS u resektatima kod svega 58 pacijenata. U petogodišnjem praćenju ovih pacijenata relaps bolesti je nađen kod 74,6% slučajeva, za razliku od ostalih 203 pacijenta koji nisu imali STAS i koji su imali petogodišnji relaps u 44,6% slučajeva [171]. U studiji *Kyuchi-a i saradnika* koji su tokom pet godina pratili 411 tretiranih pacijenata od adenokarcinoma pluća male veličine (do 2 cm) relaps bolesti je nađen u 42,6% slučaja kod ispitanika sa STAS osobinom u tumoru [172].

Kako prikazuje tabela 33, učestalost relapsa bolesti kod posmatrane grupe ispitanika u odnosu na centralnu/perifernu poziciju tumora je skoro identična. Kod ispitanika sa perifernom lokalizacijom tumora relapsa nije bilo kod 48,7% (55) oboljelih, a sa centralnom kod 48,1% (13). Takođe i srednje vrijeme relapsa je skoro bilo identično i iznosilo je  $26,39 \pm 0,98$  mjeseci kod periferne i  $25,95 \pm 2,12$  mjeseci kod centralne pozicije tumora (tabela 34). Razlika u dužini vremena do relapsa bolesti u odnosu na lokaciju tumora (centralno/periferno) nije bila statistički značajna ( $p=0,235$ ), (grafikon 14).

U odnosu na lobusnu poziciju tumora (tabela 35), najmanje relapsa je bilo kod ispitanika sa tumorima gornjeg – 50,0% (32) i donjeg desnog – 52,2% (12), te gornjeg lijevog lobusa – 48,1% (13). Manji udio bez relapsa je bio kod oboljelih sa tumorom u donjem lijevom – 43,8% (7), te srednjem lobusu pluća – 40,0% (4). Srednje vrijeme relapsa kod svih lobusnih pozicija tumora je iznosilo oko 26 mjeseci, osim kod pacijenata sa tumorima lociranim u donjem lijevom lobusu, gdje je to vrijeme bilo neznatno kraće i iznosilo 24,80 mjeseci (tabela 36). Razlika srednjeg vremena do relapsa u odnosu na anatomsку lokalizaciju invazivnog adenokarcinoma pluća nije bila statistički značajna ( $p=0,972$ ), (grafikon 15).

Rezultati odnosa lokalizacije tumora u centralnoj/perifernoj poziciji i učestalosti relapsa bolesti kod adenokarcinoma pluća, nisu u skladu sa rezultatima istraživanja drugih autora. U svome istraživanju koje je uključilo 308 ispitanika stadija I-III bolesti, *Younguy-a i saradnici* su imali 13,3% slučajeva sa perifernom i 86,7% slučajeva sa centralnom pozicijom tumora. U trogodišnjem periodu praćenja znatno više je bilo relapsa kod pacijenata sa perifernom (82,5%), nego sa centralnom (63,2%) pozicijom tumora [32]. Identičan zaključak su imali *Sun i saradnici* prateći 417 pacijenta sa adenokarcinomom pluća, prilikom čega su našli 136 tumora u centralnoj poziciji i 281 u perifernoj poziciji. Pacijenti sa perifernom pozicijom se imali lošiji tok bolesti i više relapsa [33]. U velikoj meta-analizi koja je uključila 397189 ispitanika (97,5% centralna i 2,5% periferna pozicija tumora) *Yang i saradnici* su zaključili da pozicija tumora može biti prediktivni faktor u smislu toka bolesti kod oboljelih od IAC pluća [34].

Povećanjem stepena zahvatanja drenažnih limfnih čvorova raste i nivo proširenosti bolesti, te lošiji prognostički tok [1, 117, 145]. U ovom ispitivanju pokazano je postojanje slabe, ali statistički signifikantno značajne povezanosti IAC pluća i invazije drenažnih limfnih čvorova ( $\rho=0,258$ ;  $p=0,02$ ), (grafikon 16). Ova korelacija je kompatibilna sa rezultatima drugih autora [40, 124, 127]. *Warth i saradnici* su kod 500 pacijenata sa IAC pluća našli znatno više metastaza u medijastinalnim limfnim čvorovima te kraći PFS, DF i OS kod pacijenta sa mikropapilarnim, a naročito solidnim izgledom tumora [23]. U studiji *Russel-a i saradnika* na 210 pacijenta sa IAC pluća veličine do 3 cm acinarni i papilarni histološki obrazac tumora je zahvatao više hilarne limfne čvorove (17% odnosno 19%), dok je kod solidnog izgleda na tumor bilo pozitivno 10% hilarnih limfnih čvorova i 43 % medijastinalnih limfnih čvorova [39]. U studiji *Min Jae-a i saradnika*, 511 ispitanika sa istom veličinom tumora su imali znatno više metastatskih depozita u medijastinalne noduse i znatno lošiji DFS, ako su u tumoru imali dominantan solidni i mikropapilarni izgled [162]. Slične rezultate navode i drugi autori [22, 45, 161].

U vežećoj patohistolškoj klasifikaciji adenokarcinoma pluća prisustvo LVI u tumoru predstavlja negativan prognostički faktor bolesti [121], a što su potvrđila i mnoga druga istraživanja [39, 137, 140]. U ovom istraživanju (grafikon 17), što je LVI bila prisutnija u tumoru, izvjesnije je bilo zahvatanje drenažnih limfnih čvorova.

N1a dskriptor u prisustvu LVI u tumoru je bio zahvaćen u 87,5% slučajeva, N1b u 92,7% slučajeva, dok su medijastinalni limfni čvorovi (N2a1 i N2a2) bili pozitivni u 100% slučajeva kod pacijenata sa prisutnom LVI u tumoru. Statistički postoji značajna povezanost između statusa LVI i zahvatanja limfnih čvorova metastazom tumora ( $p=0,0001$ ).

Ovaj rezultat je djelimično u skladu sa rezultatima drugih autora. *Yilmaz i saradnici* su kod 108 od adenokarcinoma operiranih pacijenata pozitivan N1 status našli kod 38%, a N2 kod 62% ispitanika. Srednje vrijeme preživljavanje bez relapsa kod N1 pozitivnih čvorova je bilo 33 mjeseca, a kod N2 pozitivnih čvorova 56 mjeseci [137]. Grupa korejskih autora (*Sung i saradnici*) su kod 381 pacijenta sa tumorima veličine do 5 cm i pozitivnom LVI u tumoru, našli kod 22,5% ispitanika pozitivne hilarne limfni čvorove, dok kod onih bez LVI hilarni nodusi su bili zahvaćeni u samo 8,7% slučajeva [141]. *Kenich-i i saradnici* su od 139 pacijenata, sa tumorima T1 veličine, N1 metastaza imali kod 10, a N2 kod 14 pacijenata. Oni su pokazali da je prisustvo LVI značajniji prediktor u odnosu na patohistološki izgled tumora [161]. Ovo korelira sa rezultatom binarne logističke regresije navedenih varijabli naših ispitanika, a kako je to prikazano u tabeli 18.

U ovoj studiji, nije postojala značajna povezanost između stepena zahvatanja pleuri i limfonodularne invazije ( $p=0,25$ ). Međutim, postoji slaba, ali statistički značajna povezanost između veličine tumora i zahvatanja drenažnih limfnih čvorova kod posmatrane grupe ispitanika( $p=0,002$ ), (grafikon 18).

*Russell i sar.* su analizirali patohistološke nalaze resekata kod 210 ispitanika svih patohistoloških izgleda adenokarcinoma, a gdje je srednja veličina tumora bila 2,9 cm. Oni su zaključili da porastom veličine tumora raste i stepen zahvatanja drenažnih nodusa [39]. Kod 139 ispitanika istih patohistološkoh karakteristika tumora i raspona veličine T1-T4, *Kenichi i saradnici* su pokazali da lineranim povećanjem veličine tumora raste i udio maligne invazije limfnih čvorova [161]. *Seok i saradnici* su prema patohistološkom nalazu resektata 413 ispitanika tumore T1 parametra, podijelili u 6 grupa prema milimetarskoj veličini. Zaključili su da je veličina tumora dobar prediktor postojanja nodalnih metastaza i toka bolesti [173].

Od ukupnog uzorka posmatrane populacije pušači su činili 84,3% ispitanika, prilikom čega je skoro polovina (49,3%) bila sa više od 30 godina pušačkog staža. 61,7% ispitanika su dnevno konzumirali više od 20 cigareta, te je većina bolesnika imala dodatno oštećenje kardiovaskularnog sistema. Stoga je najveći broj njih (42,1%) nosio 2 boda osnovnog komorbiditeta, prema CCI skali. Uzimajući u obzir starosnu dob, polovina oboljelih je bila starosne dobi između 60 – 70 godina starosti ( $61,6 \pm 7,5$ ), što je okarakterisano sa još 2 dodatna boda prema navedenoj skali. Gledajući zbirno najveći broj ispitanika je imao umjereni ukupni komorbiditetni rizik (n=79), potom visoki komorbiditetni rizik (n=26), dok je svega 4 ispitanika bilo bez komorbiditetnog rizika (tabela 1).

Učestalost relapsa bolesti u odnosu na ukupni komorbiditetni rizik ispitanika (tabela 37) evidentira reklo bi se paradoksalne rezultate tj. kako je rastao komorbiditetni rizik procentualno je rastao udio pacijenata bez relapsa bolesti. Tako je kod onih sa niskim ukupnim komorbiditetnim rizikom njih 38,7% registrirano bez relapsa bolesti, kod onih sa umjerenim komorbiditetnim rizikom 48,1% je bilo bez relapsa bolesti, a kod pacijenata sa visokim komorbiditetnim rizikom 53,8% ispitanika nije doživilo relaps bolesti. Treba napomenuti da 4 pacijenta bez komorbiditetnog rizika takođe nisu imali relaps bolesti u posmatranom vremenskom periodu.

Najduže srednje vrijeme do relapsa bolesti imali su pacijenti sa umjerenim ukupnim komorbiditetom  $26,87 \pm 1,11$  mjeseci, a najkraće pacijenti sa visokim rizikom od  $22,10 \pm 2,07$  mjeseci (tabela 38). Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na ukupni Charlson-ov indeks, nije statistički značajna ( $p=0,217$ ). Ispitanici sa visokim rizikom relapsa pokazuju najbrži relaps bolesti u odnosu na druge indekse rizika, ali bez dokazane statistički signifikantne razlike (Grafikon 19). Takođe, nije utvrđeno postojanje povezanosti između relapsa bolesti i osnovne ( $p=0,979$ ), prilagođene ( $p=0,381$ ) i zbirne Charlesn-ove skale ( $p=0,674$ ), (tabele 39, 40 i 41).

Binarnom logističkom regresijom ispitana je uticaj patohistološkog izgleda IAC pluća u zavisnosti od ukupnog komorbiditetnog rizika domaćina na relaps bolest (tabela 42). U statističkoj analizi je izostavljen mikropapilarni patohistološki obrazac zbog malog broja slučajeva (n=3). Regresionom analizom, patohistološki izgled IAC se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,03$ ) u odnosu na ukupni komorbiditetni rizik bolesnika ( $p=0,857$ ).

U ovom uzorku odsustvo solidne histološke forme karcinoma smanjuje vjerovatnoću relapsa za 65% (OR=0,352), dok u populaciji ovakvih ispitanika odsustvo solidne histološke forme IAC pluća smanjuje vjerovatnoću relapsa bolesti između 84-22 % (95% CI: 0,159 – 0,778).

Među ispitanicima oba spola najčešći nalaz IAC pluća bio je acinarni izgled, osobito u kategoriji starijih oboljelih. Solidni izgled je dominirao kod muškaraca, a od tri mikropapilarna oblika sva tri su nađena kod žena mlađe životne dobi. Ipak nije bilo stistički značajne razlike u pojavi patohistološkog izgleda IAC pluća u odnosu na polnu ( $p=0,117$ ) i starosnu ( $p=0,135$ ) strukturu oboljelih (tabela 43). Za razliku od ovog rezultata, *Fan i saradnici* su u svojoj posmatranoj grupi ispitanika, od ukupnog broja mikropapilarnog izgleda 2/3 našli kod muškaraca, ali kod oba spola dominirao je acinarni i papilarni oblik tumora, te solidni kod muškaraca [129]. Grupa korejskih autora (*Hiroyuki i ostali*) su, za razliku od rezultata iz ovog uzorka, imali znatno više papilarnog ( $n=2004$ ), nego acinarnog ( $n=471$ ) patohistološkog izgleda, dok su od 103 oboljela sa solidnim izgledom u 73,8% slučajeva bili muškarci [135]. Takođe, životna dob ispitanika sa sva tri izgleda IAC pluća je u prosjeku bila viša nego kod ispitanika obrađivanog uzorka. U studiji *Min-Jae i saradnika* dominantni patohistološki obrazac je bio acinarni kod oba spola. Od ukupnog broja solidnog izgleda ( $n=107$ ) u 63 slučaja su bili muškarci, a mikropapilarnog ( $n=27$ ) u 24 slučaja su bile žene [162]. Prosječna životna dob oboljelih ( $61\pm10$  godina) je bila znatno niža nego u ovom obrađenom uzorku. Izvještaji drugih autora su različiti [27, 31, 32, 39, 41, 117, 118, 124].

Procenat bez relapsa bolesti od 54,5% kod nepušača je neznatno viši nego kod oboljelih koji su u kategoriji pušača – 47,5% (tab. 44). Srednje vrijeme relapsa kod nepušača je u prosjeku bilo dva mjeseca duže kod nepušača ( $28,13\pm2,18$ ), u odnosu na pušače ( $25,89\pm0,97$ ) (tabela 45). Prikazana razlika vremena relapsa bolesti u odnosu na pušački status ispitanika nije bila statistički značajno različita ( $p=0,232$ ) (graf. 20). *Yoshizawa i saradnici* prateći 514 pacijenata sa adenokarcinomom pluća, stadija I bolesti, u periodu od 5 godina, od više posmatranih parametara među kojima i pušenje su zaključili da pušački status pacijenata nije prediktor relapsa bolesti kod bolesnika posmatrane grupe [42]. Japanski autori (*Hanagiri i sar.*) su kod 770 pacijenata kompletno tretiranih zbog adenokarcinoma pluća, od kojih su 74% bili pušači, a 26% nepušači zaključili, da se relaps bolesti često dešava kod obe skupine, a da pušači kraće preživljavaju zbog komplikacija drugih bolesti (pratećih komorbiditeta) [75].

Vrijeme do relapsa bolesti kod 177 oboljelih od IAC pluća, prema Kaplan-Meier-ovoj krivoj, u istraživanju *Fan – a i saradnika* nije bila značajno različito kod pušača u odnosu na nepušače [129].

U tabelama 47, 48 i 49 prikazan je odnos patohistoloških izgleda tumora prema pušačkim karakteristikama ispitanika. Svi patohistološki obrasci IAC pluća su bili znatno češći kod pušača i to onih sa 30 godina pušačkog staža. Acinarni izgled je dominirao kod pušača koji konzumiraju do 20 cigareta dnevno, dok je solidni kod osoba koji su pušili više od 20 cigareta na dan. Iako postoji slaba i statistički značajna korelacija između patohistološkog izgleda i pušačkog statusa ( $p=0,0424$ ), nije nađeno da je odnos dužine pušačkog staža i patohistološkog izgleda IAC pluća statistički značajno korelirao ( $\rho=0,145$ ;  $p=0,123$ ), (tabele 47 i 48). Takođe postoji slaba, ali statistički značajna korelacija između patohistološkog izgleda tumora i broja konzumiranih cigareta na dan ( $\rho=0,189$ ;  $p=0,043$ ), (tabela broj 48).

U dostupnoj medicinskoj literaturi nismo našli izvještaja koji su pratili navedene odnose. Većina njih je pokazala samo povezanost pušačkog statusa sa stepenom oboljevanja od IAC pluća. *Harvey i saradnici* su imali značajno više oboljevanje među pušačima, naročito ženama komparativno sa grupom nepušača [53]. *Zang i saradnici* su pokazali znatno veću sklonost žena oboljevanju od karcinoma pluća ako konzumiraju nikotin [54]. Identičan je zaključak *Henschke-a i saradnika* [55]. Inače iz radova ostalih autora koji se bave problematikom plućnog adenokarcnoma, dokazana je uzročna povezanost pušenja i oboljevanja, ali bez koreliranja patohistoloških izgleda i pušačkih navika ispitanika [23, 32, 39 – 42, 44, 45, 117, 118].

Vodeći se saznanjem da je na malignitet pozitivna porodična anamneza povezana sa oboljevanjem od IAC pluća [6, 16, 27 – 29], istraživano je i u grafikonu 21 prikazano prisustvo maligniteta u porodici bolesnika prema šemi rođstva. U prvom naslijednom redu nađeno je samo 4 slučaja maligniteta, dok je u drugom od njih 61 (43,57%), znatno više bilo u porodici oca oboljelog – njih 35. Vidno je češće oboljevanje na strani bolesnikove sestre u odnosu na bolesnikova brata [15 (10,72%) odnosno 9 (6,45%)]. Kod 59 ispitanika nisu nađeni rođaci koji su imali dokazan malignitet.

Grupa švedskih autora (*Hongyao i sar.*) su u studiji koja je uključivala čak 428 942 ispitanika oboljelih od raznih vrsta tumora, računali relativni rizik (RR) za nastanak pojedinih tipova maligniteta prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi. Od 9342 slučaja adenokarcinoma pluća relativni rizik oboljevanja je iznosio 2,37 (2,08 – 2,69) kod oboljelih koji su imali jednog, odnosno 5,83 (2,93 – 11,61) dva bliskarođaka sa prisutnim malignitetom [48]. Američki autori (*Chen i Kaphingist*) su kod svojih ispitanika pokazali 2 – 3 puta češće oboljevanje od adenokarcinoma pluća kod postojanja pozitivne porodične anamneze, te dominaciju u odnosu na rasu i pušački status [51]. I ostale studije imaju slične zaključke, a bazirane su na dokazima postojanja sklonosti genetskim mutacijama među rođacima [50, 52, 52].

Iako su acinarni i solidni patohistološki izgled tumora bili češće zastupljeni u drugoj nasljednoj generaciji i među rođacima oca oboljelog (tabele 50 i 51), nema statističke značajne razlike između patohistološkog izgleda tumora i vertikalnog ( $p=0,153$ ), odnosno horizontalnog rodoslova ( $p=0,857$ ).

Svi prisutni patohistološki izgledi adenokarcinoma su češće verificirani u perifernoj plućnoj poziciji i gornjim lobusima, ali nije postojala statistička značajna povezanost između patohistološkog izgleda tumora i centralno/periferne ( $p=0,479$ ) odnosno lobusne lokalizacije IAC pluća ( $p=0,179$ ), (tabele 52 i 53).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjem vremenu relapsa bolesti prema starosnoj i polnoj strukturi ispitanika oboljelih od IAC pluća.
  2. Postoji statistički značajna razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na patohistološki izgled IAC. Najduže srednje vrijeme do relapsa bolesti imali su ispitanici sa acinarnim patohistološkim izgledom (31 mjesec), skoro 5,5 mjeseci kraće srednje vrijeme do relapsa bolesti imali su ispitanici sa papilarnim patohistološkim izgledom. Ispitanici sa solidnim IAC imali su još 5 mjeseci kraće srednje vrijeme do relapsa bolesti, a svega 8 mjeseci do relapsa bolesti imali su ispitanici sa mikropapilarnim izgledom IAC pluća.  
  
2a. Nalaz LVI u IAC pluća skraćuje srednje vrijeme do relapsa bolesti za više od 7,5 mjeseci. LVI se pokazala statistički značajnjim prediktorom relapsa bolesti kod IAC pluća u odnosu na patohistološki izgled. U ovom uzorku je dokazano da prisustvo LVI u tumoru povećava šansu za relaps bolesti za više od 9 puta.  
  
2b. Zahvaćenost pleure tumorskim širenjem skraćuje srednje vrijeme do relapsa bolesti zavisno od stepena invazije pleure. PL0 status ima za 4,5 mjeseca duže srednje vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na PL1 status, skoro 7,5 mjeseci duže srednje vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na PL2 status i više od 10,5 mjeseci u odnosu na PL3 status. U ovom uzorku ukoliko se stepen zahvatanja pleure poveća za 1, šansa za relaps bolesti poveća se za dva puta.  
  
2c. Srednje vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na veličinu tumora je statistički signifikantno različito, odnosno ispitanici sa T2a deskriptorom su imali najduže vrijeme do relapsa bolesti u odnosu na veće T deskriptore. Nađeno je da veličina tumora ima veći uticaj na srednje vrijeme relapsa IAC pluća u odnosu na patohistološki izgled tumora. U ovom uzorku povećanje T deskriptora za 1 cm povećava šansu za relaps bolesti za 1,2 puta.

3. Status hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova se pokazao statistički značajnim prediktorom ( $p=0,0001$ ) u odnosu na patohistološki izgled IAC pluća ( $p=0,080$ ). Kod ispitanika sa N0 statusom, dominantno je bio zastupljen acinarni izgled (63,5%), a kod N1a papilarni izgled IAC-a (62,5%). Kod pacijenata sa N1b statusom skoro identično je zastupljena acinarna i papilarna forma tumora (40,0% vs. 38,2%). Kod N2a1 i N2b2 najzastupljeniji je bio solidni izgled tumora.
- 3a. Što je prisutnija LVI, zahvatanje drenažnih limfnih čvorova je izvjesnije. Postoji statistički značajna povezanost između veličine N deskriptora i statusa LVI u tumoru.
- 3b. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između stepena zahvatanja pleuri sa statusom drenažnih limfnih čvorova kod IAC pluća.
4. Najduže srednje vrijeme relapsa bolesti imali su pacijenti sa umjerenim ukupnim komorbiditetom  $26,87\pm1,11$  mjeseci, a najkraće pacijenti sa visokim ukupnim komorbiditetom od  $22,10\pm2,07$  mjeseci.
5. Pušači su u prosjeku imali relaps bolesti nakon  $25,89\pm0,97$  mjeseci. Kod nepušača prosječni relaps bolesti bio je nešto duži  $28,13\pm2,18$  mjeseci. Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu pušački status ispitanika nije bila statistički značajno različita ( $p=0,232$ ).
6. Prikazana razlika u vremenu relapsa bolesti u odnosu na anatomske lokacije tumora i lokaciju centralno/periferno nije bila statistički značajna.

Originalni naučni doprinos bitan za struku i praksu je:

- da se u slučaju ranih stadija IAC pluća mora voditi računa o patohistološkim izgledima jer se oni razlikuju u vremenu relapsa bolesti,
- što je prisutnija LVI u IAC pluća, zahvatanje drenažnih limfnih čvorova je izvjesnije, a šansa za relaps bolesti se povećava za više od 9 puta.
- svako povećanje stepena zahvatanja pleure za 1, povećava šansu za relaps bolesti za dva puta.

## **8. LITERATURA**

1. American cancer Society/Cancer Fact & Figures/Lung cancer 2019.  
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.  
*Pristupljeno: August 2019.*
2. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Update on nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Review 2010; 19:173-85.
3. Cecilia Zappa, Shaker A. Mousa. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(3):288–300.
4. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca Siegel, Lindsey Torre, Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6):394-424.
5. Ahmedin Jemal, Freddie Bray, Melissa M Center, Jaques Ferley, Elisabet Ward, David Forman. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
6. Patricia M. de Groot, Carol C. Wu, Brett W. Carter, Reginald F. Munden. The epidemiology of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018; 7(3):220–33.
7. Rebeca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer statistics 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68(1):7-30.
8. M. Malvezzi, G. Carioli, P. Bertuccio, P. Boffeta, F. Levi, C. LaVecchia, E. Negri. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. Ann Oncol 2017; 28(5):1117-23.
9. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (All cancer-factsheets). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.  
*Pristupljeno: Mart 2019.*
10. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji. Registr za rak u Centralnoj Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije “ Dr Milan Jovanović Batut”. Izvještaj broj 17. Beograd 2017. *Pristupljeno: Maj 2019.*

11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak RH, Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br.40. Zagreb 2018. *Pristupljeno: Maj 2019*
12. Global Cancer Observatory 2 – IASRC 2018, Cancer Today, Population fact Sheets, Bosnia and Herzegovina. *Pristupljeno: August 2019.*
13. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer (Version 3.201- February 2018). *Pristupljeno: Juni 2019.*
14. Thorsteinsson H, Alexanderssonkroz A, Oskarsdottir GN, Skuladottir R, Isaksson HJ, Jonsson S, Gudbjartsson T. Resection rate and outcome of pulmonary resections for non-small-cell lung cancer: a nationwide study from Iceland. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(7):1164-9.
15. Dionysios Spyros, Paul Zarogoulidis, Konstantino Porpodis, Nikolaos Angelis, Antonios Papawannou, Ioannis Kiomis. et al. Preoperative evaluation for lung cancer resection. *Journal of Thoracic Disease* 2015; 6(1):162-6.
16. Antony J. Alberg, Malcoim V. Brock, Gean J. Ford, Jphnatan M. Samet, Simon D. Spivack. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5):1-29.
17. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2013/2014. Ausgabe 11, Berlin 2017. *Pristupljeno: Mart 2019.*
18. StatistikAustria; [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre\\_bronchien\\_lunge/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/luftroehre_bronchien_lunge/index.html). *Pristupljeno: Mart 2019.*
19. Krebsregister Graubinden –Glarus. Jahresbericht 2014; <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/03.html>. *Pristupljeno: Mart 2019.*
20. William Mostertz, Marvarettta Stevenson, Chaitanya Acharya et al. Age- and sex-specific genomic profiles in non-small cell lung cancer. *JAMA* 2010; 303(6):535-43.
21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhing E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powel CA, Tsao MS, Wistuba I. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Cancer* 2015; 121(23):4299-312.

OrganizationClassification of Lung Tumors:impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015; 10:1243-60.

22. Alain C. Borczuk. Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. Eur Respir Rev 2016; 25:364–71
23. Arne Warth, Thomas Muley, Michael Meister, Albrecht Stenzinger, Michael Thomas, Peter Schirmacher, Philip Schnabel. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American cancer Society/ European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. J Clin Oncol 2012; 30(13):1438-46.
24. D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros et al. Cancer incidence in five continents, Vol 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014. *Pristupljeno: Juli 2019.*
25. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male: Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. International Journal of Cancer 2005; 117:294-9.
26. Rafael Meza, Clare Meernik, Jihyoun Jeon, Michaele Cote. Lung Cancer Incidence Trends by Gender, Race and Histology in the United States, 1973–2010. PLoS One 2015; 10(3):e0121323
27. Elisabeth Gaughan, Saray Cryer, Boew Yeap, David Jackman, Daniel Costa. Family history of lung cancer in never smokers with non-small-cell lung cancer and its association with tumors harboring EGFR mutations. Lung Cancer 2013; 79(3):193–7.
28. Kharazmi E, Fallah M, Sundquist K, Hemminki K. Familial risk of early and late onset cancer: nationwide prospective cohort study. BMJ 2012; 345:e8076.
29. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schartz AG et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6p23-25. Am J Human Genet 2004; 75(3):460-74.
30. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer 2014; 84(1):13-22.

31. Heisha Houston, Khadijah Mitchell, Jessica King, Arica White, Brid M. Ryan. Histologic Lung cancer Incidence Rates and Trends vary by Race/Ethnicity and Residential Country. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(4):497-509.
32. Youngkyu Moon, Kyo Young Lee, Sook Whan Sung, Jae Kil Park. Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations. *J Thorac Dis* 2016; 8(1):169-77.
33. Wei Sun, Xin Yang, Yu Liu, Yanling Yuan, Dongmei Lin. Primary Tumor Location Is a Useful Predictor for Lymph Node Metastasis and Prognosis in Lung Adenocarcinoma. *Clinical Lung Cancer* 2017;18(1):49-55.
34. Lin Yang, Shidan Wang, David Gerber, Yaniun Zhou, Feng Xu, Yuiwei Liu, Hau Linag, Guanghua Xiao, Qinghuy Zhou, Adi Gazdar, Yang Xie. Main bronchus location is a predictor for metastasis and prognosis in lung adenocarcinoma; A large cohort analysis. *Lung Cancer* 2018; 120:22-6.
35. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriv C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(4):1-21.
36. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 86(1):78-84.
37. Helmut H Poper. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(1):75-91.
38. Omar Abughanimeh, Mohammad Tahboub, Mouhanna Abu Ghanimeh. Metastatic Lung Adenocarcinoma Presenting with Hypereosinophilia. *Cureus* 2018;10(6): e2866.
39. Prudence A. Russell, Zoe Wainer, Gavin M. Wright, Marissa Daniels, Matthew Connor, Richard A. Williams. Does Lung Adenocarcinoma Subtype Predict Patient Survival? *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6(9):1496-504.
40. Yang Zhang, Jing Li, Rui Wang, Yuan Li, Yunjian Pan, Deng Cai, Haichuan Hu et al. The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma. (2014), *Scientific Reports* 4, Article number: 7163.

41. Campos-Parra AD, Avilés A, Contreras-Reyes S, Rojas-Marín CE, Sánchez-Reyes R, Borbolla-Escoboza RJ, Arrieta O. Relevance of the novel IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in advanced disease. European Respiratory Journal 2014; 43(5):1439 - 47.
42. Akihido Yoshizawa, Noriko Motoi, Georgy J. Riely, Cami S. Sima, William L. Gerald, Mark G. Kris, Bernard J. Park, Valerie W. Rusch, William D. Trawis. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol 2011; 24(5):653–64.
43. Jennifer Kelly Sheppard. Lung adenocarcinoma subtype predicts benefit from adjuvant chemotherapy. Frontline Medical News, Publish date: April 27, 2015.
44. Prudence Anne Russell , Gavin Michael Wright. Predominant histologic subtype in lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in completely resected patients: discovery of a holy grail? Ann Transl Med 2016; 4(1):16-21.
45. Ming-Sound Tsao, Sophie Marquet, Gwenael Le Teuff, Silvie Lantejoul, Frances A. Shepart, Leslie Seymour et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patient Undergoing Complete resection. J clinic Oncol 2015; 33(30):3439-46.
46. Humam Kadara, Mohamed Kabbout, Ignacio I. Wistuba. Pulmonary adenocarcinoma: a renewed entity in 2011 Respirology 2012; 17(1):50-65.
47. Christine Khoo, Toni-Maree Rogers, Andrew Fellowes, Anthony Bell, Stephen Fox. Molecular methods for somatic mutation testing in lung adenocarcinoma: EGFR and beyond. Trans Lung cancer Res 2015; 4(2):126-41.
48. Hongyao Yu, Christoph Franc, Akseli Hemminki, Kristina Sandquist, Kari Hemminki. Other cancer in lung cancer families are overwhelmingly smocing-relatlend cancer. ERJ Open Research 2017; 3:00006-2017.
49. Paolo Vineis, Fabrizio Veglia, Simone Benhamou, Dorota Butkiewicz, Ingolf Casocorbi, Marie L. Clapper, Vita Dolzan et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: A pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. Int J Cancer 2003; 104(5):650-7.
50. Madiha Kanwal, Xiao-Ji Ding, Y iCao. Familial risk for lung cancer. Oncol Lett 2017; 13:535-42.

51. Chen L.S, Kaphingst K. A. Risk Perceptions and Family History of Lung Cancer: Differences by Smoking Status. *Public Health Genomics* 2010;14(1):26–34.
52. Jyoti Malhotra, Matteo Malvezzi, Eva Negri, Carlo la Vecchia, Paolo Boffeta. Risk factor for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal* 2016; 48:889-902.
53. Harvey A. Risch, Geoffrey R Howe, Meera Jain, David J. Burch, Eric J. Holowaty, Anthony B. Miller. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138(5)281- 93.
54. Edith A. Zang, Ernest L. Wynder. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(3–4):183-92.
55. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006; 296(2):180-84.
56. WHO POLICY ON NON-RECRUITMENT OF SMOKERS OR OTHER TOBACCO USERS: FREQUENTLY ASKED QUESTIONS [https://www.who.int/FAQs\\_smoking](https://www.who.int/FAQs_smoking) Englisch. *Pristupljeno:Maj 2019.*
57. NHIS - Adult Tobacco Use - Glossary – CDC, [https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco\\_glossary.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm). *Pristupljeno:Mart 2019.*
58. The World Health Organization and the Institute for Global Tobacco Control, Johns Hopkins School of Public Health (2001). "Women and the Tobacco Epidemic: Challenges for the 21st Century", pp. 5-6. *Pristupljeno: April 2019.*
59. Guindon GE, Boisclair D. *Past, current and future trends in tobacco use: HNP discussion paper*. Washington: The World Bank; 2003. *Pristupljeno: April 2019.*
60. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008. *Pristupljeno: April 2019.*
61. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S. Global Tobacco Surveillance System (GTSS) collaborative group. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006; 367:749-53.
62. World Health Organization. REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC 2017. *Pristupljeno: April 2019.*

63. World Health Organization. Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2020-2025. (Second edition). *Pristupljeno: April 2019.*
64. Don L. Gibbons, Lauren A. Byers, Jonathan M. Kurie. Smoking, p53 Mutation and Lung Cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1):3-13.
65. Courtney Schaal, Sri Kumar P. Chellappan. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1):14-23.
66. A. Papadopoulos, F. Guida, K. Leffondré, S. Cénée, D Cyr, A. Schmaus et al. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study. *British Journal of Cancer* 2014; 110(5):1385–91.
67. Norman Hymowitz . Kevin Cigarette Smoking and Lung Cancer: Pediatric Roots. *Lung Cancer Int* 2012; 2012:790841.page 7. *Pristupljeno: April 2019.*
68. Yelena Y. Janjigian, McDonnell, Mark G. Kris, Ronglai Shen, Camela S. Sima, Peter P. Bach et al. Pack Years of Cigarette Smoking as a Prognostic Factor in Patients with Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer* 2010; 116(3):670–75
69. Gillian Forst, Andrew Darton, Anne\_helen Harding. The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005). *Ann Occup Hyg* 2011; 55(3):239-47.
70. Steven D. Stellman, Joshua E. Muscat, Seth Thompson, Dietrich Hoffmann, Ernst L. Wynder. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997; 80(3):382-8.
71. Daniel R. Brooks, John H. Austin, Robert H. Heelan, Michaelle S. Ginsberg, Victor Shin et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3):576-81.
72. Paul Brennan, Patricia A. Buffler, Peggy Reynolds, Anna H. Wu, Erich Wichmann, Antonio Agudo, Goran Pershagen et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer* 2004. 109(1):125-31.
73. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath CJ. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000. Indirect Estimates From National Vital Statistics. *Lancet* 1992; 339(8804): 1268-78.

74. Prabhat Jha, Chinethanie Ramasundarahettige, Victoria Landsman, Brian Rostron, Michael Thun, Robert Anderson et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:341-50.
75. Takeshi Hanagiri, Kenji Sugio, Makiko Mizukami, Yoshinobu Ichiki, Sugaya M, Mantabu Yasuda et al. Significance of Smoking as a Postoperative Prognostic Factor in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(10):1127-132.
76. Linda S. Bimbaum, Jane C. Schroeder, Hugh A. Tilson. A repeat call for the banning of asbestos. *Environ Health Perspect* 2010; 118(7):A280.
77. Yuwadee Ngamwong, Wimonchat Tangamornsuksan, Ornat Lohitnavy, Nathorn Chajyakunapark, Norman Scholfield, Brad Reisfeld, Manupat Lohitnavy. Additive Synergism between asbestosis and smoking in lung cancer risk: A systematic Review and meta-analysis. *Plus One* 2015; 10:e0135798
78. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Identification of carcinogenic Hazards to Human. *Pristupljeno: Maj 2019.*
79. Ole Raaschou-Nielsen, Zorana Andersen, Rob Beelen, Evangelia Samoli, Massimo Staafoggia, Gudrun Weinmeyer et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects(ESCAPE). *The Lancet Oncology* 2013; 14(9):813–22.
80. Debra Silverman, Claudie Samanic, Jay Lubin, Aaron Blair, Patricia Stewart, Roel Vermeulen et al. The Diesel Exhaust in Miners Study: A Nested Case–Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(11):855-68.
81. H.-Erich Wichmann. Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland, in *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 2004; 85-99.
82. American Cancer Society; Do x-rays and gamma rays cause cancer? *Pristupljeno: Maj 2019.*
83. Darby S, Hill D, A Auvinen, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochinio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330:223

84. Jo L. Freudenheim, John Ritz, Stephanie Smith-Warner, Demetrius Albanes, Elisa Bandera, Piet van den Brandt et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3):657-67.
85. Elisa V. Bandera, Jo L. Freudenheim, John E. Vena. Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10(8):813-21.
86. Vianey Rodriguez-Lara, Juan-Manuel Hernandez-Martinez, Oscar Arrieta. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis* 2018; 10(1):482-97.
87. Darren R. Brenner, Paolo Boffetta, Erick J. Duell, Heike Bickeböller, Albert Rosenberger, Valerie McCormack et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(7):573-85.
88. Hao Kang, Kwang-Hyan Cho, Xiaohua Douglas Zhang, Tao Zeng, Luonan Chen. Inferring Sequential Order of Somatic Mutations during Tumorigenesis based on Markov Chain Model. *Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* 2015; 12(5):1094-103.
89. Michel Jeanmart, Syčvie Lantuejoul, Frederic Fievet, Denis Moro, Nathalie Sturm, Christian Brambilla, Elisabeth Brambilla. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(6):2195–203.
90. Anil Potti, Sayan Mukherjee, Rebecca Petersen, Holly K. Dresman, Andrea Bild, Jason Koontz et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6):570-80.
91. Guangbo Liu, Fen Pei, Fengqing Yang, Lingxiao Li, Amit Dipak Amin, Songnian Liu et al. Role of Autophagy and Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2):367.
92. Chinnappan Ravinder Singh, Kandasamy Kathiresan. Molecular understanding of lung cancers-A review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 4(1):35–41.

93. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Kim R. Geisinger. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? European Respiratory Journal 2016; 47:720-3.
94. Takahiro Suzuki, Hiroyuki Yasuda, Koji Funashi, Daisuke Arai, Kota Ishioka , Keiko Ohgino et al. Multiple roles of extracellular fibroblast growth factors in lung cancer cells. Int J Oncol 2015; 46(1):423-9.
95. Yongjun Yin, Tomoko Betsuyaku, Joel J. Grabow, Jinbal Miao, Ramaswamy Govidan, David Ornitz. Rapid induction of lung adenocarcinoma by fibroblast growth factor 9 signaling through FGF receptor 3. Cancer Res 2013; 73(18):5730-41.
96. William Pao, Vincent Miller, Mauren Zakowski, Jennifer Doherty, Katerina Politi, Inderpa Sarkaria, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(36):1306–11.
97. Gerd P. Pfeifer, Mikhail F. Denissenko, Magali Olivier, Natalia Tretyakova, Stephen S. Hecht, Pierre Hainaut. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Oncogene 2002; 21:7435–51.
98. Takaomi Koga, Shuichi Hashimoto, Kenji Sugio, Ichiro Yoshino, Kazunori Nakagawa, Yoshikazu Yonemitsu et al. Heterogeneous distribution of P53 immunoreactivity in human lung adenocarcinoma correlates with MDM2 protein expression, rather than with P53 gene mutation. Int J Cancer 2001; 95(4):232-9.
99. Rathi N. Pillai, Madhusmita Behera, Lyone D. Berry, Mike R. Rossi, Mark G. Kris, Bruce E. Johnson et al. HER2 Mutations in Lung Adenocarcinomas: A Report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123(21):4099–4105.
100. Isabelle Rouquette, Valerie Lauwers-Cances, Camille Allera, Laurent Brouchet, Julie Milia, Yvan Nicaise et al. Characteristics of lung cancer in women: importance of hormonal and growth factors. Lung Cancer 2012; 76:280–5.
101. Marta Román, Iosine Baraibar, Ine Lopez, Ernest Nadal, Christian Rolofo , Silvestre Vincent, Ignacio Gill-Bazo . KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. Mol Cancer 2018 ;17:33.

102. Grzegorz J. Korpanty, Donna M. Graham, Mark D. Vincent, Natasha B. Leighl. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol* 2014; 4:204.
103. Ping Wee, Zhixiang Wang. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)* 2017; 9(5):52.
104. Puey Ling Chia, Paul Mitchell, Alexander Dobrovic, Thomas John. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014; 6:423-32
105. Zhenfeng Zhang, Amy L. Stiegler, Titus J. Boggon, Susumu Kobayashi, Balasz Halmos. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget* 2010; 1(7):497-514.
106. Zhen Chen, Xiaoyan Liu, Jing Zhao, Hanjin Yang, Xiadong Teng. Correlation of EGFR mutation and histological subtype according to the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(11):8039-45.
107. D. Cortinovis, M. Abbate, P. Bidoli, S. Capici, S. Canova. Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *E-cancer medicalscience* 2016; 10:648. *Pristupljeno: Juni 2019.*
108. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Sumitra Thongprasert, Chin-Hsin Yang, Da-Tong Chu, Nagahiro Saijo, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-57.
109. Vanessa Baeriswyl, Gerhard Christophori. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; 19(5):329-37.
110. Richard D. Hall, Tri M. Le, Daniel E. Higgstrom, Ryan D. Gentzler. Angiogenesis inhibition as a therapeutic strategy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5):515-23.
111. Takashi Seto, Masahiko Higashiyama, Hiroko Funai, Fumio Imamura, Kazatsugu Uematsu, Nobuhiko Seki et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53:91-6.

112. Daniela Frezzetti, Marianna Galo, Monica R. Maiello, Amella Alessio, Claudia Esposito, Nicoletta Chichinelli. VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(10):959-66.
113. Michalis Alevizakos, Serafim Kaltsas, Konstantinos N. Sygros. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(6):1169-81.
114. D.E. Meyers, P.M. Bryan, S. Banerji, D.G. Morris. Targeting the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2018; 25(4):324–34.
115. Christina Teixidó, Noelia Vilariño, Roxana Reyes, Noemí Reguart. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918763493.
116. Tracey A. Martin, Lin Ye, Andrew J. Sanders, Jane Lane, Wen G. Jiang. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. Madame Curie Bioscience Database [Internet]. 2016. *Pristupljeno. Maj 2019.*
117. Jang-Juh Hung, Yi-Chen Yeh, Wen-Juei Jeng, Hong-Che Chien, Chung Wu, Ten-Ying Chou, Wen-Hu Hsu. Prognostic factors of survival after recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2015;10: 1328–36.
118. Kyuchi Kadota, Kei Suzuki, Stefan S. Kachala, Emily C. Zabor, Camelia S. Sima, Andre L. Moreira et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25:1117–27.
119. Riyadh Ali Mohammed Hammamy, Khalid Farooqui, Wisam Ghadban. Sclerotic Bone Metastasis in Pulmonary Adenocarcinoma. Case Reports in Medicine. Volume 2018, Article ID 1903757, 5 pages, *Pristupljano: Juni 2019.*
120. WD Travis, E Brambilla, HK Muller-Hermelink, CC Harris. World Health Organization Classification of Tumors (IARC), Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon 2004.

121. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, Andrew G. Nicholson, Kim R. Geisinger, Yasushi Yatabe et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2):244-85.
122. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Gregory J. Riely. New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(8):992-1001.
123. William D. Travis, Ellisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, Andrew K. Nickolson, Kim Geisinger et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:668-84.
124. Timoty D. Clay, Hongdo Do, Viaya Sundararajan, Melissa M. Moore, Mathew Conron, Gavin M. Wright et al. The clinical relevance of pathologic subtypes in metastatic lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2014; 9(5):654-63.
125. Tetsukan Woo, Koji Okudela, Hideaki Mitsui, Michihiko Tajiri, Taketsugru Yamamoto, Yasushi Rino, Kenichi Ohashi, Munetaka Masuda. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases. *Pathol Int* 2012; 62(12):785-91.
126. Lungenkarzinom/ el-IPH – Lehrtexte Spezielle Pathollogio2017.  
[https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte\\_s/651/bronchialkarzinom](https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/651/bronchialkarzinom). *Pristupljen:* Maj 2019.
127. Congli Wang, Heba Y. Durra, Yajue Huang, Varsha Manucha. Interobserver reproducibility study of the histological patterns of primary lung adenocarcinoma with emphasis on a more complex glandular pattern distinct from the typical acinar pattern. *Int J Surg Pathol* 2014; 22:149-55.
128. Kunio Araki , Yosheteru Kidokoro, Keiko Hosoya, Makoto Wakahara, Yuki Matasouka, Yuzo Tagaki et al. Excellent prognosis of lepidic-predominant lung adenocarcinoma: low incidence of lymphatic vessel invasion as a key factor. *Anticancer Res* 2014; 34(6):3153-56.

129. Fan Yang, Kezhong Chen, Yida Liao, Xiao Li, Kunkun Sun, Dangmei Bao D, Jun Wang. Risk factors of recurrence for resected T1aN0M0 invasive lung adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 177 patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12:285.
130. Gabriel Sica, Akihiko Yoshizawa, Camelia Sima, Christopher Azoli, Robert Downey, Valerie Rusch, William Trawis. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1155–62.
131. Petersen I. Adenocarcinome der Lunge – die neue Klassification. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Zentralbl Chir. 2013; 138(1): 16-24. DOI: 10.1055 / s-0033-1350878
132. Sang Mn Lee, Jin Min Go, Chang Min Park, Hyun-Ju Lee, Jung-Gi Im. A new classification of adenocarcinoma: What the radiologists need to know? *Diagnostic and Interventional Radiology* 2012; 18: 519–26.
133. Gudrun Nina Oskardotir, Johannes Bjornsson, Steinn Jonsson, Helgi J. Isaksson, Tomas Gudbjartson. Primary adenocarcinoma of the lung – histological subtypes and outcome after surgery: using the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *APMIS* 2016; 124:384–92.
134. Erik Tunnissen, Mary Beth Beasley, Alain C. Borcuk, Elisabeth Brambilla, Lucian R. Chieieac et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; 25: 1574–1583.
135. Hiroyuki Sakurai, Hisao Asamura, Etsuo Miyaoka, Ichiro Yushino, Yochitaka Fujii, Yoichi Nakanschi. Differences in the prognosis of resected lung adenocarcinoma according to the histological subtype: a retrospective analysis of Japanese lung cancer registry data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45:100–7.
136. Nathan M. Mollberg, Carrie Bennette, Eric Howell, Leah Backus, Beth Devine, Mark Ferguson. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(3):965–71.
137. Aydin Yilmaz, Sezgi Sahin Duynar, Ebru Cakin, Ertan Aydin, Funda Demirag, Jale Karakaya et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(3):664-70

138. Okiror L, Harling L, Toufektsian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(2):785-93.
139. Kazuhito Funai, Haruhiko Sugimura, Toyohiko Morita, Yasamura Shundo, Kei Shimizu, Norihiko Shiyya. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2968-72.
140. Norifumi Tsubokawa, Takahiro Mimae, Yoshihiro Miyata, Shinsuke Sasada, Tomoharu Yoshiyamet al. Prognostic significance of vascular invasion in intermediate-grade subtype of lung adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46(11):1015–21.
141. Sung SY, Kwak YK, Lee SW, Jo IY, Park JK, Kim KS, Lee KY, Kim YS. Lymphovascular Invasion Increases the Risk of Nodal and Distant Recurrence in Node-Negative Stage I-IIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology* 2018; 30:1-7
142. Shingo Usui, Yuko Minami, Toshihiro Shiozawa, Shinji Iyama, Kaishi Satomi, Shingo Sakashita et al. Differences in the prognostic implications of vascular invasion between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* 2013; 82(3):407-12.
143. Daisuke Noma, Kentaro Inamura, Yosuke Matesuura, Yoshifumi Hirata, Takuyia Nakajama, Hirotsugu Yamazaki et al. Prognostic Effect of Lymphovascular Invasion on TNM Staging in Stage I Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(1):109-22.
144. Peter Goldstraw, Kari Chansky, John Crowley, Ramon Rami-Porta, Hisao Asamura, Wilfried Eberhard et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thor Oncology* 2016; (1):39-51.
145. Hisao Asamura, Kari Chansky, John Crowley, Peter Goldstraw, Valerie W. Rush, Johan F. Vansteenkiste et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1675-84.
146. Wanyin Lim, Carole A. Ridge, Andrew G. Nicholson, Saeed Mirsadraee. The 8<sup>th</sup> lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg* 2018; 8(7):709–18.

147. Franck C. Deterbeck, Daniel J Boffa, Antony W Kim, Lin T Tanoue. The Etight Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; 151(1):193-203.
148. Lungenkarzinom, nicht – kleinzellig (NSCLC) – Onkopedia  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-2019>. Pristupljen: maj 2019.
149. Jin Hwan Kim, Edwin JR van Beek, John T Murchison, Aleksander Marin, Saeed Mirsadraee. The International Association for the Study of Lung Cancer Lymph Node Map: A Radiologic Atlas and Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015; 78(3):180–89.
150. Zieliński M, Rami-Porta R. Proposals for changes in the Mountain and Dresler mediastinal and pulmonary lymph node map. *J Thorac Oncol* 2007; 2(1):3-6.
151. Clifton F. Mountan, Carolyn M. Dressler. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest* 1997; 111:1718-23.
152. Theodora Agalioti, Anastasios D Giannou, Georgios T. Stathopoulos. Pleural involvement in lung cancer. *J Thorac Dis* 2015; 7(6):1021–30.
153. Yangki Seok, Ji Yun Jeong, Eungbae Lee. Extent of visceral pleural invasion and the prognosis of surgically resected node- negative non- small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2017; 8(3):197–202.
154. William D. Travis. Reporting lung cancer pathologal specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM Classification based on recommendation of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009; 54(1):3-11.
155. Tainxiang Chen, Jizhaing Luo, Rui Wang, Haijong Gu, Yu Gu, QinQYuan Huang et al. Visceral pleural invasion predict a poor survival among lung adenocarcinoma patients with tumor size  $\leq$  3cm. *Oncotarget* 2017; 8:66576-83.
156. Makoto Hamasaki, Fumiaki Kato, Kaori Koga, Hiroyuki Hayashi, Mikiko Aoki, Yashihiro Miyake et al. Invasion of the inner and outer layers of the visceral pleura in pT1 size lung adenocarcinoma measuring  $\leq$  3 cm: correlation with malignant aggressiveness and prognosis. *Virchows Archiv* 2012; 461(5):513-9.

157. Jung-Juh Hung, Wen-Juei Jeng, Wen-Hu Hsu, Ten-Ying Chou, Shiou-Fu Lin, Yu-Chen Wu. Prognostic significance of the extent of visceral pleural invasion in completely resected node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2012; 142(1):141-50.
158. Kimihiro Shimizu, Junji Yoshida, Kanji Nagai, Mitsuyo Nishimura, Genechiro Ishii, Yasuo Morishita, Y. Nishiwaki. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(1):160-5.
159. Ramon Rami-Porta, Vanessa Bolejack, John Crowley, David Ball, Jhingook Kim, Gustavo Lyons . et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7):990-1003.
160. Wilfried Eberhardt, Alan Mitchell, John Crowley, Haruhiko Kondo, Mladi Tea Kim, Andrew Turisi A. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1515–22.
161. Kenichi Suda, Katsuaki Sato, Shigeki Shimizu, Kenji Tomizawa, Toshiki Takemoto, Takuya Iwasaki. et al. Prognostic implication of predominant histologic subtypes of lymph node metastases in surgically resected lung adenocarcinoma. *BioMed Res Int* 2014; 2014:645681, page 6.
162. Min Jae Cha, Ho Yun Lee, Kyung Soo Lee, Ji Yung Jeong, Joung Ho Han et al. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:921–8.
163. Paul W. Sperduto, T Jonathan Yang, Kathryn Beal, Hubert Pan, Paul Brown, Anata Bangdiwala et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases. *JAMA Oncol* 2017;3 (6):827-31.
164. Lung tumor, Adenocarcinoma classification. August 1015.  
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoradenoclass.html>. *Pristupljeno maj 2019.*
165. Creatinine Clearance (Cockcroft–Gault Equation)  
<https://www.mdcalc.com/creatinineclearance-cockcroft-gault-equation>. *Pristupljeno Juni 2019.*

166. Jean Deslauriers, Reza John Mehran. Posterolateral thoracotomy. Thoracic and Cardiovascular surgery 2003; 8(2):51-7.
167. Seth Force, G. Alexander Patterson. Anterolateral thoracotomy Thoracic and Cardiovascular surgery 2003; 8(2):104-9.
168. Mary Charlson, Ted P Szatrowski, Janey Peterson, Jeffrey Gold. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994; 47:1245-51.
169. Peter D. Turnpenny, Sian Ellard. EMERY'S ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS, Elsevier curchill livingstone 2012; 109-113.  
*www.bionovin.com>images>docs>Emery\_Elements\_of\_Medical, Pristupljeno Maj 2019.*
170. Satoshi Shiono, Makoto Edno, Katasuyuki Suzuki, Kazuki Hayasaka, Naoki Yangawa. Spread through air spaces in lung cancer patients is a risk factor for pulmonary metastasis after surgery. J Thorac Dis 2019; 11:177–87.
171. Maristela Onozato, Alexandra Kovach, Beow Yeap, Vicente Morales-Oyarvide, Veronica Klepeis, Swathi Tammireddy et al. Tumor Islands in Resected Early-stage Lung Adenocarcinomas are Associated With Unique Clinicopathologic and Molecular Characteristics and Worse Prognosis. The American Journal of Surgical Pathology 2013; 37(2):287–94.
172. Kyuchi Kadota, Jun-Ichi Nitadori, Camelia Sima, Hideke Ujije, Nabi Rizk, David Jones et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. Thoracic Ongology 2015; 10(5):806–14.
173. Yangki Seok, Hee Chul Yang, Tae Jung Kim, Kyung Won Lee, Kwhanmien Kim, Sanghoon Jhoen, Sukki Cho. Frequency of Lymph Node Metastasis According to the Size of Tumors in Resected Pulmonary Adenocarcinoma with a Size of 30mm or Smaller. Journal of Thoracic Oncology 2014; 9(6):818-24.

.

## 9. LISTA SKRAĆENICA

NSCLC	<i>engl.</i> Non-Small Cell Lung Cancer (nemikrocelularni karcinom pluća)
PFS	<i>engl.</i> Progression Free Survival (period bez progresije bolesti)
DFS	<i>engl.</i> Disease Free Survival (period bez bolesti)
OS	<i>engl.</i> Overall Survival (ukupno preživljavanje)
GF	<i>engl.</i> Growth Factors (faktori rasta)
GFR	<i>engl.</i> Growth Factor Receptors (receptor faktora rasta)
EGFR	<i>engl.</i> Epidermal Growth Factor Receptor (receptor epidermalnog faktora rasta)
HER	<i>engl.</i> Human Epidermal Receptor (humani epidermalni receptor)
KRAS	<i>engl.</i> Kristen Rat Sarcoma (dominantni virusni onkolagen)
ALK	<i>engl.</i> Anaplastic Lymphoma Kinase (anaplastična limfom kinaza)
TK	<i>engl.</i> Tyrosine Kinase (tirozin kinaza)
TKI	<i>engl.</i> Tyrosine Kinase Inhibitors (inhibitori tirozin kinaze)
VEGF	<i>engl.</i> Vascular Endothelial Growth Factor (vaskularni endotelijalni faktor rasta)
VEGFR	<i>engl.</i> Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (receptor endotelijalnog faktora rasta)
SCLC	<i>engl.</i> Small Cell Lung Cancer (mikrocelularni karcinom pluća)
IASLC	<i>engl.</i> International Association for The Study of Lung Cancer (Internacionalno Udruženja za ispitivanje plućnog karcinoma)
ATS	<i>engl.</i> American Thoracic Society (Američko Torakalno Udruženja)
ERS	<i>engl.</i> European Respiratory Society (Evropsko Respiratorno Udruženje)
WHO	<i>engl.</i> World Health Organization (Svjetska Zdravstvena Organizacija)
IAC	<i>engl.</i> Invasive Lung Adenocarcinoma (invazivni adenokarcinom pluća)
BAC	<i>engl.</i> Adenocarcinoma Bronchoalveolare (bronchoalveolarni adenokarcinom)

AIS	<i>engl.</i> Adenocarcinoma in situ (adenokarcinom u mjestu)
AAH	<i>engl.</i> Atypical Adenomatous Hyperplasia (atipična adenomatozna hiperplazija)
MIA	<i>engl.</i> Minimalne Invasive Adenokarcinoma (minimalno invazivni adenokarcinom)
LVI	<i>engl.</i> Lymphovascular Invasion (limfovaskularna invazija)
AJCC	<i>franc.</i> American Joint Committee on Cancer (Američko Onkološko Udruženje)
TNM	<i>engl.</i> Tumor-Nodus-Metastases (tumor-čvor-metastaza; skraćenica za stejdžing)
cN	<i>engl.</i> clinical Lymph Node (limfno čvor; klinički stejdžing)
pN	<i>engl.</i> pathological Lymph Node (limfnii čvor; patološki stejdžing)
PLI	<i>engl.</i> Pleural Invasion (pleuralna invazija)
CCI	<i>engl.</i> Charlson Comorbidity Index (Karlsonov index komorbiditeta)
STAS	<i>engl.</i> Spread Through Air Spaces (intraalveolarno širenje tumora)

## **10. PRILOZI**

### **Prilog broj 1.**

**KLINIČKI CENTAR UNIVERZITET U SARAJEVU  
-KLINIKA ZA TORAKALNU HIRURGIJU-**

### **INFORMIRANI PRISTANAK**

Ja \_\_\_\_\_  
(ime i prezime - štampano) \_\_\_\_\_ (rođen)  
  
\_\_\_\_\_  
(adresa i broj telefona)

dobrovoljno pristajem sudjelovati u ispitivanju koje se planira provoditi u okviru projekta doktorske disertacije Mr.sci. dr Kemala Grbića pod naslovom:

***“Postresekcionni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća ”.***

Autor me je usmeno i pismeno upoznao sa planom i svrhom ispitivanja. Upoznat sam sa medicinskim i znanstvenim značenjem ispitivanja. Od navedenog ispitivanja ne očekujem nikakvu materijalnu korist niti odštetu.

Ispitanik će detaljno biti upoznat sa planom i hronologijom napred navedenog rada, te će mu biti objašnjeno da tokom njegovog medicinskog tretmana niti jedna medicinska procedura neće biti uskraćena, niti će se odstupati od standardnog protokonola dijagnosticiranja, liječenja i praćenja. Tokom navedenog istraživanja će se koristiti samo medicinska dokumentacija ispitanika, a njegov kontakt sa ispitivačem biti prema planiranom protokolu, kao i da će se ispitivač „više interesirati“ za ispitanika. Ispitaniku će biti bježnjeno da neće imati nikakve medicinske koristi učestvujući u istraživanju, nego da će na osnovu rezultata i zaključaka benefit imati osobe oboljele od bolesti kao i on.

Zadovoljan sam odgovorima na pitanja koja sam postavio voditelju ispitivanja u vezi sa planom ispitivanja i njegovim izvođenjem. Rečeno mi je da svoj pristanak mogu povući ako to budem smatrao potrebnim.

Pročitao/la sam gornji tekst i potpuno razumio/la uvjete sudjelovanja u studiji te **dobrovoljno** odlučujem sudjelovati u istraživanju uz puno poštivanje plana ispitivanja.

Saglasan sam informirati ljekara o svim dosadašnjim bolestima i lijekovima koje uzimam ili sam uzimao, navikama, te o eventualnim dosadašnjim meni znanim alergijskim reakcijama. Ovim potvrđujem i istinitost svih podataka koji se od mene budu tražili.

Ovime sam saglasan da moja medicinska dokumentacija bude dostupna Etičkom odboru koji treba odobriti ovo istraživanje.

Potpisujući ovu saglasnost ja se nisam odrekao-la bilo kojeg zakonskog prava koje mi pripada kao sudioniku ovakvog istraživanja.

**Potpis ispitanika:**

---

Datum potpisivanja: \_\_\_\_\_

Potpuno sam objasnio ispitaniku prirodu i zahtjeve opisanog ispitivanja.

**Ime i prezime istraživača (štampano):**

---

**Potpis voditelja ispitivanja** \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## **Prilog broj 2. Tablica osnovnog i prilagođenog indexa komorbiditeta po Charlsonu**

Uz osnovnu dijagnozu pacijenta, uzet je u obzir broj i težina pratećih bolesti. Komorbiditet je određen uz pomoć osnovnog Indeksa komorbiditeta prema Charlsonu, a koji služi za procjenu relativnog rizika za tok osnovne bolesti i preživljavanje.

Broj bodova ovisi o težini bolesti, a može iznositi 1, 2, 3 ili 6 bodova (tablica 1.) Zavisno o dijagnosticiranoj dodatnoj bolesti svakom pacijentu dodijeljen je određeni broj bodova čijim je zbrajanjem dobiven Charlsonov zbir (npr. peptički ulkus [1] + infarkt miokarda [1] = Charlsonov zbir [2]). Taj zbir je razvrstan u četiri grupe rizika poznate kao Charlsonov indeks : **0 bodova (nema rizika), 1-2 boda (nizak rizik), 3-4 boda (umjeren rizik) i  $\geq 5$  bodova (visok rizik)**. Postoji razlika između zbira komorbiditeta i komorbiditetnog indexa.

**Tablica 1. Osnovni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu**

<b>1 bod</b>	Infarkt miokarda, kongestivno srčano zatajenje, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, demencija, kronična plućna bolest, bolest vezivnog tkiva, ulkus, blago oboljenje jetre (uključuje kronični hepatitis), dijabetes bez oštećenja organa.
<b>2 boda</b>	Hemiplegija, umjereno ili teško oboljenje bubrega, dijabetes s komplikacijama, tumor bez metastaza, leukemija, limfom
<b>3 boda</b>	Umjereno ili teško oboljenje jetre
<b>6 bodova</b>	AIDS, metastazirani tumor

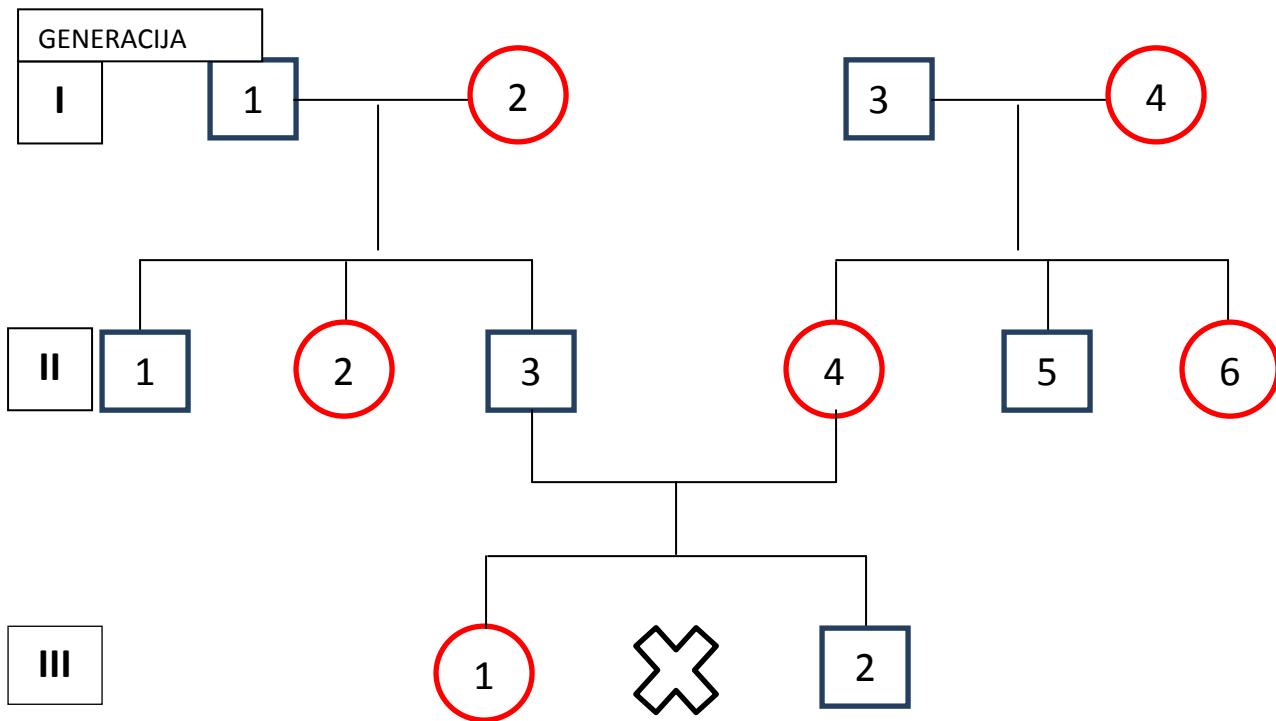
Prilagođeni Indeks komorbiditeta (tablica 2.) u obzir uzima i dob bolesnika, pa se tako za svaku desetljeće iznad 50. godine dodaje po jedan bod. Ukupna vrijednost Charlsonovog indeksa dobije se zbrajanjem osnovnog i prilagođenog indeksa, a što je ta vrijednost veća, veći je i prognostički rizik.

**Tablica 2. Prilagođeni Indeks komorbiditeta prema Charlsonu**

<b>50-59 god.</b>	+1
<b>60-69 god.</b>	+2
<b>70-79 god.</b>	+3
<b>80-89 god.</b>	+4

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol, 1994, 47, 1245-51.

### Prilog broj 3. Šema vertikalnog i horizontalnog rodoslova



✗ -bolesnik bilo kojeg pola

I1 – djed (očev otac)

I2 – baka (očeva majka)

I3 – djed (majčin otac)

I4 – baka (majčina mama)

II1 – stric (očev brat)

II2 – tetka (očeva sestra)

II3 – otac

II4 – majka

II5 – ujak (majčin brat)

II6 – tetka (majčina sestra)

III1 – bolesnikova sestra

III2 – bolesnikov brat

Peter D. Turnpenny, Sian Ellard. EMERY'S ELEMENTS OF MEDICAL GENETICS, Elsevier  
curchill livingstone. 2012: 109-113.

## **11. IZJAVE**

### **Izjava broj 1**

#### **IZJAVA O AUTORSTVU**

**Izjavljujem**

**da je doktorska disertacija**

**„Postresekcioni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća „**

**Engl. “Postresection histological status as a prognostic factor of relapse disease in invasive lung adenocarcinoma”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, 2020. godine

Potpis doktoranta

Gebrić Kaval

## Izjava broj 2

### **Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

**„Postresekcioni histološki status kao prognostički faktor relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća „**

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

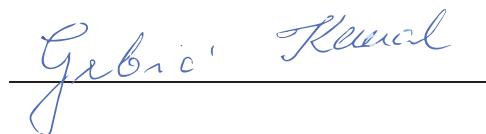
Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

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

U Banjoj Luci, 2020. godine

Potpis doktoranta



---

### Izjava broj 3

#### **Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije**

Ime i prezime autora: Kemal Grbić

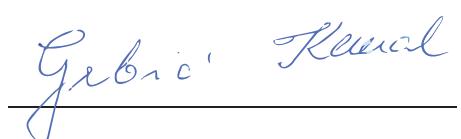
Naslov rada: „Postresekcionni histološki status kao prognostički faktor  
relapsa bolesti kod invazivnog adenokarcinoma pluća“

Mentori:  
Prof.dr Bakir Mehicić  
Prof. dr Slavko Grbić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

Potpis doktoranta

U Banjoj Luci, 2020. godine





## BIOGRAFIJA AUTORA

Kemal Grbić je rođen 03.07.1968. godine u Sanskom Mostu, gdje je završio osnovno obrazovanje.

Godine 1987. završio Srednju medicinsku školu u Banjoj Luci, te u periodu od 1988–1992 je student Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Diplomirao 03. marta 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu. Od 1999. do 2003. godine zaposlen kao ljekar opšte prakse u Domu zdravlja u Sanskom Mostu.

Specijalistički staž iz opšte hirurgije od 2003. do 2007. proveo u Kantonalnoj bolnici u Bihaću i Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu. Specijalistički ispit položio 23.04.2007. godine i od tada zaposlen u Opštoj bolnici u Sanskom Mostu u statusu specijaliste opšte hirurgije i rukovodioca ustanove.

Postdiplomski studij na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci završio 2010. godine, gdje je i magistriao 01. marta 2013. na temu iz hirurške naučne oblasti pod naslovom „Učestalost N1 i N2 metastaza u zavisnosti od lokalizacije, vrste, veličine i stepena diferenciranosti nemikrocelularnog karcinoma pluća“.

Od 2010. godine zaposlen na Klinici za torakalnu hirurgiju Univerzitetsko kliničkog centra u Sarajevu u statusu ljekara specijaliste opšte hirurgije. Trenutno je na subspecijalističkom stažu iz grudne hirurgije.

Godine 2018. dobio počasno zvanje primarijus. Autor je i koautor više naučnih i stručnih radova objavljenih u domaćim i internacionalnim časopismima, te prezentovanih na međunarodnim i domaćim kongresima i skupovima. Član je više stručnih asocijacija i udruženja. Govori engleski, njemački i ruski jezik. Oženjen, otac dvoje djece.

Banja Luka, 2020. godine

Kemal Grbić