

# Karcinom pluća u bioptičkom materijalu u KBC-u Split od 2012. - 2016. godine : analiza preživljenja

---

Jukica, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:401440>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-09**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Jukica**

**KARCINOM PLUĆA U BIOPTIČKOM MATERIJALU U KBC SPLIT OD 2012. DO  
2016. GODINE - ANALIZA PREŽIVLJENJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Merica Glavina Durdov, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Jukica**

**KARCINOM PLUĆA U BIOPTIČKOM MATERIJALU U KBC SPLIT OD 2012. DO  
2016. GODINE - ANALIZA PREŽIVLJENJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Merica Glavina Durdov, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Građa i razvoj pluća.....   | 2  |
| 1.2. Klasifikacija tumora pluća prema SZO .....                                | 3  |
| 1.3. Karcinom pluća.....   | 5  |
| 1.3.1. Epidemiologija.....   | 5  |
| 1.3.2. Etiologija.....   | 5  |
| 1.3.3. Tipovi karcinoma pluća .....  | 6  |
| 1.3.3.1. Adenokarcinom .....   | 6  |
| 1.3.3.2. Karcinom pločastih stanica .....                                      | 8  |
| 1.3.3.3. Neuroendokrini karcinomi .....  | 9  |
| 1.3.3.4. Karcinom velikih stanica.....   | 12 |
| 1.3.3.5. Ostali tipovi karcinoma .....   | 12 |
| 1.4. Klinička slika karcinoma pluća .....                                      | 13 |
| 1.5. Dijagnostika karcinoma pluća .....  | 15 |
| 1.6. Patohistološka i molekularna dijagnostika karcinoma pluća.....            | 17 |
| 1.7. TNM klasifikacija karcinoma pluća .....                                   | 21 |
| 1.8. Liječenje karcinoma pluća.....  | 24 |
| 1.8.1. Liječenje karcinoma nemalih stanica.....                                | 24 |
| 1.8.2. Liječenje karcinoma malih stanica.....                                  | 25 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 26 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....   | 28 |
| 3.1. Ispitanici .....  | 29 |
| 3.2. Metode.....   | 29 |
| 3.2.1. Statistička analiza.....  | 30 |
| 4. REZULTATI.....  | 31 |
| 4.1. Analiza incidencije karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji..... | 34 |
| 4.2. Analiza ishoda bolesti.....   | 36 |
| 4.3. Prikaz istraživanih varijabli s obzirom na spol.....                      | 37 |
| 4.4. Prikaz istraživanih varijabli s obzirom na tip karcinoma .....            | 39 |
| 4.5. Analiza preživljenja.....   | 40 |
| 4.5.1. Kaplan -Meier (Log Rank).....   | 41 |
| 4.5.2. Univarijatna Coxova analiza.....  | 44 |

|  |    |
|--|----|
| 4.5.3. Multivarijatna Coxova analiza ..... | 46 |
| 5. RASPRAVA.....                           | 47 |
| 6. ZAKLJUČCI.....                          | 51 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....          | 53 |
| 8. SAŽETAK.....                            | 61 |
| 9. SUMMARY .....                           | 63 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                        | 65 |

*Zahvaljujem se mentorici prof. prim. dr. sc. Merici Glavini Durdov na pomoći i posvećenom vremenu oko pisanja diplomskog rada te strpljenju i znanju koje mi je pružila.*

*Zahvaljujem se dipl. ing. Vesni Čapkun koja mi je uvijek nesebično pomagala kada je bilo potrebno.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci sve ovo vrijeme školovanja. Hvala svim mojim prijateljima i kolegama.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Građa i razvoj pluća

Pluća su parenhimni parni organ smješten u prsištu. Koničnog su oblika, s bazom na ošitu i apeksom koji se projicira iznad prvog rebra. Prednja strana pluća (lat. *facies costalis*) priliježe na unutarnju stranu prsišta, a medijalna (lat. *facies mediastinalis*) omeđuje sredoprsje s lateralne strane i tu se nalaze plućna vrata (lat. *hilus pulmonis*). Hilus sadržava bronh, grane plućnih arterija i vena, bronhalne arterije i vene te plućne limfne žile i živce. Bronhi, krvne žile i živci koje u hilusu ulaze ili izlaze iz pluća sačinjavaju plućni korijen (lat. *radix pulmonis*). Desno pluće je kraće jer je ošit s te strane zbog jetre više postavljen, a lijevo pluće uže jer ga srce s perikardom više komprimira. Lijevo pluće ima dva režnja, a desno tri zbog čega je veće i teže. Čitavu površinu pluća, osim malog dijela na medijalnoj strani, ovija tanka poplućnica (lat. *pleura visceralis*) koja u području plućnog korijena prelazi u porebriču (lat. *pleura parietalis*). Krvna opskrba pluća je dvostruka - hranidbeni opticaj je preko bronhalnih arterija, a funkcionalni preko ogranaka plućnog debla. Površinska i dubinska mreža limfnih žila međusobno komuniciraju (1).

Dišni sustav pluća podijeljen je na provodni dio sastavljen od bronha i završnih bronhiola i respiracijski dio sastavljen od respiracijskih bronhiola, alveolarnih hodnika i alveola (2). Histološki je bronh građen od sluznice, podsluznice, mišićnog sloja, hrskavice i adventicije, a bronhiol od sluznice, podsluznice i mišićnog sloja. Provodni dio dišnog sustava pluća obložen je respiracijskim epitelom - višerednim cilindričnim epitelom sastavljenim od cilindričnih trepetljikavih stanica, vrčastih stanica, bazalnih i neuroendokrinih stanica. U respiracijskom dijelu dišnog sustava, prvenstveno u alveolama, odvija se izmjena plinova između udahnutog zraka i krvi. Inter-alveolarna septa građena su od veziva u kojem je krvna kapilara, a obložena su tankim pneumocitima tipa I i kubičnim pneumocitima tipa II. Difuzija plinova odvija se između endotela i pneumocita tipa I, a pneumociti tipa II luče surfaktant (3).

Dišni sustav nastaje u četvrtom tjednu embrionalnog razvoja kao dišni pupoljak na ventralnoj strani prednjeg crijeva. Prednje crijevo je endodermalnog podrijetla, pa tako i epitel grkljana, dušnika, bronha i plućnih alveola koji od njega potječu. Hrskavični, mišićni i vezivni djelovi stjenke, poplućnica i porebrica potječu od mezoderma (4).

Embriološko sazrijevanje pluća klasično se dijeli na četiri faze (4):



- Pseudoglandularna faza je od petog do 16. tjedna kad se odvija grananje dišnih puteva sve do završnih bronhiola.
- Kanalikularna faza je od 16. do 26. tjedna, kad se završni bronhiol dijeli na dva ili više respiracijska bronhiola, a oni granaju u 3 do 6 alveolarnih hodnika.
- Sakularna faza je od 26. tjedna do rođenja i u to vrijeme nastaju završne vrećice (primitivne alveole) koje dolaze u kontakt s kapilarama.
- Alveolarna faza je od osmog mjeseca starosti do djetinjstva i obuhvaća povećanje broja respiracijskih bronhiola i alveola.

## **1.2. Klasifikacija tumora pluća prema SZO**

Prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2015. godine, tumori pluća se dijele u pet skupina: epitelni tumori, mezenhimalni tumori, limfohistiocitni tumori, tumori ektopičnih organa te metastatski tumori (5). U tablici su prikazani epitelni tumori pluća (Tablica 1).

**Tablica 1.** Klasifikacija epitelnih tumora pluća (modificirano prema SZO, 2015. godina) (5)

| <b>EPITELNI TUMORI PLUĆA</b>  |  |
|---|--|
| <b>Adenokarcinom</b>  | <b>Ostali i neklasificirani tumori</b> |
| Lepidički tip   | Karcinom nalik limfoepiteliomu         |
| Acinarni tip  | NUT karcinom                           |
| Papilarni tip   | <b>Tumor tipa žlijezda slinovnica</b>  |
| Mikropapilarni tip  | Mukoepidermoidni karcinom              |
| Solidni tip   | Adenoid cistični karcinom              |
| Mješani tip   | Epitelno- mioepitelni karcinom         |
| <b>Minimalno invazivni adenokarcinom</b>                            | Pleomorfni adenom                      |
| <b>Preinvazivne lezije adenokarcinoma</b>                           | <b>Papilomi</b>                        |
| Atipična adenomatoidna hiperplazija<br>Adenokarcinom <i>in situ</i> | Papilom pločastih stanica              |
| <b>Karcinom pločastih stanica</b>                                   | Žlijezdani papilom                     |
| <b>Preinvazivne lezije karcinoma pločastih stanica</b>              | <b>Adenomi</b>                         |
| Pločasti karcinom <i>in situ</i>                                    | Sklerozirajući pneumocitom             |
| <b>Neuroendokrini tumori</b>  | Alveolarni adenom                      |
| Karcinom malih stanica  | Papilarni adenom                       |
| Neuroendokrini karcinom velikih stanica                             | Mucinozni cistadenom                   |
| Tipični karcinoid   |  |
| Atipični karcinoid  |  |
| <b>Karcinom velikih stanica</b>                                     | <b>Karcinom vretenastih stanica</b>    |
| <b>Adenoskvamozni karcinom</b>                                      | <b>Karcinosarkom</b>                   |
| <b>Pleomorfni karcinom</b>  | <b>Pulmonarni blastom</b>              |

## **1.3. Karcinom pluća**

### **1.3.1. Epidemiologija**

U svijetu je danas karcinom pluća najčešće dijagnosticiran zloćudni tumor, na kojeg godišnje otpada 13% novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti. U muškaraca je prvi po učestalosti (16,8% od ukupnog broja), a u žena treći (8,8% od ukupnog broja), odmah iza karcinoma dojke i debelog crijeva. Stopa incidencije primarnog karcinoma pluća u 2012. godini u svijetu je 23,1/100 000 stanovnika (muškarci 34,2/100 000 stanovnika, žene 13,6/100 000 stanovnika). Osim toga karcinom pluća je vodeći uzrok smrtnosti od zloćudnih bolesti (19,4% od ukupnog broja) (6).

Postoji znatna geografska varijacija stopa incidencije s obzirom na spol. Regije s najvišom incidencijom i smrtnošću za muškarce su istočna Europa, Sjeverna Amerika, Australija, Novi Zeland i Južna Amerika, a za žene Sjeverna Amerika i Zapadna Europa (7).

U Hrvatskoj je incidencija karcinoma pluća slična kao u ostatku svijeta. Karcinom pluća zauzima prvo mjesto po učestalosti u muškaraca (18% od ukupnog broja) i treće mjesto u žena (8% od ukupnog broja), odmah iza karcinoma dojke i debelog crijeva (8). Državni registar za rak, osnovan 1959. godine pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, prati incidenciju i mortalitet od zloćudnih bolesti (9). Prema izvještaju za 2015. godinu, u Hrvatskoj je bilo 2998 novodijagnosticiranih bolesnika s karcinomom pluća, 2187 (72,3%) muškaraca i 811 (27,3%) žena (8).

### **1.3.2. Etiologija**

Brojna istraživanja pokazala su da je pušenje glavni uzrok nastanka karcinoma pluća. U globalnoj perspektivi trend povećanja konzumacije duhana praćen je povećanjem mortaliteta od karcinoma pluća, pogotovo u zemljama u razvoju. U razvijenim zemljama, primjerice SAD-u gdje se epidemija pušenja javila početkom 20. stoljeća i dosegla vrhunac sredinom stoljeća, zaustavljen je trend rasta incidencije karcinoma pluća u muškaraca (10). Procjenjuje se da pušenje cigareta u muškaraca uzrokuje 90% svih slučajeva, a u žena 70-80% (11). Dokazana je povezanost između nastanka karcinoma i broja popušanih cigareta i, još značajnije, duljine pušačkog staža pa tako pušači koji su ranije počeli pušiti imaju veći rizik

kasnije u životu. Osim cigareta, dokazana je štetnost pušenja cigara i lule. Pušenje povećava rizik za nastanak svih tipova plućnog karcinoma, najviše karcinoma pločastih stanica i karcinoma malih stanica, a potom adenokarcinoma. Nije zanemariv učinak pasivnog pušenja na ljude, jer nepušači izloženi pasivnom udisanju duhanskog dima imaju 20-25% veći rizik za nastanak karcinoma od obične populacije (7). Prestanak pušenja je važan zaštitni čimbenik pa se rizik od raka pluća značajno smanjuje 5 godina nakon prestanka pušenja (12), najprije za karcinom pločastih stanica, a potom karcinom malih stanica i adenokarcinom (7).

U ljudi nižeg socio-ekonomskog statusa i obrazovanja veća je učestalost karcinoma pluća jer imaju češću naviku pušenja i više su izloženi ostalim čimbenicima rizika. Učestalost karcinoma pluća je veća u urbanim sredinama, vjerojatno zbog onečišćenja zraka (12).

Profesionalna izloženost tvarima kao što su azbest, silicijev dioksid, radon i teški metali ima važnu ulogu u etiologiji karcinoma pluća. Varenje i bojenje povezani su s povećanim rizikom za nastanak karcinoma pluća (7).

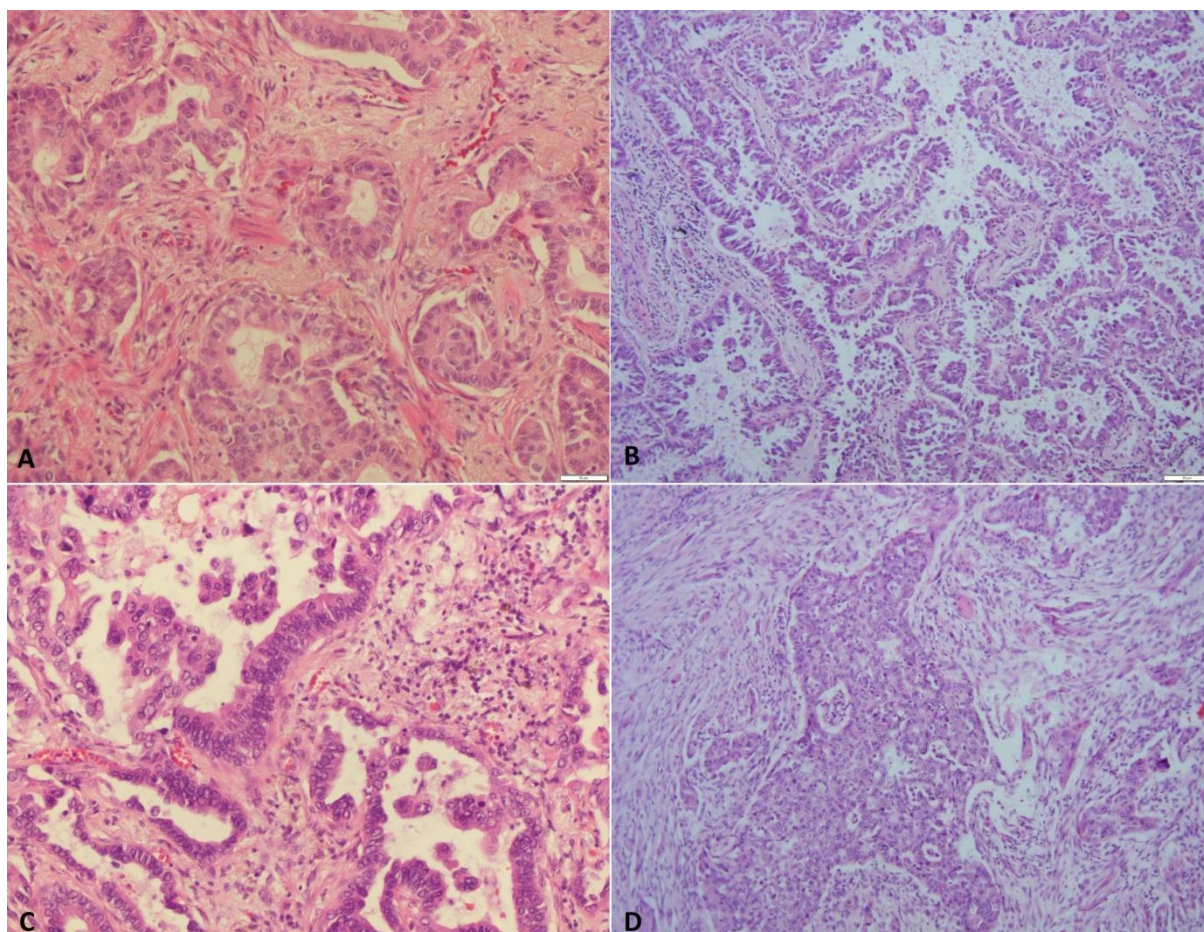
### **1.3.3. Tipovi karcinoma pluća**

Karcinom pluća se zbog razlika u kliničkoj prezentaciji, prognozi i terapijskom pristupu dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer - SCLC*) i karcinom pluća nemalih stanica (engl. *non small cell lung cancer - NSCLC*), u koji spadaju adenokarcinom, karcinom pločastih stanica i karcinom velikih stanica (12).

Prema svjetskim podacima o incidenciji, na karcinom malih stanica otpada 20% slučajeva, na karcinom velikih stanica i ostale tipove karcinoma 9%, a na karcinom pločastih stanica i adenokarcinom 70%. Učestalost varira po spolu pa je karcinom pločastih stanica zastupljen u 44% muškaraca i 25% žena, a adenokarcinom u 28% muškaraca i 42% žena (7).

#### **1.3.3.1. Adenokarcinom**

Adenokarcinom je danas najčešći tip karcinoma pluća, s udjelom od 40% od ukupnog broja. Incidencija je veća u žena, mlađih osoba i nepušača. Adenokarcinomi su češće lokalizirani periferno, ali mogu biti hilarni. To su spororastući tumori koji formiraju manje mase od ostalih tipova, ali imaju sklonost ranijem metastaziranju. Prema histološkoj slici mogu se prezentirati kao lepidični, acinarni, papilarni, mikropapilarni i solidni podtip, a najčešće su miješani (3,13) (Slika 1).



**Slika 1.** Podtipovi adenokarcinoma pluća; **A:** acinarni podtip, **B:** lepidični podtip, **C:** papilarni podtip, **D:** solidni podtip (HE 200x) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)

Smatra se da adenokarcinom nastaje iz stanica perifernih zračnih puteva, postupno iz atipične adenomatoidne hiperplazije (AAH), adenokarcinoma *in situ* (AIS) i minimalno invazivnog adenokarcinoma (MIA) (3).

Atipična adenomatoidna hiperplazija (AAH) je žarište epitelne proliferacije promjera do 5 mm koja se sastoji od hiperplastičnih stanica atipičnog izgleda, s hiperkromatskim jezgrama, ponekad s dvije jezgrice (3,13).

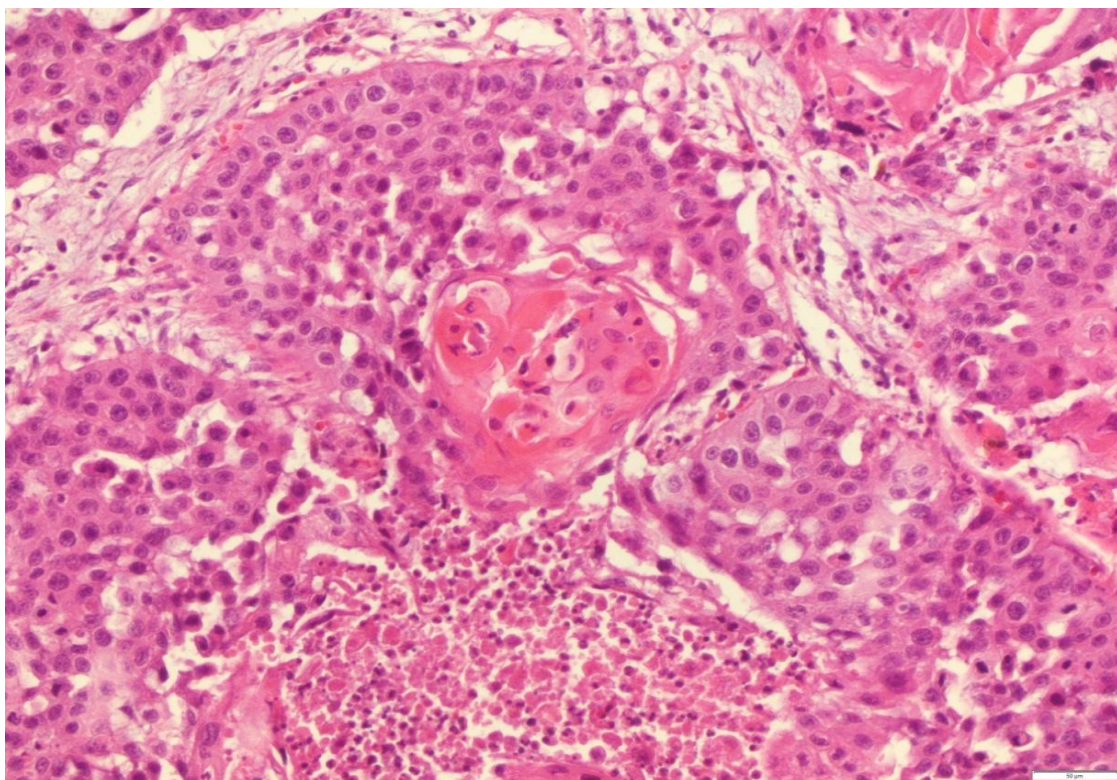
Adenokarcinom *in situ* (AIS) je adenokarcinom veličine do 3 cm koji raste uzduž očuvanih alveolarnih septa i ne pokazuje stromalnu, vaskularnu i pleuralnu invaziju. Ako se tumor operira u ovom stadiju, petogodišnje preživljenje je 100% (3,13). Minimalno invazivni

adenokarcinom (MIA) je jednake veličine kao AIS, ali pokazuje invaziju do 5 mm; ako se tumor operira u ovom stadiju, preživljenje je također 100% (3).

Mutacije tumorsupresorskih gena česte su u adenokarcinomu pa je tako *TP53* mutiran u 30-40% slučajeva, a *RB* u 5-15% (14). Onkogeni nastaju mutacijom, translokacijom i amplifikacijom protoonkogeni. *EGFR* i *ALK* mutacije su češće u oboljelih od adenokarcinoma koji su nepušači i tumor je češće lociran periferno, dok je u pušača češća *KRAS* mutacija i centralno smješten adenokarcinom (15). U kancerogenezi u pušača je, prema modelu anatomskog odjeljka, regionalno specifična matična stanica u centralnom odjeljku bazalna stanica bronha, a u perifernom odjeljku pneumocit tipa 2 (16,17). *EGFR* mutacija je dokazana u 10-20% adenokarcinoma u bijelaca i 45% u Azijaca i ti su bolesnici kandidati za ciljanu terapiju tirozin kinaznim inhibitorom gefitinibom (18). *KRAS* mutacija, utvrđena u 30% adenokarcinoma još nema ciljanog lijeka, a liječenje tirozin kinaznim inhibitorima za *EGFR* mutaciju nije učinkovito (19). Aktivacija *ALK* nakon translokacije i fuzije s *EML4* (*ALK-EML4*) prisutna je u 3-7% adenokarcinoma i ti bolesnici pokazuju dobar terapijski odgovor na tirozin kinazni inhibitor crizotinib, ujedno lijek izbora za bolesnike koji imaju *ROSI* translokaciju (1% adenokarcinoma pluća) (14).

### **1.3.3.2. Karcinom pločastih stanica**

Nekoć je u razvijenim zemljama karcinom pločastih stanica bio najčešći tip karcinoma pluća, ali je zadnjih desetljeća njegova incidencija smanjena u korist adenokarcinoma. Promjena incidencije pripisuje se smanjenoj stopi pušenja i kvaliteti cigaretnih filtera (20). Karcinom pločastih stanica češći je u muškaraca starije dobi i pušača. Obično je smješten centralno u glavnim bronhima, metastazira u lokalne hilarne limfne čvorove i kasnije od ostalih tipova diseminira izvan prsišta. Veliki tumori često centralno nekrotiziraju (13). Karcinogeneza započinje metaplazijom bronhalnog cilindričnog epitela u pločasti, pa displastični pločasti epitel i karcinom *in situ*, iz kojeg nastaje invazivni karcinom pločastih stanica. Histološki se nalaze nakupine atipičnih pločastih epitelnih stanica koje sadrže citoplazmatski keratin, spojene su intercelularnim mostićima i stvaraju roževinu (3) (Slika 2).



**Slika 2.** Karcinom pločastih stanica (HE, 200x). Atipične pločaste epitelne stanice stvaraju roževinu, vidi se žarište nekroze (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)

Mutacije tumorsupresorskih gena su češće u karcinomu pločastih stanica nego u adenokarcinomu: *TP53* u 50-80%, a *RB* u 5-15% slučajeva. Mutacija *EGFR* je rijetka (<1%) kao i *ALK* translokacija. *KRAS* mutacija je utvrđena u manje od 5% slučajeva, a *ROS1* translokacija se ne nalazi (14).

### 1.3.3.3. Neuroendokrini karcinomi

Neuroendokrini karcinomi su heterogena skupina tumora podrijetla neuroendokrinih stanica plućnog i bronhalnog epitela, na koje otpada 20% karcinoma pluća (21). U skupinu neuroendokrinih karcinoma ubraja se atipični karcinoid (~0,1-0,2% svih karcinoma pluća), neuroendokrini karcinom velikih stanica (~3% svih karcinoma pluća) i karcinom malih stanica (15-20% svih karcinoma pluća) (22). Uz histološki izgled, diferencijalna dijagnoza

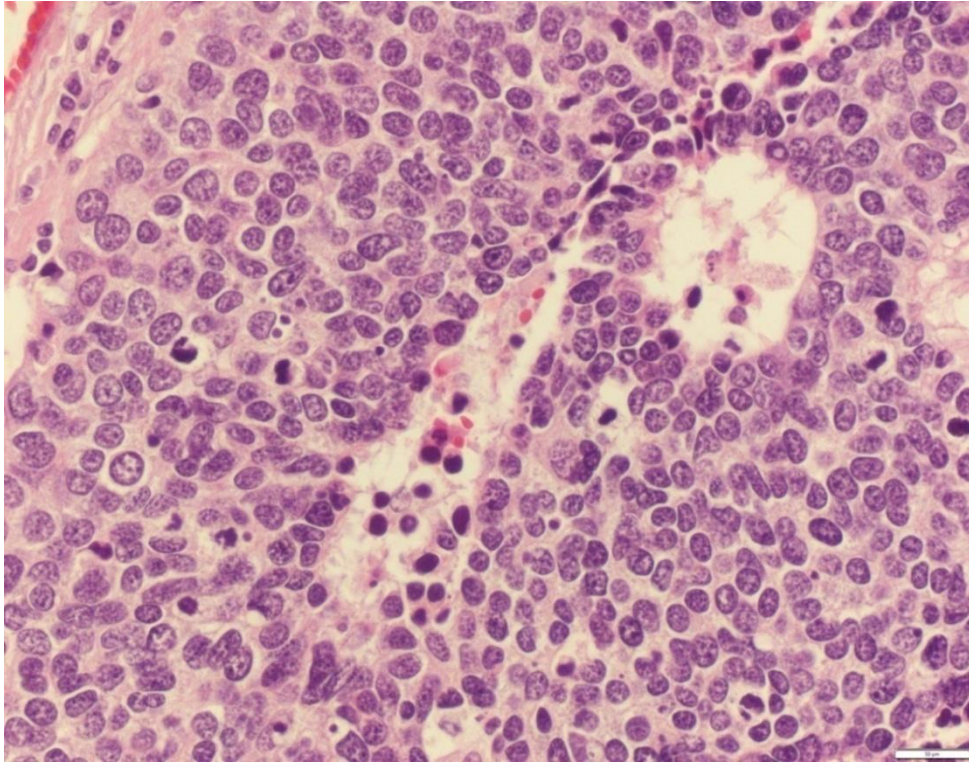
između neuroendokrinih karcinoma zasniva se na postojanju nekroze i broju mitozna na 10 vidnih polja velikog povećanja (23).

Atipični karcinoid je, za razliku od tipičnog karcinoida, agresivan tumor. Najčešće se prezentira kao velika, periferno lokalizirana tvorba. Histološki je građen od hiperkromatskih neuroendokrinih stanica koje pokazuju mitotsku aktivnost (2 do 10 mitozna na 10 vidnih polja velikog povećanja) i ima žarišta nekroze. U vrijeme dijagnoze pola bolesnika ima metastaze u limfnim čvorovima, a 20% udaljene metastaze. Prognoza je loša i petogodišnje preživljenje 40% (3).

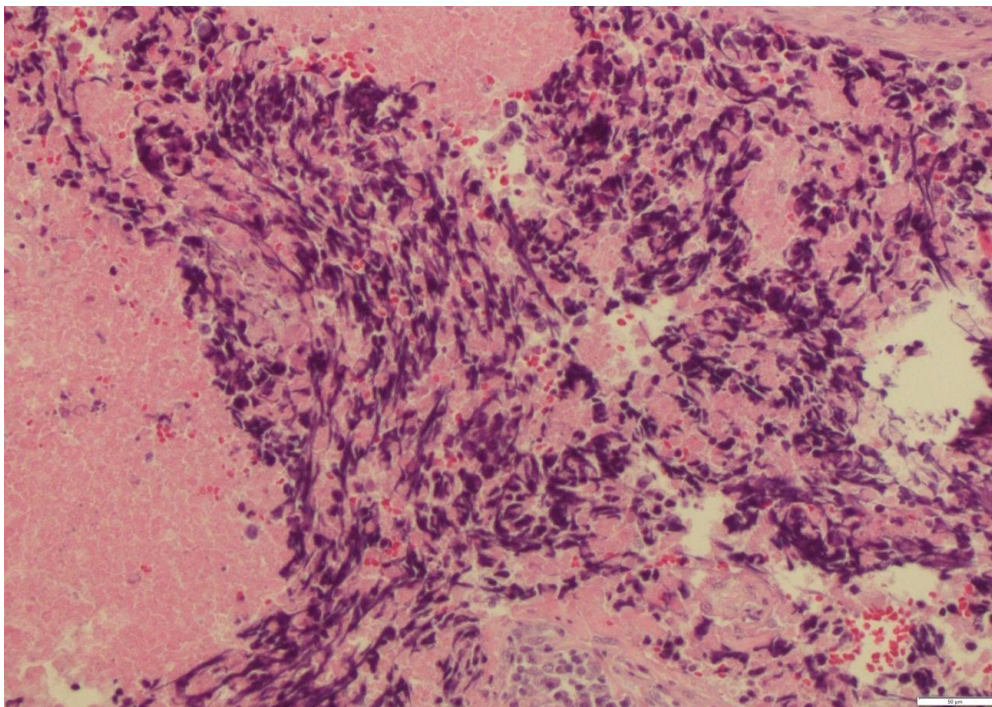
Neuroendokrini karcinom velikih stanica je slabo diferenciran i vrlo agresivan neuroendokrini karcinom (3,23). Najčešće je lokaliziran periferno, s većom incidencijom u muškaraca i pušača (24). Nalazi se više od 10 mitozna na 10 vidnih polja velikog povećanja i nekroza. Stanice mogu izgledati kao u karcinoma malih stanica, ali jezgre imaju jezgricu (Slika 3) (3,23).

Karcinom malih stanica je tumor visokog stupnja malignosti. Većina oboljelih su pušači i u času dijagnoze 60% ima udaljene metastaze. Tumor je najčešće centralno lokaliziran i izravno zahvaća hilarne limfne čvorove. Histološki je građen od srednje velikih atipičnih epitelnih stanica s oskudnom citoplazmom i hiperkromatskom jezgrom bez jezgrice. Zloćudne stanice oblikuju solidne nakupine i mogu izgledati zbijeno ("crush artifact") (3,13). Nalazi se više od 10 mitozna na 10 vidnih polja velikog povećanja i obilna nekroza (3,23) (Slika 4). U više od 90% karcinoma malih stanica nalazi se mutacija *TP53* i *RB* (14).





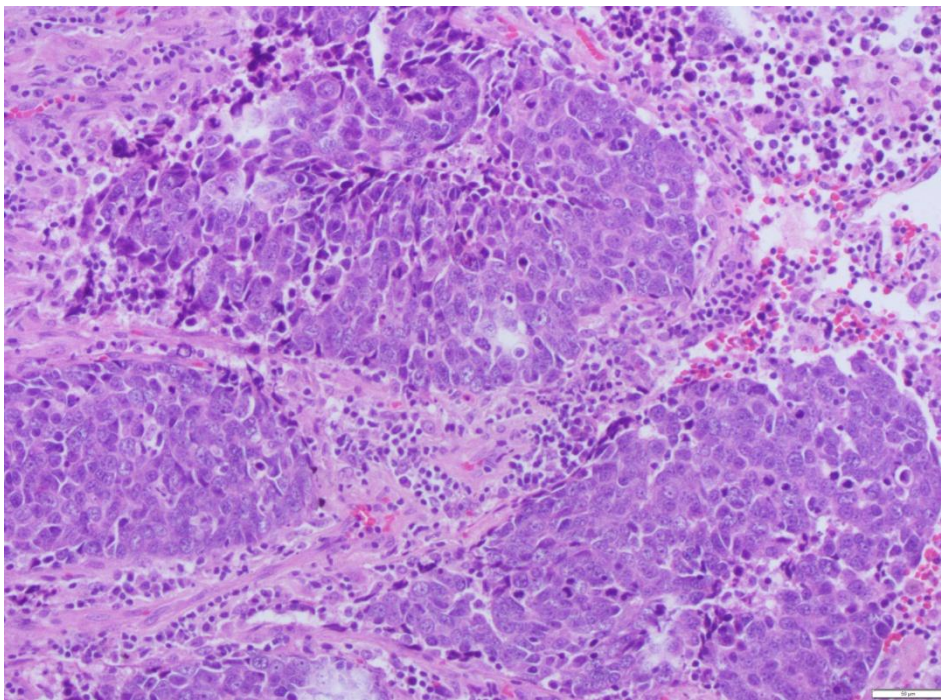
**Slika 3.** Neuroendokrini karcinom velikih stanica (HE, 400x) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)



**Slika 4.** Karcinom malih stanica (HE, 200x) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)

#### 1.3.3.4. Karcinom velikih stanica

Karcinom velikih stanica je slabo diferencirani karcinom bez jasne žljezdane, pločaste ili neuroendokrine diferencijacije, zastupljen u 8% svih karcinoma pluća (3,25). Dijagnosticira se samo na operativnom materijalu (26). Histološki je građen od tračaka i gnjezda velikih poligonalnih stanica s vezikularnom jezgrom, prominentnim jezgricama i umjerenom količinom citoplazme. Za dijagnozu karcinoma velikih stanica treba morfološki i imunohistokemijski isključiti druge tipove tumora (26) (Slika 5).



**Slika 5.** Karcinom velikih stanica (HE, 200x) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)

#### 1.3.3.5. Ostali tipovi karcinoma

Ostali tipovi karcinoma su rijetki. To su adenoskvamozni karcinom u kojem svaka od komponenti mora biti zastupljena u  $\geq 10\%$  tumora, pleomorfni karcinom, vretenastostanični karcinom, karcinom orijaških stanica i karcinosarkom (27-29). Karcinom nalik limfoepiteliomu i NUT karcinom spadaju u skupinu neklasificiranih tumora. Iz bronhalnih žlijezda nastaju mukoepidermoidni karcinom i adenoicistični karcinom (5).

#### 1.4. Klinička slika karcinoma pluća

Većina bolesnika s karcinomom pluća ima simptome u vrijeme postavljanja dijagnoze (30). Samo mali broj bolesnika (5-15%) ima dijagnozu postavljenu u asimptomatskoj fazi bolesti (31). Prvi simptom obično je kašalj (12). Simptomi karcinoma pluća dijele se na nespecifične, specifične respiracijske, intratorakalne, metastatske i paraneoplastične (31).

Nespecifični simptomi: gubitak tjelesne težine, povišena tjelesna temperatura, umor i slabost javljaju se u uznapređenoj fazi bolesti i nisu karakteristični za karcinom pluća. Specifični respiracijski simptomi obično se javljaju kad je tumor smješten centralno. To su: kašalj koji se ne može povezati s drugom bolesti, ili promjena u intenzitetu i kvaliteti kašlja u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, hemoptiza (u 57% oboljelih), upala pluća zbog zastoja sekreta, bakterijske kolonizacije i intraluminalnog rasta tumora te zaduha, napočetku samo u naporu.

Intratorakalni simptomi nastaju zbog rasta i metastaziranja tumora u prsištu. Oko 10% bolesnika pri prvom dolasku ima maligni pleuralni izljev, koji je posljedica izravnog prodora tumora u pleuru ili pleuralne metastaze. Uraštanjem tumora u gornju šuplju venu ili kompresijom izvana nastaje sindrom gornje šuplje vene (edem i cijanoza glave i vrata, nabrekle vratne vene i zaduha). Disfagija nastaje zbog kompresije jednjaka, a promuklost zbog kompresije rekurentnog laringealnog živca. Ako tumor raste u vršku pluća gdje razara rebra, torakalne kralješke i zahvaća brahijalni splet živaca, očituje se kao Pancoastov sindrom (bol u ramenu i ruci). Kad tumor zahvati simpatički lanac, razvije se Hornerov sindrom (mioza, ptoza kapka i enoftalmus).

U bolesnika s karcinomom pluća česte su hematogene i limfogene metastaze izvan prsišta, koje mogu zahvatiti sve organske sustave, a najčešće jetru, nadbubrežnu žlijezdu, središnji živčani sustav i kosti. Simptomi zbog zahvaćanja nadbubrežne žlijezde su: opća slabost, hipotenzija i pojačana pigmentacija. Bolovi u kostima uz povišenje serumskog kalcija i alkalne fosfataze upućuju na koštane metastaze. Presadnice u središnjem živčanom sustavu ima 25-40% bolesnika s karcinomom pluća, a najveću sklonost metastaziranju pokazuje karcinom malih stanica. Metastaze u mozak mogu biti asimptomatske ili se manifestiraju kao glavobolja, mučnina, vrtoglavica, hemipareza, ispad funkcije kranijalnih živaca i epileptički napadaj.

Paraneoplastički sindrom označava brojne simptome u bolesnika s malignom bolešću koji se ne mogu izravno povezati s primarnim tumorom ili metastazama (31). Pojavljuju se u 10% oboljelih od karcinoma pluća (32). Mehanizam nastanka je lučenje funkcionalnih peptida ili hormona od strane tumorskih stanica, ili neodgovarajuća reakcija imunog sustava koje napadaju normalne stanice domaćina (33). Sindromi mogu biti neurološki, endokrini, dermatološki, reumatološki, hematološki, ili pak manifestirani kao glomerulopatija ili koagulopatija (34) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Paraneoplastički sindromi karcinoma pluća (u: Kanaji N i suradnici. World J Clin Oncol. 2014;5(3):197-223) (34)

|  |   |
|--|---|
| <b>Endokrini paraneoplastički sindromi</b>                   | Hiperkalcemija, sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), Cushingov sindrom, hipoglikemija, akromegalija, ginekomastija i hipertireoidizam                                      |
| <b>Neurološki paraneoplastički sindromi</b>                  | Encefalomijelitis, encefalitis moždanog debla, subakutna cerebelarna degeneracija, opsoklonus-mioklonus, optički neuritis, retinopatija, Guillain-Barre sindrom, Lambert-Eaton mijastenički sindrom |
| <b>Dermatološki i reumatološki paraneoplastički sindromi</b> | Polimiozitis/dermatomiozitis, acanthosis nigricans, acrokeratosis paraneoplastica, kožni leukocitoklastični vaskulitis, pityriasis rubra pilaris, pemphigus herpetiformis, erythema gyratum repens  |
| <b>Hematološki paraneoplastički sindromi</b>                 | Granulocitoza, hipereozinofilija, trombocitoza, Trousseauov sindrom   |

## 1.5. Dijagnostika karcinoma pluća

Dijagnostički postupak se sastoji od dobivanja uzorka tkiva, određivanja stadija bolesti i procjene bolesnikove sposobnosti za podnošenje kirurškog zahvata, kemoterapije i radioterapije (31).

Izbor dijagnostičke metode za uzimanje uzorka ovisi o vrsti, lokalizaciji i veličini tumora. Iako je moguća citološka dijagnostika, danas se najčešće koristi bronhoskopija fleksibilnom bronhoskopom jer se tako dobije veća količina materijala potrebnog za patohistološku analizu i molekularna testiranja. Za centralno smještene lezije koristi se bronhoskopija, a za periferno smještene lezije transtorakalna iglena aspiracija vođena CT-om. Ako se ne može dobiti adekvatan uzorak, indicirana je eksplorativna torakotomija (31,35).

Nakon što se dokaže primarni karcinom, potrebno je odrediti proširenost bolesti. Dijagnostičke pretrage su CT prsnog koša i abdomena, CT mozga, ultrazvuk abdomena, scintigrafija kosti i invazivna medijastinoskopija (31).

Procjena bolesnikove sposobnosti za podnošenje terapije uključuje: dob, nutritivni status, procjenu respiratorne i kardiovaskularne funkcije te određivanje ECOG statusa (kratica od engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (Tablica 3) (36). Za procjenu respiracijske funkcije koriste se spirometrija, analiza plinova u krvi i ergospirometrija. Apsolutne kontraindikacije za operaciju su FEV1 < 1L i infarkt miokarda u posljednja tri mjeseca (31, 35).

**Tablica 3.** ECOG ljestvica općeg tjelesnog stanja bolesnika (prema: Oken M i sur. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55) (36)

| Stadij | ECOG   |
|--------|--|
| 0      | Potpuno aktivan, sposoban obavljati bez ikakvih poteškoća sve aktivnosti kojima se bavio i prije bolesti.  |
| 1      | Simptomatski, ali potpuno ambulatorni bolesnik. Ograničen je u težim fizičkim aktivnostima, ali sposoban nastaviti posao koji je sjedilački i nije pretjerano zahtjevan, kao što su lagani kućanski poslovi ili uredski posao. |
| 2      | Ambulatorni bolesnik koji je sposoban sam se brinuti za sebe, ali je nesposoban izvršavati bilo kakve radne aktivnosti. >50% vremena koje provodi budan nije ograničen za krevet ili stolac.                                   |
| 3      | Djelomično sposoban brinuti se za sebe i ograničen na krevet ili stolac >50% vremena koje provodi budan.   |
| 4      | Potpuno onemogućen, ne može se brinuti za sebe i u potpunosti ograničen na krevet ili stolac   |
| 5      | Mrtav  |

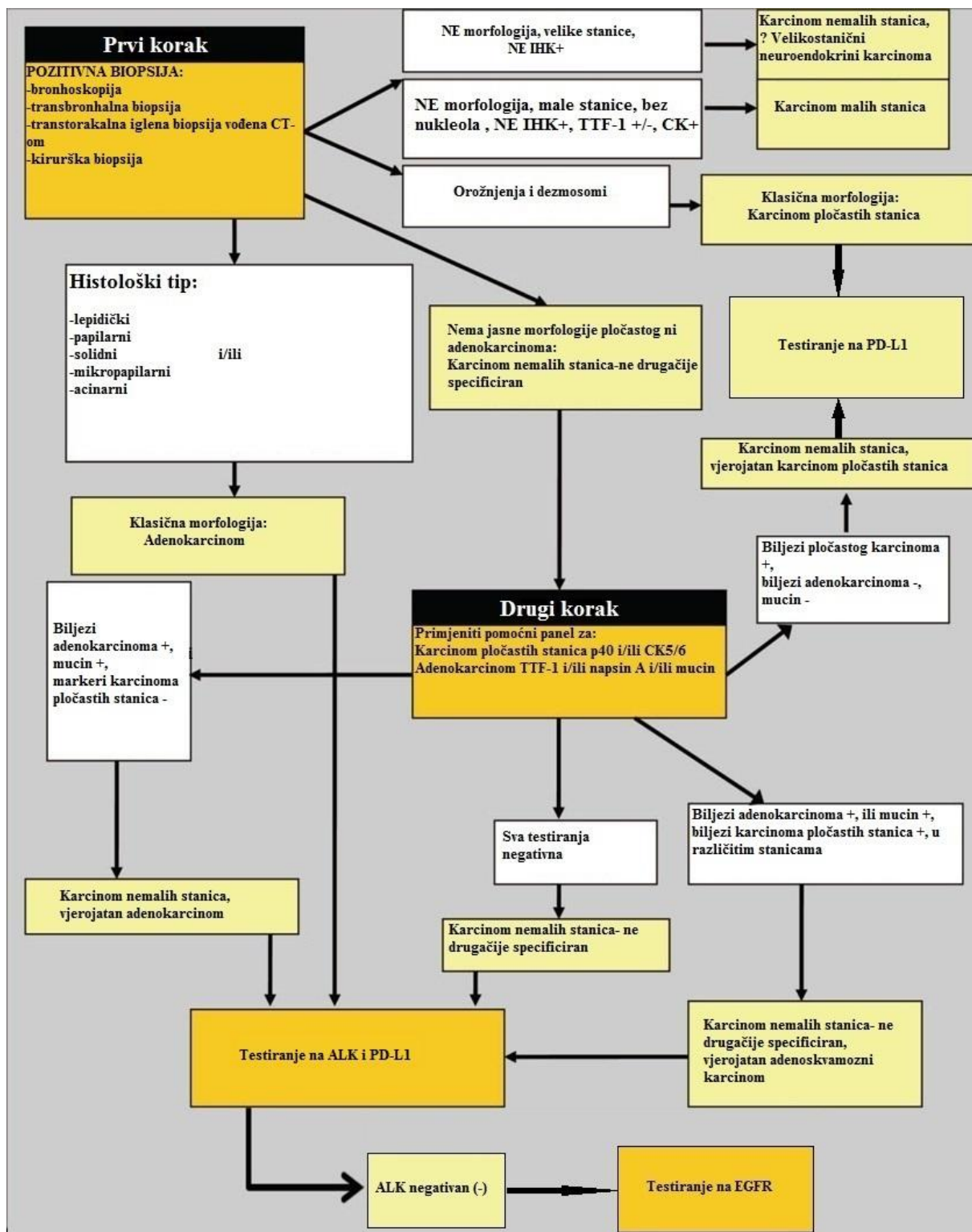
## 1.6. Patohistološka i molekularna dijagnostika karcinoma pluća

Bronhoskopija je najčešće korištena metoda za dobivanje uzorka tkiva za patohistološku dijagnostiku. Ako se uzorak tkiva ne može tako dobiti, radi se transbronhalna biopsija, transtorakalna iglena aspiracija (biopsija) vođena CT-om ili kirurška biopsija pluća.

Patohistološka dijagnoza iz male biopsije postavlja se na temelju hodograma kojim se materijal racionalno koristi za potrebne histološke i molekularne analize (Slika 6). U prvom koraku, ako je jasna morfologija adenokarcinoma ili karcinoma pločastih stanica, dijagnoza se može postaviti sa sigurnošću. Ako postoji neuroendokrini morfologija i pozitivni neuroendokrini biljezi (CD56, sinaptofizin, kromogranin), tumor se dijagnosticira kao atipični karcinoid, karcinom malih stanica odnosno karcinom nemalih stanica, vjerojatno velikostanični neuroendokrini karcinom (Slika 7, A i B) (37). Ako nema jasne morfologije adenokarcinoma ili karcinoma pločastih stanica, tumor se se dijagnosticira kao karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran (37). U drugom koraku se pomoću dodatnih metoda -imunohistokemije, histokemije i molekularne genetike pokušava odrediti tip takvog karcinoma. Ako su pozitivni biljezi adenokarcinoma (TTF-1, Napsin A) i/ili histokemijski pozitivan mucin, a negativni biljezi karcinoma pločastih stanica (p40, CK5/6), radi se o karcinomu nemalih stanica, vjerojatno adenokarcinomu (Slika 7, C i D). Ako su biljezi pločastog karcinoma pozitivni, a adenokarcinoma negativni, dijagnosticira se karcinom nemalih stanica, vjerojatno pločasti karcinom (Slika 7, E i F). Ako su biljezi za adenokarcinom i karcinom pločastih stanica jako pozitivni u različitim populacijama tumorskih stanica, tumor se dijagnosticira kao karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran, s komentarom da je vjerojatno adenoskvamozni karcinom. Ako su svi biljezi negativni, dijagnosticira se karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran (37).

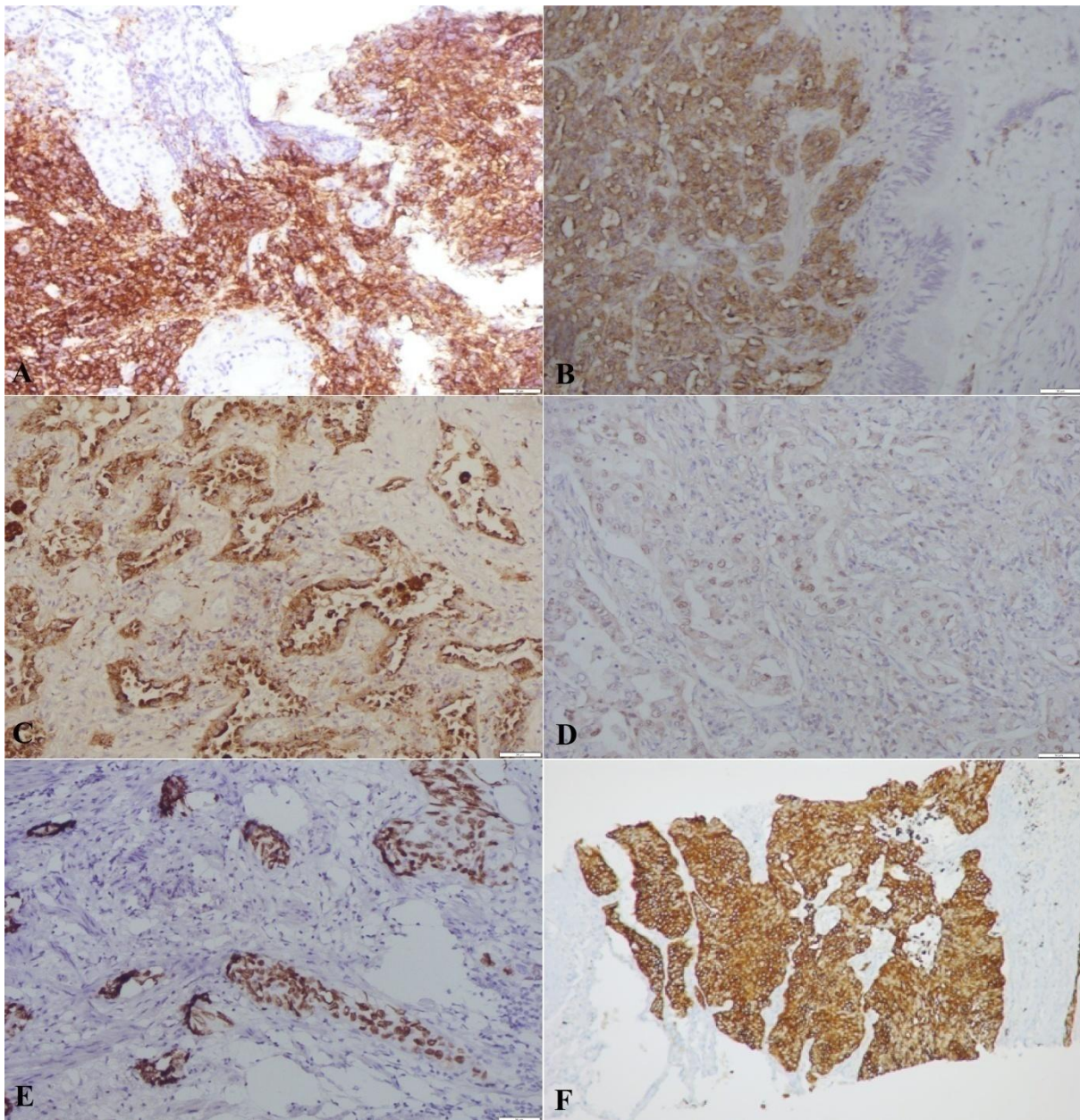
ALK i PD-L1 testiranje bi trebalo raditi za: adenokarcinom jasne morfologije, karcinom nemalih stanica vjerojatno adenokarcinom, karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran i karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran, vjerojatno adenoskvamozni karcinom (Slika 8). Ako je bojenje na ALK negativno, radi se molekularno testiranje na *EGFR*. Ako karcinom nemalih stanica-ne drugačije specificiran ima *ALK* ili *EGFR* mutaciju, vjerojatnije se radi o adenokarcinomu nego li karcinomu pločastih stanica (37-39).

Za karcinom pločastih stanica jasne morfologije i karcinom nemalih stanica vjerojatno pločasti karcinom potrebno je PD-L1 testiranje (39) (Slika 9).

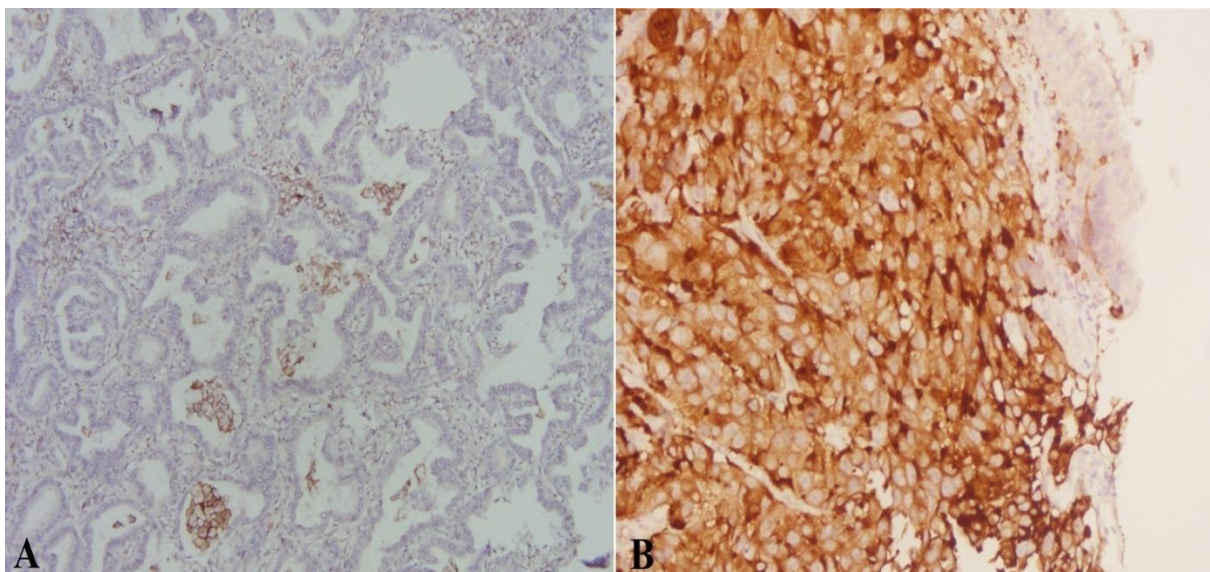


**Slika 6.** Hodogram patološke dijagnoze karcinoma pluća (NE- neuroendokrino, IHK- imunohistokemija, TTF-1: tiroidni transkripcijski faktor-1, EGFR- receptor epidermalnog faktora rasta, ALK- anaplastična limfom kinaza, PD-L1: programirane smrti-ligand 1, CK- citokeratin) (Modificirano prema: Travis WD i sur. J Thorac Oncol. 2011;6(2):244-85) (37)

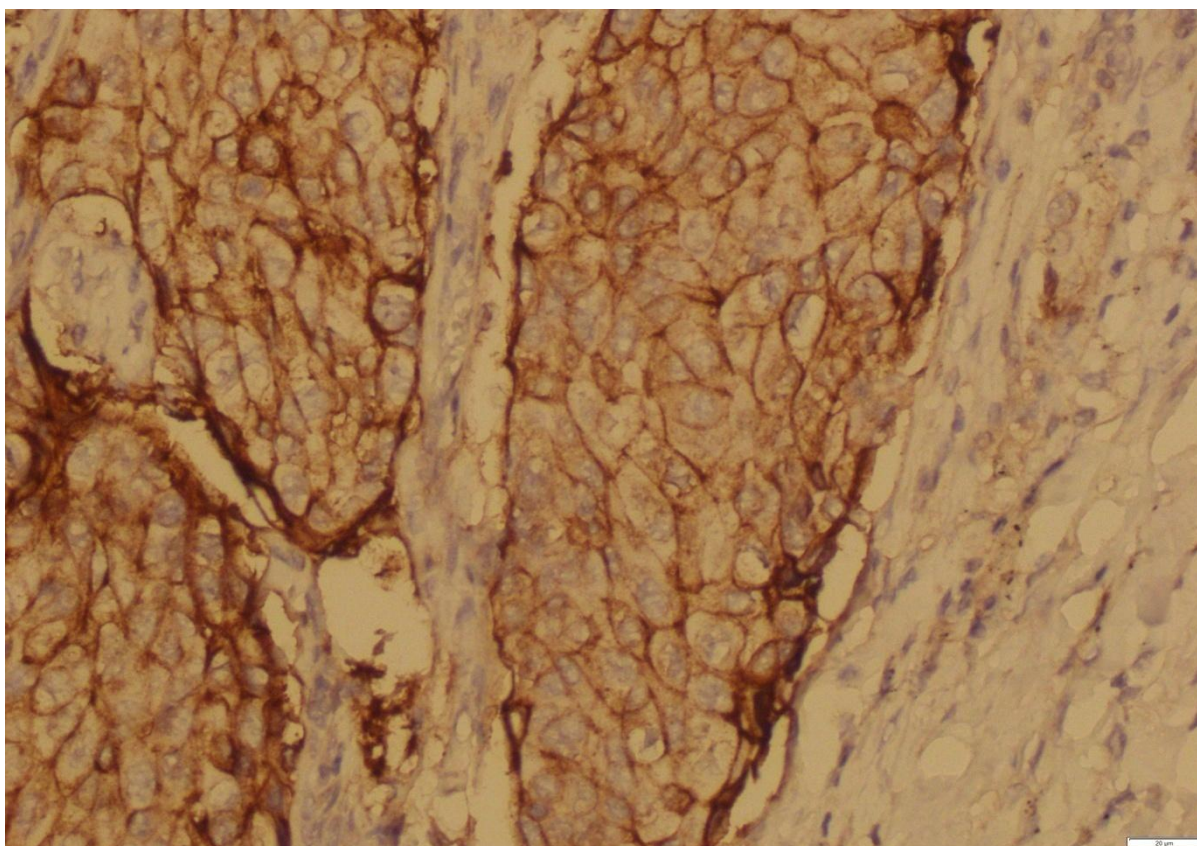




**Slika 7.** Tipični imunohistokemijski biljezi u karcinomu pluća. **A:** Pozitivnost na neuroendokrini biljeg CD56, **B:** Pozitivnost na neuroendokrini biljeg kromogranin, **C:** Napsin A u adenokarcinomu, **D:** TTF-1 u adenokarcinomu, **E:** p40 u karcinomu pločastih stanica, **F:** CK5/6 u karcinomu pločastih stanica (HRP, 200x) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)



**Slika 8.** PD-L1 i ALK testiranje adenokarcinoma pluća. **A:** Negativno PD-L1 bojanje adenokarcinoma pluća. Vide se pozitivno bojani alveolarni makrofazi (x100), **B:** Pozitivno ALK bojanje adenokarcinoma pluća (x200) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)



**Slika 9.** Pozitivno PD-L1 bojanje karcinoma pločastih stanica (100%) (x400) (izvor: Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Odjel za patologiju KBC Split)

## 1.7. TNM klasifikacija karcinoma pluća

Za određivanje stadija karcinoma pluća rabi se TNM klasifikacija koja obuhvaća veličinu tumora (T), status regionalnih limfnih čvorova (N) i postojanje udaljenih metastaza (M) (40) (Tablica 4). Za oboljele od karcinoma malih stanica češće se koristi jednostavnija podjela na dvije skupine: ograničena bolest (unutar ipsilateralnog hemitoraksa) ili proširena bolest (proširena izvan hemitoraksa, zloćudni pleuralni izljev ili udaljena metastaza) (12). Anatomska proširenost karcinoma označava stadij bolesti i bitan je čimbenik za odluku o načinu liječenja i procjeni prognoze (40). U usporedbi sa 7. izdanjem, u 8. izdanju TNM klasifikacije prošireno je vrednovanje veličine tumora i s tim u svezi povećan broj stadija bolesti (Tablica 5).

**Tablica 4.** TNM klasifikacija karcinoma pluća (40)

| <b>Primarni tumor (T)</b>            |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>TX</b>                            | Primarni tumor se ne može procijeniti ili je tumor dokazan prisutnošću zloćudnih stanica u sputumu ili bronhalnom ispirku, ali se ne može otkriti radiološkim tehnikama ni bronhoskopijom  |
| <b>T0</b>                            | Nema dokaza o postojanju tumora  |
| <b>Tis</b>                           | Karcinom <i>in situ</i>  |
| <b>T1</b>                            | Tumor ≤ 3 cm u najvećem promjeru, okružen plućima ili visceralnom pleurom, bez invazije proksimalnije od lobarnog bronha   |
| <b>T1a(mi)</b>                       | Minimalno invazivni karcinom   |
| <b>T1a</b>                           | Tumor ≤ 1 cm u najvećem promjeru   |
| <b>T1b</b>                           | Tumor > 1 cm, ali ≤ 2 cm u najvećem promjeru   |
| <b>T1c</b>                           | Tumor > 2 cm, ali ≤ 3 cm u najvećem promjeru   |
| <b>T2</b>                            | Tumor > 3 cm, ali ≤ 5 cm ili tumor s nekim od sljedećih obilježja; zahvaća glavni bronh neovisno o udaljenosti od karine, ali ne zahvaća karinu ili invadira visceralnu pleuru, ili je udružen s atelektazom ili opstruktivnom pneumonitisom koji se širi u hilarnu regiju te zahvaća dio ili cijelo pluće             |
| <b>T2a</b>                           | Tumor > 3 cm, ali ≤ 4 cm u najvećem promjeru   |
| <b>T2b</b>                           | Tumor > 4 cm, ali ≤ 5 cm u najvećem promjeru   |
| <b>T3</b>                            | Tumor > 5 cm, ali ≤ 7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u istom režnju kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: stijenku prsnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i tumore gornjeg sulkusa), frenički živac, parijetalni perikard          |
| <b>T4</b>                            | Tumor > 7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u različitom režnju ipsilateralnog pluća kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: ošit, medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, nervus laryngeus recurrens, jednjak, kralježnicu i karinu |
| <b>Regionalni limfni čvorovi (N)</b> |  |
| <b>Nx</b>                            | Nepoznato  |
| <b>N0</b>                            | Bez presadnica u regionalne limfne čvorove   |
| <b>N1</b>                            | Presadnice u ipsilateralne peribronhalne i/ili ipsilateralne hilarne limfne čvorove i intrapulmonalne čvorove, uključujući i direktnu zahvaćenost  |
| <b>N2</b>                            | Presadnice u ipsilateralne medijastinalne i/ili subkarinalne limfne čvorove  |
| <b>N3</b>                            | Presadnice u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne, ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove   |
| <b>Udaljene presadnice (M)</b>       |  |
| <b>Mx</b>                            | Nepoznato  |
| <b>M0</b>                            | Bez udaljenih presadnica   |
| <b>M1</b>                            | Prisutne udaljene presadnice   |
| <b>M1a</b>                           | Odvojeni tumorski čvorovi u kontralateralno pluće; tumor s pleuralnim ili perikardijalnim čvorovima ili maligni pleuralni ili perikardijalni izljev  |
| <b>M1b</b>                           | Jedna ekstratorakalna presadnica   |
| <b>M1c</b>                           | Multiple ekstratorakalne presadnice u jedan ili više organa  |

**Tablica 5.** Stadiji karcinoma pluća (40)

| Stadij bolesti | Primarni tumor<br>(T) | Regionalni limfni<br>čvorovi (N) | Udaljene metastaze<br>(M) |
|----------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Stadij I A1    | T1a, T1a(mi)          | N0                               | M0                        |
| Stadij I A2    | T1b                   | N0                               | M0                        |
| Stadij I A3    | T1c                   | N0                               | M0                        |
| Stadij I B     | T2a                   | N0                               | M0                        |
| Stadij II A    | T2b                   | N0                               | M0                        |
| Stadij II B    | T1a, T1b, T1c         | N1                               | M0                        |
|                | T2a                   | N1                               | M0                        |
|                | T2b                   | N1                               | M0                        |
|                | T3                    | N0                               | M0                        |
| Stadij III A   | T1, T2                | N2                               | M0                        |
|                | T3                    | N1                               | M0                        |
|                | T4                    | N0                               | M0                        |
|                | T4                    | N1                               | M0                        |
| Stadij III B   | T1a, T1b, T1c         | N3                               | M0                        |
|                | T2a, T2b              | N3                               | M0                        |
|                | T3                    | N2                               | M0                        |
|                | T4                    | N2                               | M0                        |
| Stadij III C   | T3                    | N3                               | M0                        |
|                | T4                    | N3                               | M0                        |
| Stadij IV A    | Bilo koji T           | Bilo koji N                      | M1a, M1b                  |
| Stadij IV B    | Bilo koji T           | Bilo koji N                      | M1c                       |

## 1.8. Liječenje karcinoma pluća

Optimalan način liječenja bolesnika s karcinomom pluća ovisi o tipu karcinoma, općem stanju bolesnika i proširenosti bolesti u času dijagnoze (12). Nekoliko je različitih terapijskih postupaka: kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, ciljana terapija, imunoterapija i palijativno liječenje (31).

### 1.8.1. Liječenje karcinoma nemalih stanica

*Stadij IA/B i IIA/B.* Ako bolesnik ima zadovoljavajuće opće stanje i kardiorespiracijsku funkciju, metoda izbora je kirurški zahvat. Kirurško liječenje uključuje lobektomiju ili pulmektomiju s medijastinalnom limfadenektomijom (41). Ako je bolesnik inoperabilan, u obzir dolazi radikalna iradijacija tumora, a u stadiju I stereotaksijska radioterapija (12,41). Adjuvantna kemoterapija nakon kirurškog zahvata značajno produljuje preživljenje bolesnicima sa stadijem IIA i IIB (12). U slučaju mikroskopski pozitivnih resekcijskih rubova, preporučuje se postoperacijska adjuvantna radioterapija (41).

*Stadij IIIA.* Ako je potvrđeno širenje bolesti u medijastinum (N2), indicirana je neoadjuvantna kemoterapija praćena kirurškim zahvatom, ili primarna konkomitantna kemoradioterapija kad bolesnik nije kandidat za kirurški zahvat. U bolesnika u kojih su postoperativno potvrđeni pozitivni medijastinalni limfni čvorovi (N2), a dobrog su općeg stanja, indicirana je adjuvantna kemoterapija bazirana na spojevima platine (42).

*Stadij IIIB.* Bolesnici u ovom stadiju bolesti nisu kandidati za kiruršku resekciju karcinoma, već se liječenje provodi konkomitantnom kemoradioterapijom, ili u bolesnika lošijeg stanja sekvencijskom kemoradioterapijom (42).

*Stadij IV.* Kemoterapija je osnova liječenja bolesnika s diseminiranim karcinomom pluća (12). Iznimka su bolesnici koji imaju solitarnu metastazu i resektabilni primarni karcinom, koji se mogu liječiti kirurški (43). Za bolesnike dobrog općeg stanja (ECOG status 0 i 1) ordinira se kemoterapija temeljena na kombinaciji spojeva platine s drugim citostaticima, najčešće gemcitabinom, paklitakselom, docetakselom, pemetreksedom, vinorelbinom i etopozidom. Bolesnicima lošijeg općeg stanja (ECOG status 2) ordinira se monokemoterapija ovisno o tipu karcinoma. Bolesnici koji imaju *EGFR* mutaciju imaju bolji

odgovor na ciljanu terapiju tirozin kinaznim inhibitorom, nego na liječenje kemoterapijom (12,44). Za oboljele od adenokarcinoma s pozitivnom *ALK* mutacijom daje se crizotinib u prvoj liniji (45). U Republici Hrvatskoj se, prema uredbi HZZO, bolesnici s pozitivnim izražajem PD-L1 u više od 50% karcinomskih stanica, bez *EGFR* i *ALK* mutacije i s ECOG statusom 0 ili 1, liječe PDL-1 inhibitorom (46). Bolesnici s ECOG statusom 3 ili 4 liječe se potpornom terapijom (47).

### **1.8.2. Liječenje karcinoma malih stanica**

Za određivanje stadija u bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom malih stanica preporuča se Veterans Administration sistem (podjela na ograničenu i proširenu bolest) i TNM klasifikacija (48).

U bolesnika sa stadijem I, kojih je 2-5%, indicirano je kirurško liječenje praćeno adjuvantnom kemoterapijom baziranom na spojevima platine (12,48). Za sve bolesnike koji su neoperabilni ordinira se konkomitantna akcelerirana hiperfrakcionirana radioterapija s kemoterapijom baziranom na spojevima platine u kombinaciji s etopozidom ili irinotekanom (48). U bolesnika koji na liječenje postignu kompletni ili djelomični odgovor, indicirano je profilaktičko zračenje mozga (48).

Osnovu liječenja proširene bolesti čini kemoterapija (4 do 6 ciklusa) bazirana na spojevima platine kombinirane s etopozidom ili irinotekanom. Bolesnicima koji postignu kompletni li djelomični odgovor na kemoterapiju, indicirano je profilaktičko zračenje mozga (48).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li s obzirom na tip karcinoma razlika u duljini preživljenja ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split u razdoblju od 01.01.2012. do 31.12.2016. godine i rezultate usporediti s drugim studijama.

Sekundarni ciljevi su:

- Prikazati omjer ispitanika po spolu i medijan dobi u vrijeme dijagnoze
- Prikazati raspodjelu po tipu karcinoma
- Prikazati incidenciju karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji
- Ispitati povezanost istraživanih varijabli (spol, dob, tip karcinoma) s ishodom
- Utvrditi postoji li razlika u duljini preživljenja s obzirom na spol i dob

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. U istraživanje su uključeni svi oboljeli od karcinoma pluća koji su bili susljedno dijagnosticirani od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2016. godine na Odjelu za patologiju. Vrijeme praćenja bilo je do 1.12.2017. godine.

### 3.2. Metode

Iz računalne baze patohistoloških nalaza prikupljenesu sve biopsije sa šifrom C34 (lat. *neoplasma malignum bronchi et pulmonis*) od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2016. godine. Ispitanici koji su imali malu biopsiju, a nakon toga operativni materijal uneseni su u kohortu samo jednom. Prikupljeni su podaci o dobi i spolu ispitanika, vrsti uzorka, patohistološkoj dijagnozi i datumu uzimanja biopsije. Praćenje ispitanika je završeno 1. prosinca 2017. godine. Status ispitanika (živ ili mrtav) utvrđen je iz baze podataka mrtvozorničke službe KBC-a Split i knjige umrlih Matičnog ureda Županije Splitsko-dalmatinske. Vrijeme preživljenja je izračunato u mjesecima od datuma uzimanja biopsije do dana smrti ili zadnjeg dana praćenja.

Grube stope incidencije karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji su izračunate pomoću popisa stanovnika Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske iz 2011. godine. Izračunate su dobno standardizirane stope incidencije uz pomoć standardnog svjetskog i europskog stanovništva prema SZO iz 2000. godine (49).

Karcinom malih stanica je izdvojen iz skupine neuroendokinih karcinoma kao najčešći, kako bi se mogao uspoređivati s adenokarcinomom i karcinomom pločastih stanica.

Kombinaciju adenokarcinoma i pločastog karcinoma imalo je 4 ispitanika, adenokarcinoma i karcinoma malih stanica 2 ispitanika i kombinaciju adenokarcinoma i neuroendokrinog karcinoma 2 ispitanika. Kombinaciju karcinoma pločastih i malih stanica, pločastih i neuroendokrinih stanica imao je po 1 ispitanik, kombinaciju karcinoma malih stanica s neuroendokrinim karcinomom velikih stanica 1 ispitanik. Kombinirani karcinomi nisu uspoređivani s ostalima.

### 3.2.1. Statistička analiza

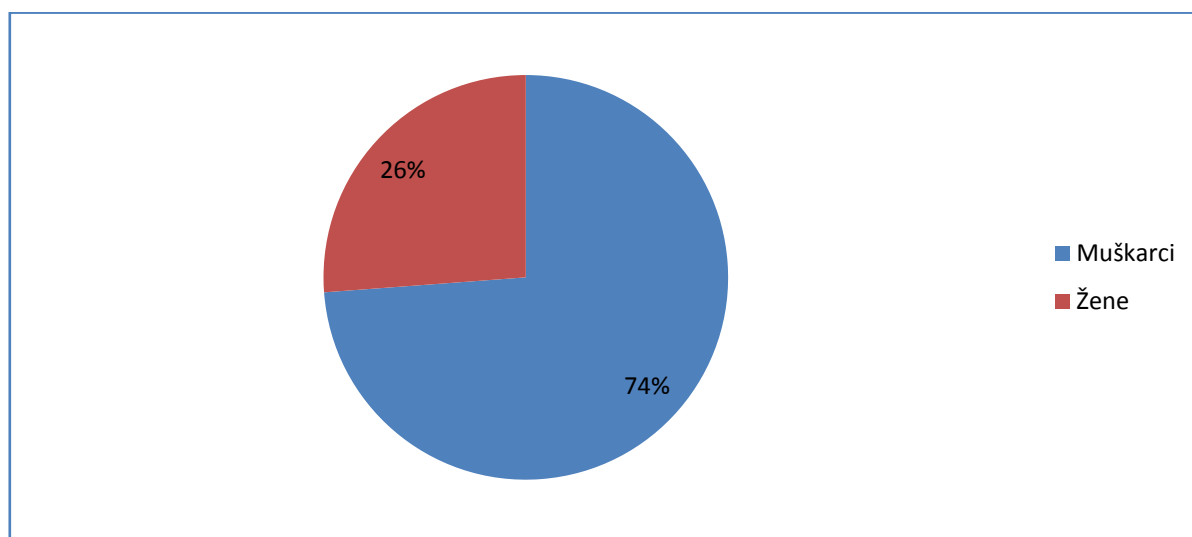
Za obradu podataka korišten je programski paket SPSS Statistics for Windows® (verzija 22.0, IBM, Armonk, NY, USA) i Microsoft Excel for Windows (Microsoft Corporation). U obradi podataka korišten je  $\chi^2$ -test, Kruskal-Wallis test, Kaplan-Meierova krivulja, Log-Rank test i Coxova regresijska analiza. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti od  $p < 0,05$ .

Izračunate su grube stope incidencije, a radi usporedbe i dobno standardizirane stope incidencije prema standardnom svjetskom i europskom stanovništvu.

Ispitanici su podjeljeni u četiri dobne skupine: mlađi od 60 godina, od 60 do 66 godina, od 66 do 74 godine, te stariji od 74 godine. Dobne skupine ispitanika definirane su temeljem medijana, Q1- Q2, min-max (medijan: 66 godina, Q1-Q2: 60-74 god., min-max: 27-95).

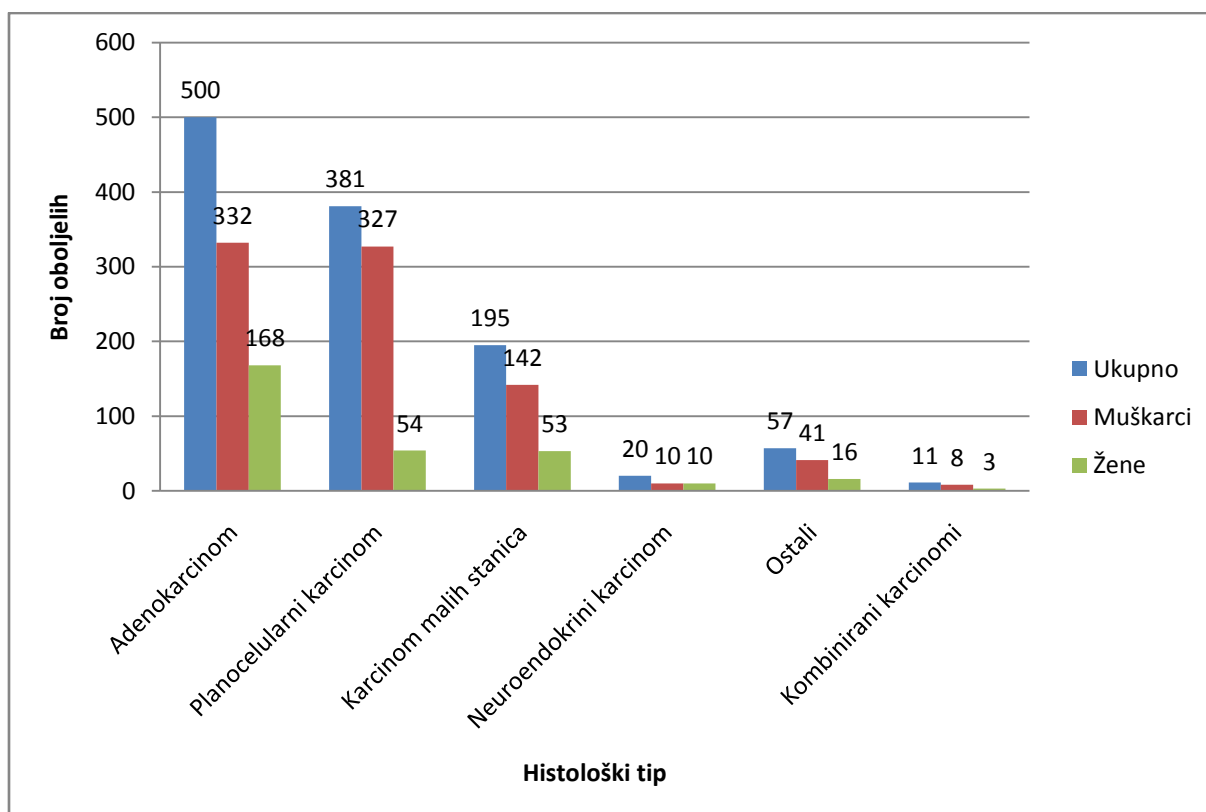
#### **4. REZULTATI**

Istaživanjem je obuhvaćeno 1165 ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim na Odjelu za patologiju Zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split od 2012. do 2016. godine. Medijan životne dobi ispitanika je 66 godina (min-maks: 27-95 godina). Od 1165 ispitanika bilo je 860 (74%) muškaraca i 305 (26%) žena (Slika 10). Medijan praćenja je 10 mjeseci (min-max: 1-69 mjeseci). U vremenu praćenja umrlo je 852 (73%) ispitanika.



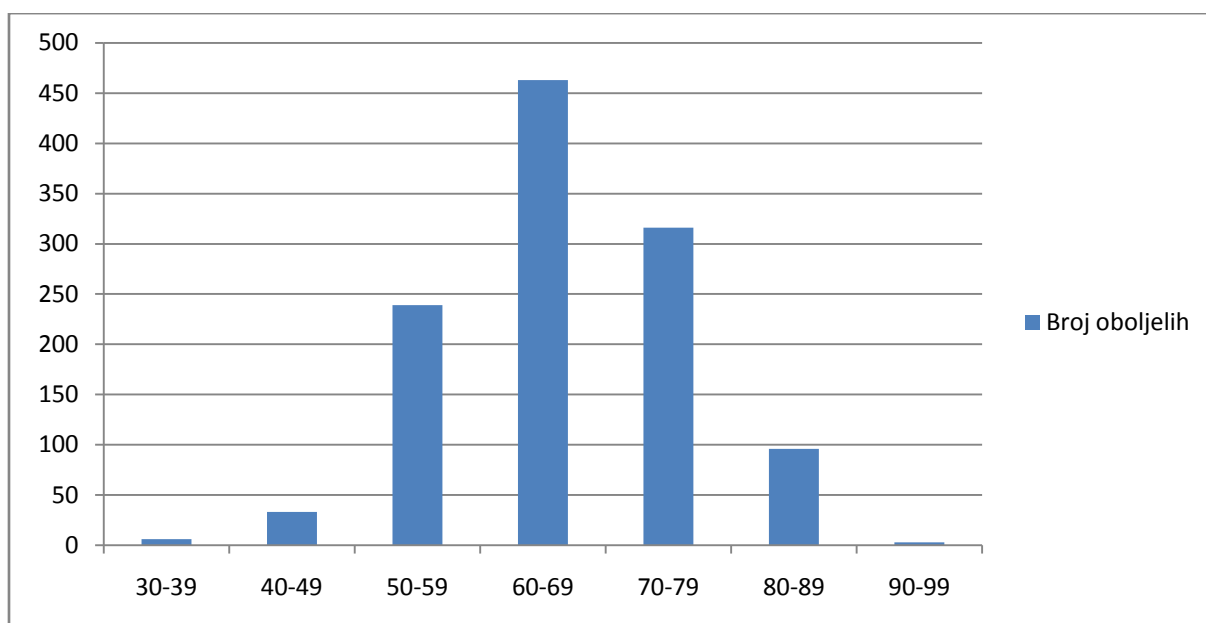
**Slika 10.** Raspodjela po spolu ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim od 2012. do 2016. na Odjelu za patologiju KBC Split

U razdoblju od 2012. godine do 2016. godine broj ispitanika s dijagnosticiranim adenokarcinomom bio je 500 (42,9%), karcinomom pločastih stanica 381 (32,7%), karcinomom malih stanica 195 (16,7%), neuroendokrinim karcinomom 20 (1,7%), kombinacijom karcinoma 11 (0,9%) i ostalim zloćudnim tumorima pluća 57 (4,8%) (Slika 11).



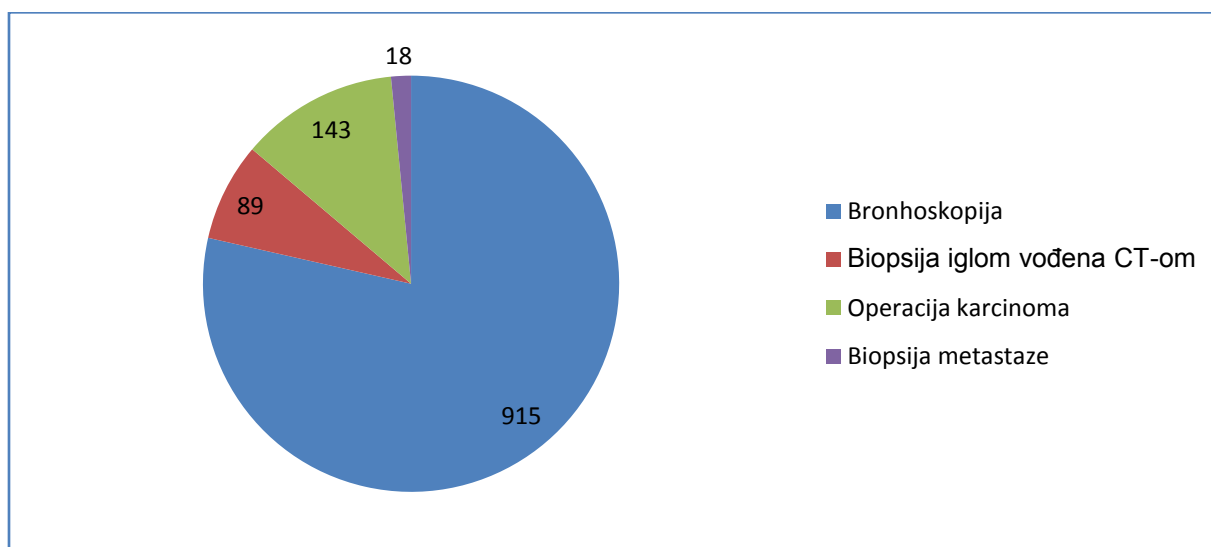
**Slika 11.** Raspodjela po tipu karcinoma pluća u 1165 ispitanika dijagnosticiranih od 2012. do 2016. na Odjelu za patologiju KBC Split

U podjeli po dobi, vrh incidencije je u sedmom desetljeću života (Slika 12).



**Slika 12.** Raspodjela po dobi po desetljećima ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim od 2012. do 2016. na Odjelu za patologiju KBC Split

Uzorak tkiva za postavljanje patohistološke dijagnoze dobiven je bronhoskopijom, biopsijom pomoću igle vođene CT-om, operacijom karcinoma ili biopsijom metastaze (Slika 13).

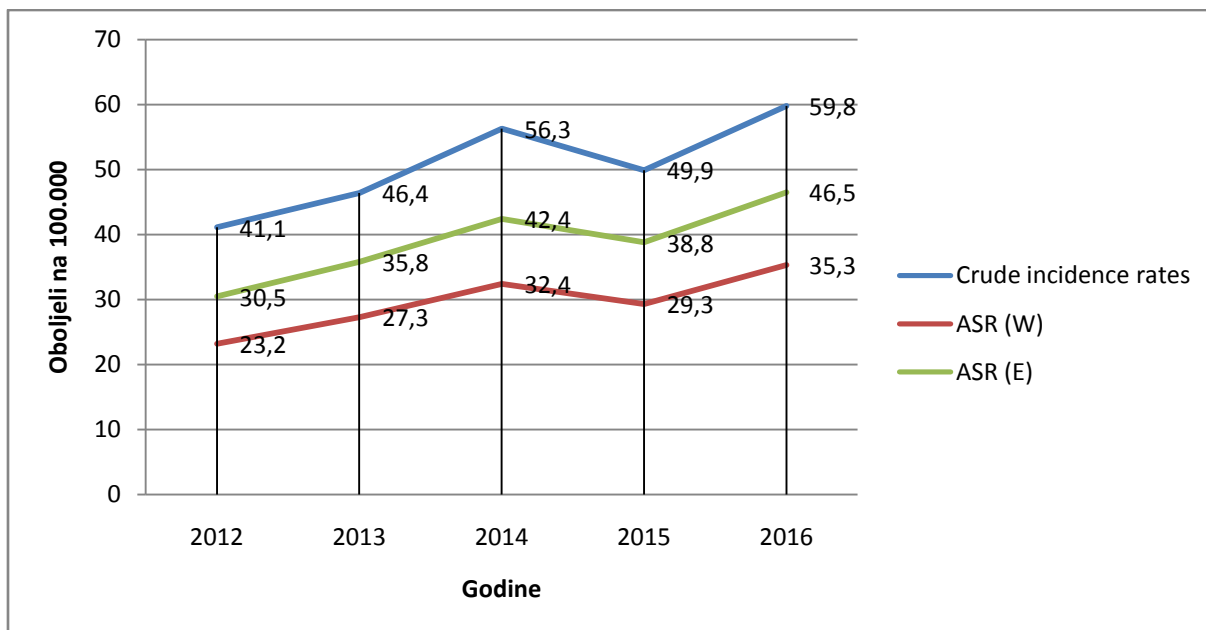


**Slika 13.** Uzorkovanje biopsijskog materijala u 1165 ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranih od 2012. do 2016. na Odjelu za patologiju KBC Split

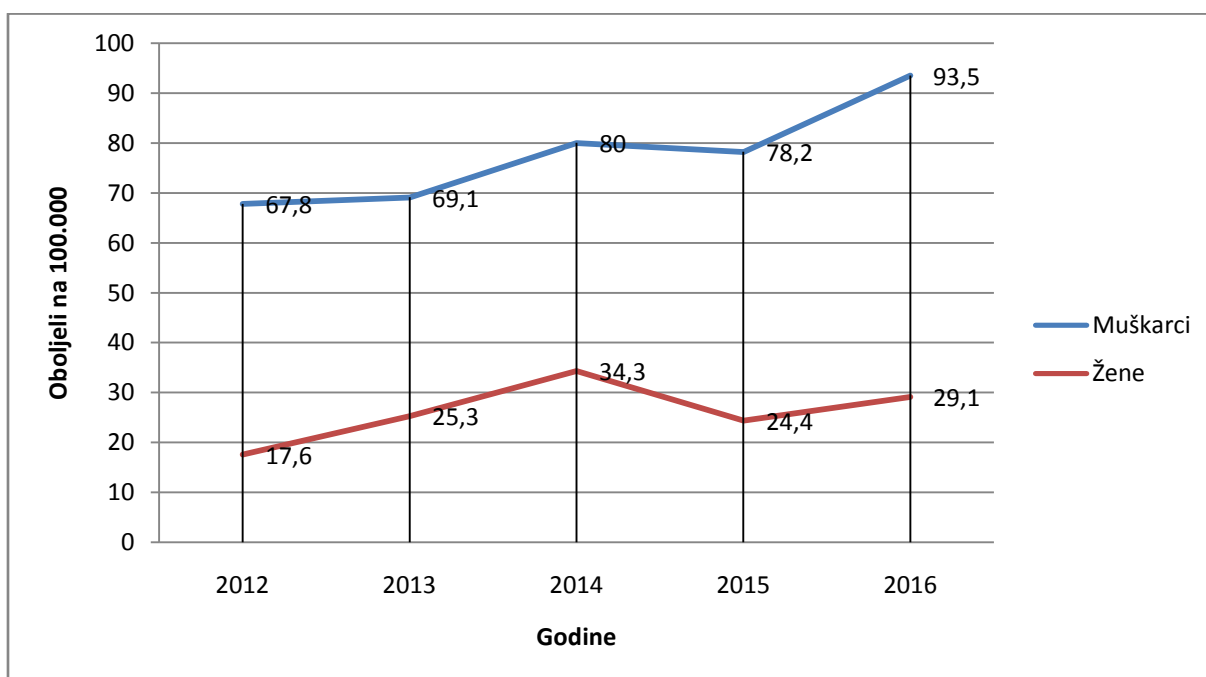
#### **4.1. Analiza incidencije karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji**

U Splitsko-dalmatinskoj županiji se u analiziranom razdoblju uočava blagi porast stopa ukupne incidencije karcinoma pluća i incidencije u oba spola (s iznimkom pada incidencije u 2015. godini). Grube stope incidencije (kao i standardizirane na svjetsku i europsku populaciju) iznosile su 41,1/100 000 (23,2/100 000; 30,5/100 000) u 2012. godini; 46,4/100 000 (27,3/100 000; 35,8/100 000) u 2013. godini; 56,3/100 000 (32,4/100 000; 42,4/100 000) u 2014. godini; 49,9/100 000 (29,3/100 000; 38,8/100 000) u 2015. godini i 59,8/100 000 (35,3/100 000; 46,5/100 000) u 2016. godini (Slika 14 i Slika 15).





**Slika 14.** Prikaz stopa incidencije u vremenskom razdoblju od 2012. do 2016. godine (Grube stope incidencije (engl. *Crude incidence rates*), dobno standardizirane stope incidencije prema standardnom svjetskom stanovništvu (engl. *Age standardised rates for World - ASR (W)*), dobno standardizirane stope incidencije prema standardnom europskom stanovništvu (engl. *Age standardised rates for Europe - ASR (E)*)).



**Slika 15.** Grube stope incidencije prema spolu

## 4.2. Analiza ishoda bolesti

U daljnjoj analizi uspoređene su sve praćene varijable s ishodom bolesti i rezultati prikazani na Tablici 6.

**Tablica 6.** Povezanost istraživanih varijabli s ishodom

|                              |                                 | Živi<br>(n=313) | Umrli<br>(n=852) | p*     |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| Spol<br>n (%)                | Muško                           | 205 (65)        | 655 (77)         | <0,001 |
|                              | Žensko                          | 108 (35)        | 197 (23)         |        |
| Dobne skupine(god.)<br>n (%) | ≤60                             | 90 (29,2)       | 229 (27)         | 0,001  |
|                              | >60 ≤66                         | 84 (27,3)       | 205 (24,1)       |        |
|                              | >66 ≤74                         | 91 (29,5)       | 205 (24,1)       |        |
|                              | >74                             | 43 (14)         | 210 (27,4)       |        |
| Tip tumora<br>n (%)          | Adenokarcinom                   | 141 (45,2)      | 359 (42,1)       | 0,278  |
|                              | Karcinom pločastih stanica      | 107 (34,3)      | 274 (32,2)       |        |
|                              | Karcinom malih stanica          | 40 (12,8)       | 155 (18,2)       |        |
|                              | Neuroendokrini karcinomi        | 4 (1,3)         | 16 (1,9)         |        |
|                              | Ostali                          | 18 (5,8)        | 39 (4,6)         |        |
|                              | Kombinirani tumori              | 2 (0,6)         | 9 (1,1)          |        |
| Materijal                    | Bronhoskopija                   | 197 (62,9)      | 718 (84,3)       |        |
|                              | Igljena aspiracija vođena CT-om | 24 (7,7)        | 65 (7,6)         |        |
|                              | Operacija                       | 86 (27,5)       | 57 (6,7)         |        |
|                              | Biopsija metastaze              | 6 (1,9)         | 12 (1,4)         |        |

\*  $\chi^2$  -test

Udio ispitanika dobne skupine starijih od 74 godine za 1,56 puta je veći u skupini umrlih nego živih ispitanika ( $\chi^2=15,87$ ;  $p=0,001$ ). Udio žena u skupini živih je za 1,5 puta veći nego udio žena u skupini umrlih ispitanika ( $\chi^2=14,8$ ;  $p<0,001$ ). Razdioba ispitanika prema tipu tumora se nije značajno razlikovala u odnosu na ishod u vremenu praćenja ( $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,278$ ).

### 4.3. Prikaz istraživanih varijabli s obzirom na spol

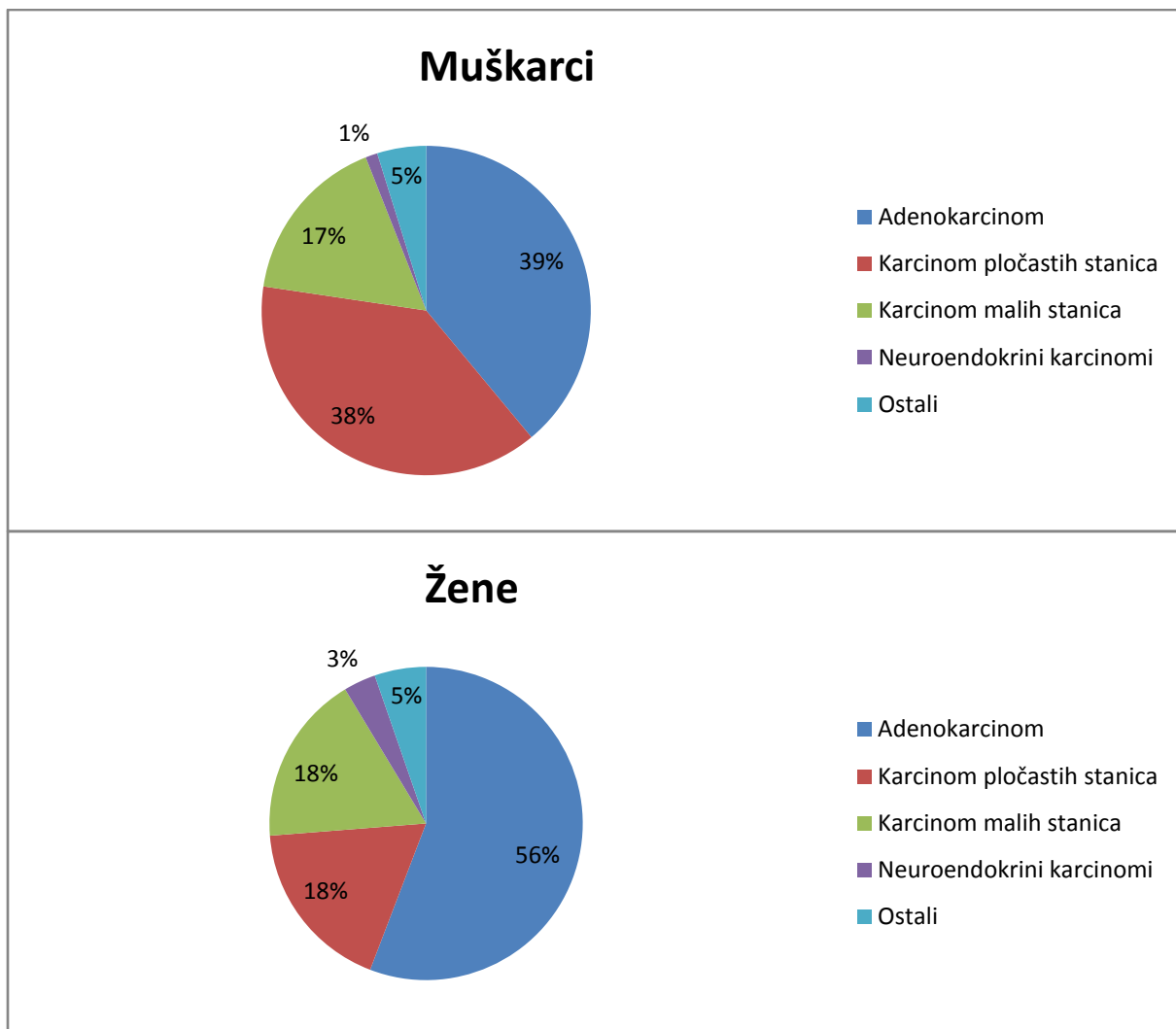
S obzirom da je spol imao utjecaja na ishod, analizirane su sve praćene varijable u odnosu na spol i rezultati prikazani na Tablici 7.

**Tablica 7.** Prikaz istraživanih varijabli s obzirom na spol

|                               |                                   | Ukupno     | Spol                |                 | p*     |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------------|-----------------|--------|
|                               |                                   |            | Muškarci<br>(n=860) | Žene<br>(n=305) |        |
| Dobne skupine (god.)<br>n (%) | ≤60                               | 319 (27,6) | 224 (26,3)          | 95 (31,1)       | 0,386  |
|                               | >60 ≤66                           | 289 (25)   | 218 (25,6)          | 71 (23,3)       |        |
|                               | >66 ≤74                           | 296 (25,6) | 224 (26,3)          | 72 (23,6)       |        |
|                               | >74                               | 253 (21,9) | 186 (21,8)          | 67 (22)         |        |
| Tip tumora<br>n (%)           | Adenokarcinom                     | 500 (43)   | 332 (38,6)          | 168 (55,3)      | <0,001 |
|                               | Karcinom pločastih stanica        | 381 (32,7) | 327 (38)            | 54 (17,8)       |        |
|                               | Karcinom malih stanica            | 195 (16,8) | 142 (16,5)          | 53 (17,4)       |        |
|                               | Neuroendokrini karcinomi          | 20 (1,7)   | 10 (1,2)            | 10 (3,3)        |        |
|                               | Ostali                            | 57 (4,9)   | 41 (4,8)            | 16 (5,3)        |        |
|                               | Kombinirani tumori                | 11 (0,9)   | 8 (0,9)             | 3 (1)           |        |
| Materijal<br>n (%)            | Bronhoskopija                     | 915 (78,5) | 683 (79,4)          | 232 (76,1)      |        |
|                               | Iglena aspiracija<br>vođena CT-om | 89 (7,6)   | 60 (7)              | 29 (9,5)        |        |
|                               | Operacija                         | 143 (12,3) | 106 (12,3)          | 37 (12,1)       |        |
|                               | Biopsija metastaze                | 18 (1,5)   | 11 (1,3)            | 7 (2,3)         |        |

\*  $\chi^2$ - test

Razdioba ispitanika po dobnim skupinama nije se značajno razlikovala s obzirom na spol ( $\chi^2=3,0$ ;  $p=0,386$ ). Razdioba ispitanika po tipu tumora se značajno razlikovala s obzirom na spol ( $\chi^2=48,8$ ;  $p<0,001$ ). Udio adenokarcinoma u žena je za 1,4 puta veći nego udio adenokarcinoma u muškaraca. Udio karcinoma pločastih stanica u muškaraca je za 2,1 puta veći nego udio karcinoma pločastih stanica u žena (Slika 16).



**Slika 16.** Raspodjela po tipu karcinoma s obzirom na spol u ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim na Odjelu za patologiju KBC Split od 2012. do 2016. godine

#### 4.4. Prikaz istraživanih varijabli s obzirom na tip karcinoma

Analizirani su ispitanici po dobnim skupinama i načinu uzorkovanja materijala s obzirom na tip karcinoma (Tablica 8).

**Tablica 8.** Prikaz broja ispitanika (%) prema uzorkovanju materijala, medijanu dobi (min-max) i dobnim skupinama u odnosu na tip karcinoma

|                                 | Tip tumora    |                            |                        |                          |            |             | p      |
|---------------------------------|---------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|------------|-------------|--------|
|                                 | Adenokarcinom | Karcinom pločastih stanica | Karcinom malih stanica | Neuroendokrini karcinomi | Ostali     | Kombinirani |        |
| Broj ispitanika (n)             | 498           | 380                        | 191                    | 20                       | 56         | 11          |        |
| Dob (god.) (min-max)            | 65 (27 -91)   | 67 (44-86)                 | 65 (36-95)             | 61 (49-81)               | 66 (39-82) | 70 (60-81)  | 0,004* |
| Dobne skupine (god.) n (%)      |               |                            |                        |                          |            |             | 0,106† |
| ≤60                             | 155(31,1)     | 86 (22,6)                  | 53 (27,7)              | 10                       | 14 (25)    | 1           |        |
| >60 ≤66                         | 119 (23,9)    | 96 (25,3)                  | 53 (27,7)              | 5                        | 15 (26,8)  | 1           |        |
| >66 ≤74                         | 120 (24,1)    | 105 (27,6)                 | 57 (24,6)              | 2                        | 16 (28,6)  | 6           |        |
| >74                             | 104 (20,9)    | 93 (24,5)                  | 38 (19,9)              | 3                        | 11 (19,6)  | 3           |        |
| Materijali n(%)                 |               |                            |                        |                          |            |             |        |
| Bronhoskopija                   | 368 (73,6)    | 306 (80,3)                 | 181 (92,8)             | 14                       | 38 (66,7)  | 7           |        |
| Igljena aspiracija vođena CT-om | 47 (9,4)      | 31 (8,1)                   | 6 (3,1)                | 2                        | 3 (5,3)    | 0           |        |
| Operacija                       | 74 (14,8)     | 44 (11,5)                  | 3 (1,5)                | 3                        | 15 (26,3)  | 4           |        |
| Biopsija metastaze              | 11 (2,2)      | 0 (0)                      | 5 (2,6)                | 1                        | 1 (1,8)    | 0           |        |

†  $\chi^2$  -test; \*Kruskal-Wallis Test

Razdioba ispitanika prema dobnim skupinama nije se značajno razlikovala u odnosu na tip tumora ( $\chi^2=22,1$ ;  $p=0,106$ ). Postoji značajna razlika dobi ispitanika u odnosu na tip tumora ( $\chi^2=17,2$ ;  $p=0,004$ ). Medijan dobi u skupini neuroendokrinih karcinoma je za 6 godina manji nego u skupini karcinoma pločastih stanica ( $Z=2,9$ ;  $p=0,004$ ;  $r=0,14$ ), za 9 godina manji nego u skupini kombiniranih karcinoma ( $Z=2,8$ ;  $p=0,005$ ;  $r=0,5$ ).

#### 4.5. Analiza preživljenja

Od ukupnog broja (n=1165), u vremenu praćenja umrlo je 852 (73%) ispitanika. U daljnjoj analizi istraživane varijable su uspoređene s obzirom na opće preživljenje i rezultati prikazani na Tablici 9.

**Tablica 9.** Prikaz povezanosti duljine preživljenja s istraživanim varijablama

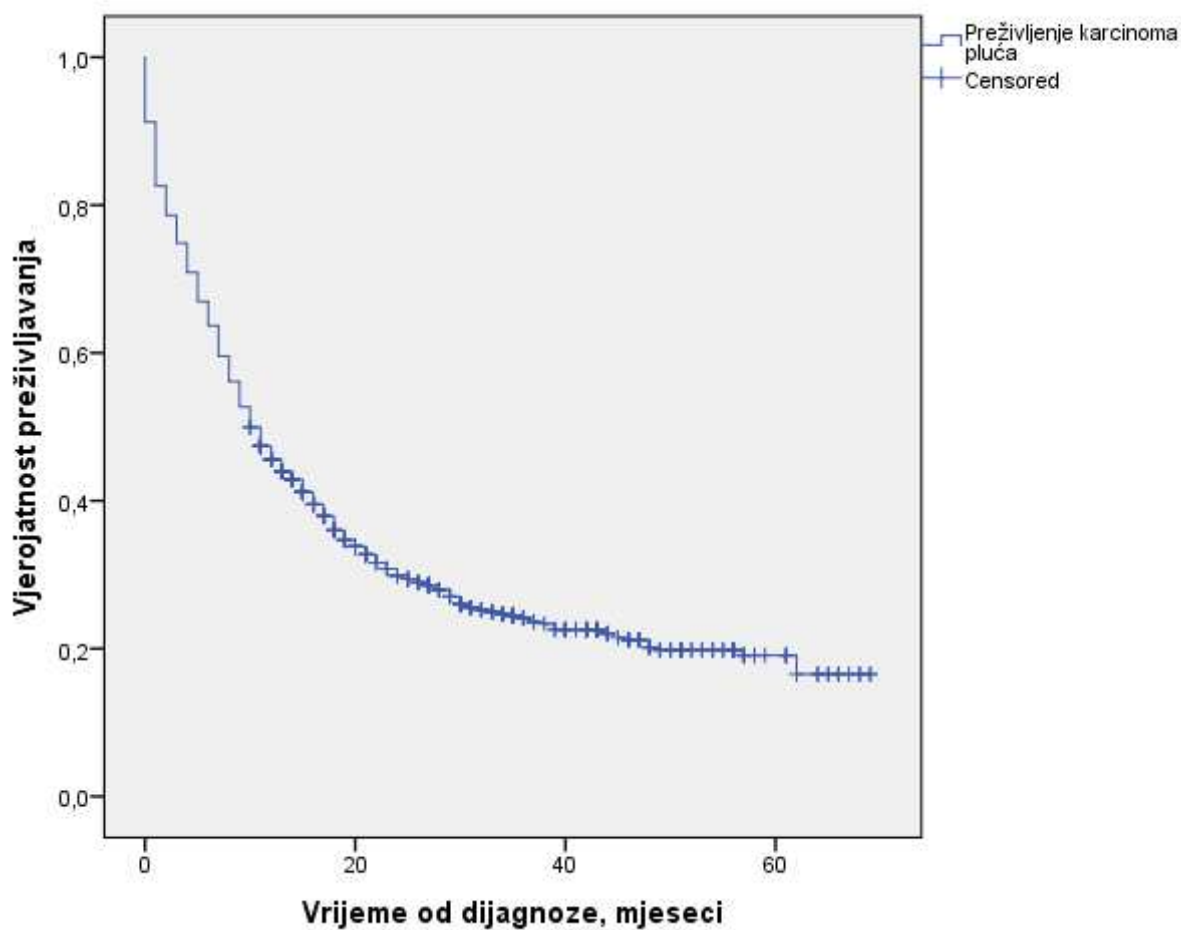
|                         |                            | Preživljenje           |                        | P*     | HR;<br>95%CI      | p†      |
|-------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|--------|-------------------|---------|
|                         |                            | Prosjek (SE);<br>95%CI | Medijan (SE);<br>95%CI |        |                   |         |
| Spol                    |                            |                        |                        |        |                   |         |
|                         | Muško                      | 20,4 (0,9)<br>18,7-22  | 10 (0,6)<br>9-11       | <0,001 | 1,34<br>1,14-1,57 | <0,001  |
|                         | Žensko <sup>1</sup>        | 28 (1,7)<br>25-31      | 15 (1,8)<br>11-19      |        |                   |         |
| Dobne skupine<br>(god.) |                            |                        |                        |        |                   |         |
|                         | ≤60                        | 24 (1,6)<br>21-27      | 11 (1,3)<br>8,5-13,5   | <0,001 | 1,1<br>1,07-1,2   | <0,001  |
|                         | >60 ≤66                    | 23,5 (1,6)<br>20-27    | 13 (1,6)<br>9,9-16     |        |                   |         |
|                         | >66 ≤74                    | 23,4 (1,7)<br>20-27    | 11 (1)<br>8,9-13       |        |                   |         |
|                         | >74                        | 16 (1,4)<br>13-19      | 7 (0,9)<br>5,2-8,8     |        |                   |         |
| Tip tumora              |                            |                        |                        |        |                   |         |
|                         | Adenokarcinom              | 22,5 (1,2)<br>20-25    | 12 (1,2)<br>9,6-14     | 0,028  | 1,12<br>1,04-1,21 | 0,005** |
|                         | Karcinom pločastih stanica | 23,4 (1,4)<br>20,6-26  | 12 (1,3)<br>9,5-14,5   |        |                   |         |
|                         | Karcinom malih stanica     | 18 (1,8)<br>14,8-22    | 8 (0,7)<br>6,7-9,3     |        |                   |         |
|                         | Neuroendokrini karcinomi   | 17,2 (4,3)<br>8,6-25,7 | 5 (4)<br>1-12          |        |                   |         |

\* Log Rank test; †Cox regression; <sup>1</sup>-referentni nivo

\*\* U Coxovoj analizi istražen je rizik smrtnog ishoda karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma u odnosu na adenokarcinom i karcinom pločastih stanica zajedno. Prema LR testu nema statistički značajne razlike u duljini preživljenja u adenokarcinomu i karcinomu pločastih stanica, kao i između karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma.

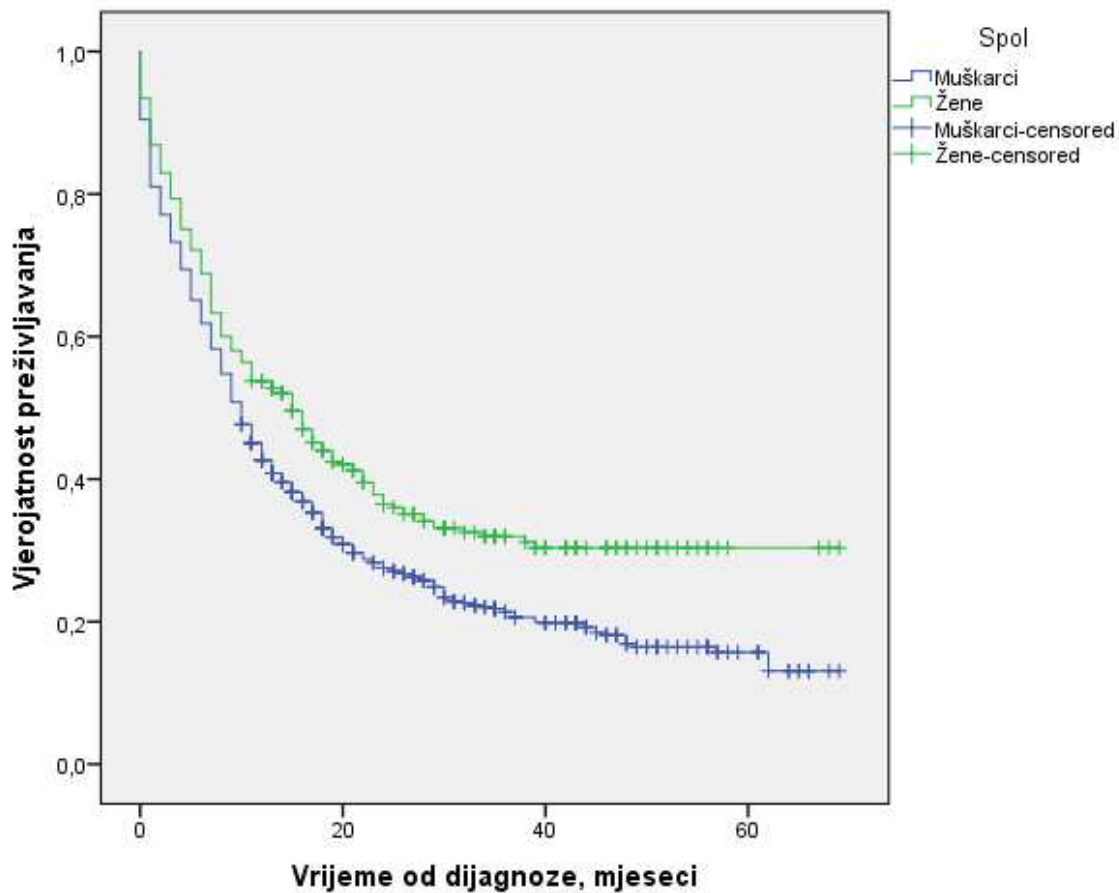
#### 4.5.1. Kaplan -Meier (Log Rank)

Prosječna dužina preživljenja je 22,3 mjeseca (SE: 0,79; 95%CI: 20,7-23,8 mjeseci). Medijan preživljenja je 10 mjeseci (SE: 0,60; 95%CI: 8,8-11,2 mjeseci). Petogodišnje preživljenje 16,5 % (Slika 17).



Slika 17. Kaplan-Meier krivulja preživljenja karcinoma pluća

U analizi preživljenja uspoređena je duljina preživljenja po spolu i utvrđena značajna razlika. Prosjek preživljenja je za 8 mjeseci veći u žena nego u muškaraca (LR: 13,9;  $p < 0,001$ ) (Slika 18).

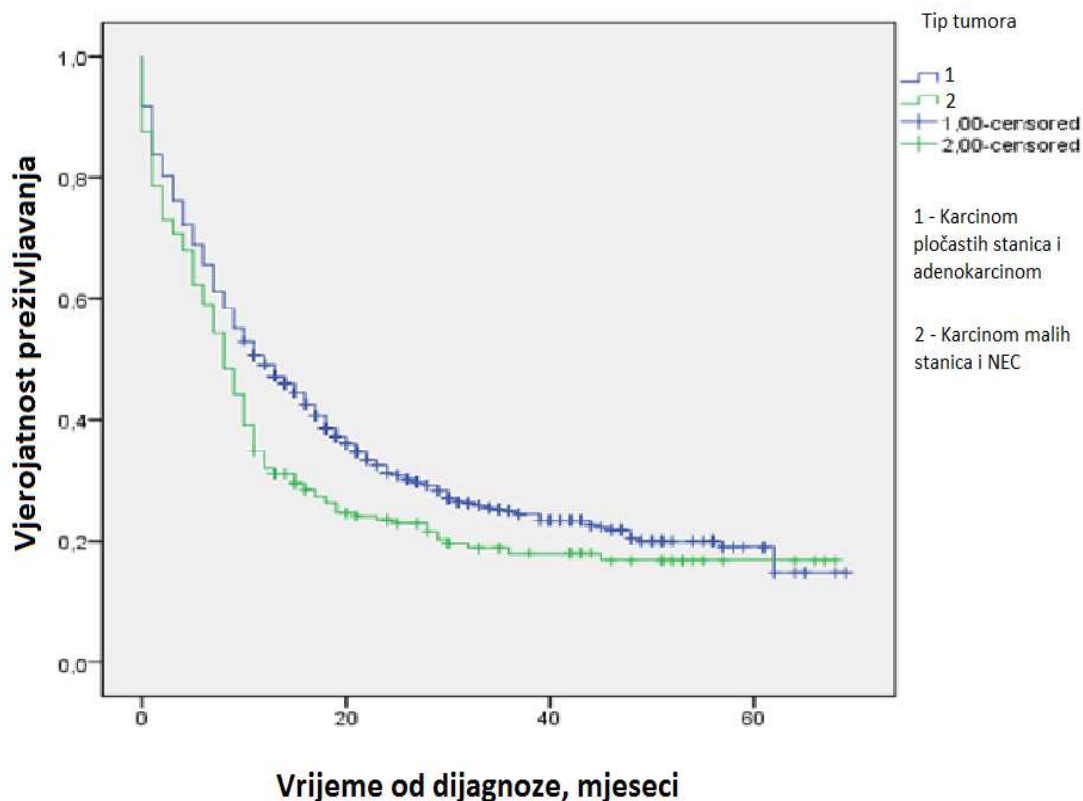


**Slika 18.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja po spolu

Postoji značajna razlika u preživljenju između dobnih skupina (LR: 20,9;  $p < 0,001$ ). Između dobnih skupina  $\leq 60$  god.,  $>60$  do  $\leq 66$  god. i  $>66$  do  $\leq 74$  godina nema značajne razlike u preživljenju (LR: 0,085;  $p = 0,059$ ). U navedene tri skupine prosjek preživljenja zajedno iznosi 23,8 mjeseci (SE: 0,93; 95%CI: 22-26), a medijan 12 mjeseci (SE: 0,85; 95%CI: 10-14) te je značajno veći nego u dobnoj skupini  $> 74$  godine (LR: 20,9;  $p < 0,001$ ).



Između adenokarcinoma, karcinoma pločastih stanica, karcinoma malih stanica i neuroendokrinih karcinoma postoji značajna razlika u duljini preživljenja (LR: 9,1;  $p=0,028$ ). Nije utvredna značajna razlika u preživljenju između adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica (LR: 0,140;  $p=0,708$ ). Nije utvrđena značajna razlika u preživljenju između karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma (LR: 0,052;  $p=0,820$ ). Prosjek preživljenja u skupini ispitanika s karcinomom malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma zajedno je 18,4 mjeseci (SE: 1,7; 95%CI: 15-21,7), a medijan 8 mjeseci (SE: 0,7; 95%CI: 6,6-9,3). Prosjek preživljenja je za 4 mjeseca manji nego u skupini ispitanika s adenokarcinomom i karcinomom pločastih stanica zajedno (LR: 8,9;  $p=0,003$ ) (Slika 19). Prosjek preživljenja u skupini adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica zajedno je 22,9 mjeseci (SE: 0,92; 95%CI :21-25), a medijan preživljenja 12 mjeseci (SE: 0,95; 95%CI: 10-14) i razlikuje se u odnosu na skupine karcinoma malih stanica i neuroendokrinih karcinoma zajedno (LR: 8,9;  $p=0,011$ ) (Slika 19).

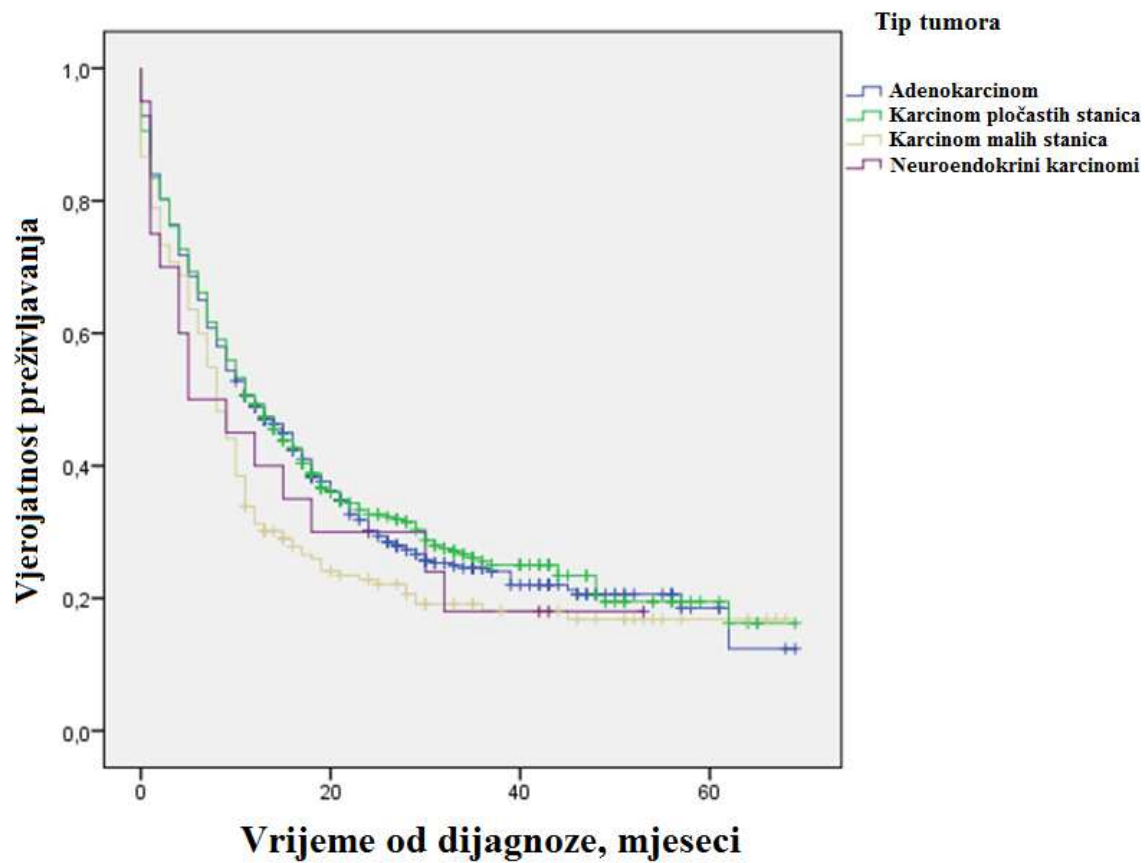


**Slika 19.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja prema histološkom tipu

#### 4.5.2. Univarijatna Coxova analiza

Rizik smrtnog ishoda je za 1,34 put veći u muškaraca nego u žena ( $p < 0,001$ ). Porastom dobne skupine rizik smrtnog ishoda raste za 1,1 puta u odnosu na prethodnu dobnu skupinu ( $p < 0,001$ ). Rizik smrtnog ishoda je za 1,12 puta veći u ispitanika s karcinomom malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma zajedno, nego u skupini adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica zajedno ( $p = 0,005$ ).

Rizik smrtnog ishoda u ispitanika s karcinomom pločastih stanica se nije značajno razlikovao od rizika smrtnog ishoda u ispitanika s adenokarcinomom ( $p = 0,715$ ). Rizik smrtnog ishoda od karcinoma malih stanica je za 1,13 puta veći nego u ispitanika s adenokarcinomom (95%CI: 1,03-1,24;  $p = 0,01$ ). Rizik smrtnog ishoda od neuroendokrinih karcinoma nije se značajno razlikovao u odnosu na adenokarcinom ( $p = 0,534$ ). Rizik smrtnog ishoda od karcinoma malih stanica nije se značajno razlikovao od rizika smrtnog ishoda ostalih neuroendokrinih karcinoma ( $p = 0,827$ ). Rizik smrtnog ishoda od karcinoma malih stanica je za 1,3 puta veći nego od karcinoma pločastih stanica (95%CI: 1,07-1,6;  $p = 0,008$ ). Rizik smrtnog ishoda od karcinoma pločastih stanica se značajno ne razlikuje od rizika smrtnog ishoda neuroendokrinih karcinoma ( $p = 0,452$ ). Rizik smrtnog ishoda u ispitanika s karcinomom malih stanica je za 1,13 puta veći nego od adenokarcinoma, karcinoma pločastih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma zajedno (95%CI: 1,04-1,24;  $p = 0,05$ ) (Slika 20).



**Slika 20.** Kaplan-Meier krivulja preživljenja po histološkom tipu karcinoma pluća

### 4.5.3. Multivarijatna Coxova analiza

Multinomialnom Coxovom regresijskom analizom utvrđeno je da je za smrtni ishod značajan spol, životna dob i tip karcinoma (adenokarcinom i karcinom pločastih stanica u odnosu na karcinom malih stanica i ostale neuroendokrine karcinome) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Rezultati multivarijatne Coxove regresijske analize

|                            | HR;<br>95%CI | P*       |
|----------------------------|--------------|----------|
| Spol                       |              |          |
| Muško                      | 1,34         | <0,001   |
| Žensko <sup>1</sup>        | (1,14- 1,59) |          |
| Dobne skupine              |              |          |
| ≤60                        | 1,13         | <0,001   |
| >60 ≤66                    | (1,06-1,2)   |          |
| >66 ≤74                    |              |          |
| >74                        |              |          |
| Tip tumora                 |              |          |
| Adenokarcinom              | 1,4          | <0,001** |
| Karcinom pločastih stanica | (1,2-1,7)    |          |
| Karcinom malih stanica     |              |          |
| Neuroendokrini karcinomi   |              |          |

<sup>1</sup>-referentni nivo; \*-Coxova regresija

\*\* U Coxovoj analizi istražen je rizik smrtnog ishoda karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma u odnosu na adenokarcinom i karcinom pločastih stanica zajedno, zbog malog uzorka neuroendokrinih karcinoma i rezultata LR testa. Prema LR testu nema statistički značajne razlike u duljini preživljenja u adenokarcinomu i karcinomu pločastih stanica, kao i ni između karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma.

## **5. RASPRAVA**

Rak pluća je najčešće dijagnosticirana i najsmrtonosnija zloćudna bolest i zato važan zdravstveni problem u Hrvatskoj i cijelom svijetu. Većinom se radi o karcinomu izazvanom pušenjem duhana, pa smanjenje prevalencije pušenja širom svijeta ima prioritet u borbi protiv ove bolesti.

Od 2012. -2016. na Odjelu za patologiju KBC Split karcinom pluća dijagnosticiran je u 1165 bolesnika, 2,82 puta češće u muškog nego u ženskog spola. Prema podacima Globocana, u svijetu je omjer muškaraca i žena s karcinomom pluća 2,13 (6). Razlika u omjeru je, pretpostavljamo, nastala stoga što u svijetu postoji trend smanjenja incidencije karcinoma pluća u muškaraca, a u našem uzorku iz Splitsko-dalmatinske županije pokazuju trend blagog povećanja incidencije u analiziranom petogodišnjem razdoblju.

U našem uzorku je medijan životne dobi u času dijagnoze 66 godina (min-max: 27-95 godina), a u SAD-a u istom vremenskom razdoblju 70 godina, iz čega se može zaključiti da se u Splitsko-dalmatinskoj županiji rak pluća javlja u ranijoj dobi (50).

U svijetu je trend sniženja incidencije raka pluća u muškaraca i povećanje incidencije u žena (51). Prema modelu Lopeza i suradnika, potrebno je 40 godina da se promjene u stopi pušenja odraze na epidemiološku statistiku raka pluća (52). Upravo se zbog smanjenja prevalencije pušenja posljednjih nekoliko desetljeća u razvijenim državama vidi trend smanjenja incidencije raka pluća u muškaraca. Pošto je u žena epidemija pušenja počela kasnije, smanjenje u incidenciji još nije uočeno. Prema Jankoviću i suradnicima, Hrvatska od 1988. do 2013. godine prati svjetski trend smanjenja incidencije raka pluća u muškaraca i povećanje incidencije u žena (53,54). Međutim, prema rezultatima naše studije u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2012.-2016. godine postoji blagi porast incidencije u oba spola. Incidencija karcinoma pluća u svijetu (dobno standardizirane stope prema standardnom svjetskom stanovništvu) je 2012. godine 23,1/100 000, a u Hrvatskoj 30,4/100 000. Dobno standardizirana stopa prema svjetskom stanovništvu za Splitsko-dalmatinsku županiju 2012. godine je 23,2/100 000 te je incidencija karcinoma pluća bila niža od hrvatskog prosjeka i bliža svjetskom.

U našem uzorku je najčešći tip primarnog karcinoma pluća adenokarcinom (43%), čiji je udio povećan u praćenom razdoblju. Taj rezultat je u skladu sa svjetskom literaturom prema kojoj je adenokarcinom najčešći tip i s trendom porasta učestalosti, a slijedi karcinom pločastih stanica (55).

U muškaraca je udio adenokarcinoma neznatno veći od karcinoma pločastih stanica, 38,6% prema 38%, dok je u žena razlika značajna, 55,3% prema 17,8%. Ti rezultati odgovaraju rezultatima svjetskih studija po kojima se posljednjih desetljeća incidencija karcinoma pločastih stanica u muškaraca smanjuje u korist adenokarcinoma, a promjena incidencije se pripisuje smanjenju stope pušenja i promjeni u kvaliteti cigaretnih filtera (20). U svijetu je učestalost adenokarcinoma u žena uvijek viša od učestalosti karcinoma pločastih stanica, što je u ovom istraživanju potvrđeno (55). U ovom radu je omjer učestalosti pojave karcinoma pločastih stanica između muškaraca i žena 2,1, a u SAD, Kanadi i Švedskoj manji od 3 (55).

Učestalost karcinoma malih stanica od 16,7% u našem uzorku odgovara podacima iz svjetske literature (22). Malobrojni neuroendokrini karcinomi (bez karcinoma malih stanica) dijagnosticirani su u mlađoj dobi, medijan 61 godina (min-max: 49-81), što je sukladno podacima iz literature. Prema studijama Trivisa i suradnika, većina se atipičnih karcinoida pojavljuje u dobi od 45-55 godina (22), a bolesnici s neuroendokrinim karcinomom velikih stanica u času dijagnoze imaju medijan dobi 60 godina (56).

Prema literaturi, rak pluća je vodeći uzrok smrti od svih zloćudnih bolesti (6). U većini zemalja među kojima je i Hrvatska, petogodišnje preživljenje je 10-20% (u Hrvatskoj 10%) (57). Prema rezultatima iz našeg uzorka, prosječna duljina preživljenja od plućnog karcinoma u Splitsko-dalmatinskoj županiji je 22,3 mjeseca, medijan 10 mjeseci, a petogodišnje preživljenje 16,5%. U približno jednakom vremenskom razdoblju 2010. – 2014. najbolje petogodišnje preživljenje od raka pluća bilo je u Japanu (32,9%) (57). Petogodišnje preživljenje od 20-30% imalo je 12 zemalja - SAD, Kanada, Mauricijus, Kina, Koreja, Tajvan i Izrael, i u Europi Latvija, Island, Švedska, Švicarska i Austrija. Zemlje koje su imale petogodišnje preživljenje manje od 10% su Indija, Tajland i Bugarska (57). Prema navedenim podacima može se zaključiti da je u Splitsko-dalmatinskoj županiji petogodišnje preživljenje bilo više nego hrvatski prosjek, 16,5% prema 10%.

Prema literaturi, ženski spol je prognostički povoljan čimbenik za duljinu preživljenja. Meta analiza Nakamura H i suradnika na 86800 bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica utvrdila je značajno duže preživljenje u žena (58). U više studija o karcinomu pluća malih stanica ženski spol je imao povoljan prognostički značaj (59-61). U našem istraživanju prosjek preživljenja u žena je za 8 mjeseci dulji nego u muškaraca (LR: 13,9;  $p < 0,001$ ), što je u skladu s navedenim podacima iz svjetske literature. Isto tako, prema ishodu u vremenu

praćenja, udio žena u skupini živih je 1,5 puta veći nego u skupini umrlih ( $p < 0,001$ ), a broj muškaraca veći u skupini umrlih.

U velikoj norveškoj studiji koja je uključila 40118 bolesnika sa svim tipovima karcinoma pluća, rizik smrtnog ishoda bio je 1,14 puta veći za muškarce nego za žene (95%CI: 1,109-1,166;  $p < 0,001$ ) (62). U našoj studiji potvrđeni su ovi rezultati jer je rizik od smrtnog ishoda za muškarce bio 1,34 puta veći nego za žene (95%CI: 1,14-1,57,  $p < 0,001$ ).

Prema podacima iz svjetske literature, bolesnici starije dobi s rakom pluća imaju lošiju prognozu od mlađih bolesnika (63,64,65). U našoj studiji bolesnici stariji od 74 godine imali su značajno lošije preživljenje od bolesnika mlađih od 74 godine ( $p < 0,001$ ). Isto tako, u skupini umrlih značajno je veći broj starijih od 74 godine nego u skupini živih (27,4% prema 14%) ( $p = 0,001$ ).

U ovom radu analiziran je prognostički značaj tipa karcinoma pluća. U karcinomu nemalih stanica adenokarcinom ima medijan preživljenja 12 mjeseci (95%CI: 9,6-14) i pločasti karcinom 12 mjeseci (95%CI: 9,5-14,5) te nema razlike u duljini preživljenja ( $p = 0,708$ ), što je u skladu s podacima iz literature (62,65).

Bolesnici s karcinomom malih stanica imaju medijan preživljenja 8 mjeseci (95%CI: 6,7-9,3), a malobrojni bolesnici s ostalim neuroendokrinim karcinomima jednako kratko preživljenje. Prema svjetskoj literaturi, karcinom malih stanica ima značajno lošiju prognozu od adenokarcinoma i karcinoma pločastih stanica, što je rezultatima iz naše studije potvrđeno (50,62).

U zaključku, prema našoj studiji na 1165 ispitanika kojima je od 2012. do 2016. godine dijagnosticiran karcinom pluća na Odjelu za patologiju KBC Split, trend incidencije karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji je u muškaraca u blagom porastu, a dob u kojoj se dijagnosticira nešto mlađa nego u svijetu. Žene žive prosječno 8 mjeseci duže od muškaraca. Petogodišnje preživljenje od 16,5% je veće od hrvatskog prosjeka. Spol, dob i tip karcinoma su nezavisni prognostički čimbenici, čime smo potvrdili rezultate drugih kliničkih i populacijskih studija.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. U uzorku od 1165 ispitanika s karcinomom pluća je 74% muškaraca. Medijan dobi u času dijagnoze je 66 godina, a najbrojniji ispitanici u sedmom desetljeću života.

2. Najčešći tipovi su adenokarcinom (42,9%), karcinom pločastih stanica (32,7%) i karcinom malih stanica (16,7%). Ostalih neuroendokrinih karcinoma bilo je 1,7%. Ostali karcinomi i mješani karcinomi su zastupljeni u 5,7% slučajeva. Udio adenokarcinoma u žena je značajno veći nego u muškaraca, a udio karcinoma pločastih stanica značajno veći u muškaraca.

3. U istraživanom vremenskom razdoblju vidi se blagi porast incidencije karcinoma pluća u muškaraca.

4. Ispitanice s karcinomom pluća živjele su prosječno 8 mjeseci duže nego muškarci. Rizik smrtnog ishoda je 1,34 put veći u muškaraca nego žena. Ispitanici stariji od 74 godine u vrijeme postavljanja dijagnoze imali su kraće preživljenje nego mlađi od 74 godine. Rizik smrtnog ishoda je za 1,12 puta veći u ispitanika s karcinomom malih stanica/ostalim neuroendokrinim karcinomima nego u ispitanika s adenokarcinom/karcinomom pločastih stanica.

5. Prosječna dužina preživljenja od karcinoma pluća je 22,3 mjeseca. Medijan preživljenja je 10 mjeseci. Petogodišnje preživljenje je 16,5%.

6. Nije utvrđena razlika u duljini preživljenja između ispitanika s karcinoma pločastih stanica i adenokarcinomom, kao ni između ispitanika s karcinom malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma. Ispitanici s karcinomom pločastih stanica/adenokarcinomom imaju značajno dulje preživljenje od ispitanika s karcinomom malih stanica/ostalim neuroendokrinim karcinomima (medijan 12 prema 8 mjeseci).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Systema respiratorium. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. korigirano izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 287-93.
2. Carlos Junqueira L, Carneiro J. Dišni sustav. U: Carlos Junqueira L, Carneiro J. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 349-68.
3. Križanac Š, Brčić L, Đačić S, Seiwert S. Bolesti dišnog sustava. U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 379-418.
4. Sadler TW. Dišni sustav. U: Sadler TW. Langmanova medicinska embriologija. 10. izdanje. Zagreb : Školska knjiga; 2008. str. 197-203.
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 10.
6. Population Fact Sheets [Internet]. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2012 [citirano: 4. lipnja 2018.]. Dostupno na: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
7. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, Samet J, Shields P, Caporaso N. Lung cancer epidemiology and etiology. U: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2004. str. 12-15.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, izvješća (2015) [Internet]. Zagreb; 2018. [citirano: 4. lipnja 2018.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten\\_2015\\_rak\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf)
9. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 20.
10. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016;4(8):150.
11. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, i sur. Smoking and lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(8):811-15.

12. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 115-25.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. str. 537-44.
14. Powell CA, Brambilla E, Bubendorf L, Dacic S, Dziadziuszko R, Geisinger K, i sur. Molecular testing for treatment selection in lung cancer. U: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 22-25.
15. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:331-48.
16. Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29(1):23-36.
17. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature.* 2014;507(7491):190-4.
18. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, i sur. 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 USA.* 2004;101(36):13306-11.
19. Mao C, Qiu LX, Liao RY, Du FB, Ding H, Yang WC, i sur. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer.* 2010;69(3):272-8.
20. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1580-6.
21. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113:5-21.
22. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21:ii65-ii71.
23. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Cancers (Basel).* 2012; 4(3):777-98.

24. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1133-41.
25. Percy C, Sobin L. Surveillance, epidemiology, and end results lung cancer data applied to the World Health Organisation's classifications of lung tumors. *J Natl Cancer Inst* 1983;70: 663-6.
26. Nicholson AG, Brambilla E, Beasley MB, Caporaso NE, Carvalho L, Dalurzo ML, i sur. Large cell carcinoma. U: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 80-85.
27. Yatanabe Y, Brambilla E, Rekhtman N, Aisner SC, Casporaso NE, Gonzalez S, i sur. Adenosquamous carcinoma. U: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 86-87.
28. Kerr KM, Pelosi G, Austin JHM, Brambilla E, Geisinger K, Jambhekar NA, i sur. Pleomorphic, spindle cell, and giant cell carcinoma. U: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 88-90.
29. Koss MN, Kerr KM, Pelosi G, Austin JHM, Brambilla E, Geisinger K, i sur. Carcinosarcoma. U : Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. str. 91-92.
30. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(49):809-20.
31. Samaržija M, Jakopović M. Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* 4. promjenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb : Naklada Ljevak; 2008. str. 706-15.
32. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes : ACCP evidenced-based clinical practice guidelines(2nd edition) *Chest.* 2007;132:149S-60S.

33. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-54.
34. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, i sur. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):197-223.
35. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician.* 2015;91(4):250-6.
36. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
37. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, i sur. 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.
38. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, i sur. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for *EGFR* and *ALK* tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(7):823-59.
39. Tsao MS, Nicholson AG, Hirsch FR. Implementation of PD-L1 Testing for Personalized Therapy for Lung Cancer. U: Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR. *IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer.* North Fort Myers: Editorial Rx Press; 2017. str. 109-113.
40. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, i sur. 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 Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
41. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5): e278-e313.

42. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, i sur. Treatment for stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e314-e340.
43. Dinko Stančić-Rokotov, Zoran Slobodnjak. Torakalna kirurgija. U: Tomislav Šoša, Željko Sutlić, Zdenko Stanec, Ivana Tonković i sur. Kirurgija. Zagreb. Naklada Ljevak; 2007. str. 627-33.
44. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, i sur. Treatment of stage IV non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5):e341-e368.
45. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, i sur. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.
46. HZZO. Odluka o utvrđivanju dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. NN 14/2018; NL 452.
47. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Lovasić IB, Juretić A. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica. Liječ Vjesn. 2017;139:365-71.
48. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e400S-e419S.
49. Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardisation of rates: A new WHO standard. [Internet]. World Health Organisation. 2000. [citirano: 30. lipnja 2018.]. Dostupno na:<http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
50. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda. [citirano :23. lipnja 2018]. Dostupno na: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/sections.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/sections.html)
51. Wong MCS, Lao XQ, Ho KFH, Goggins W, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. Sci Rep. 2017;7:14300.



52. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994;3:242-7.
53. Janković M, Samaržija M, Jakopović M, Kuliš T, Znaor A. Trends in lung cancer incidence and mortality in Croatia, 1988 to 2008. *Croat Med J*. 2012;53(2):93-9.
54. Siroglavić KJ, Vižintin MP, Tripković I, Šekerija M, Kukulj S. Trends in incidence of lung cancer in Croatia from 2001 to 2013: gender and regional differences. *Croat Med J*. 2017;58(5):358-63.
55. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type :male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117(2):294-9.
56. Travis WD, Krug LM, Rusch V. Large cell neuroendocrine carcinoma. U: Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH et al. *Textbook of Uncommon Cancer*. Chichester: John Wiley & Sons; 2006. str. 298-306.
57. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
58. Nakamura H, Ando K, Shinmoyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, i sur. Female gender is an independant prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(5):469-80.
59. Sahnoun AE, Case LD, Santoro TJ, Schwartz GG. Anatomical distribution of small cell lung cancer: effects of lobe and gender on brain metastasis and survival. *Anticancer Res*. 2005;25(2A):1101-8.
60. Singh S, Parulekar W, Murray N, Feld R, Evans WK, Tu D, i sur. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):850-6.
61. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, i sur. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with minimum follow-up of 5 years. *Cancer*. 2000;89(3):523-33.

62. Sagerup CM, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax*. 2011; 66(4):301-7.
63. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6:1507-13.
64. Biswas T, Walker P, Podder T, Rosenman J, Efid J. Important prognostic factors for lung cancer in tobacco predominant Eastern North Carolina: Study based on a single cancer registry. *Lung Cancer*. 2014;84(2):116-20.
65. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):792-801.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Analizirati duljinu preživljenja ispitanika s karcinomom pluća dijagnosticiranim na Odjelu za patologiju KBC-a Split i usporediti sa sličnim studijama.

**Ispitanici i metode:** U uzorku je 1165 ispitanika kojima je susljedno od 01.01.2012, do 31.12.2016. dijagnosticiran karcinom pluća na Odjelu za patologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split. Iz računalne baze prikupljeni su podaci o dobi i spolu, vrsti bioptičkog uzorka i tipu karcinoma. Status ispitanika (živ ili mrtav) utvrđen je iz baze podataka bolničke mrtvozorničke službe i knjige umrlih Matičnog ureda Županije Splitsko-dalmatinske. Ispitanici su praćeni do 1. prosinca 2017. Preživljenje je izračunato u mjesecima od datuma uzimanja biopsije do dana smrti ili zadnjeg dana praćenja.

**Rezultati:** Od 1165 ispitanika, 74% je muškog, a 26% ženskog spola. Medijan dobi je 66 godina. Većina uzoraka je dobivena bronhoskopski (78,5%). Najviše je ispitanika s adenokarcinomom (42,9%), karcinomom pločastih stanica (32,7%) i karcinomom malih stanica (16,7%). U muškaraca adenokarcinom je neznatno češći od karcinoma pločastih stanica (38,6% prema 38%), a u žena značajno češći (55,3% prema 17,8%). U promatranom razdoblju vidi se blagi porast incidencije u muškaraca. Prosječna duljina preživljenja je 22,3 mjeseca, medijan 10 mjeseci, a petogodišnje preživljenje 16,5%. Stariji od 74 godine imaju značajno kraće preživljenje od mlađih od 74 godine ( $p < 0,001$ ). Nema razlike u duljini preživljenja između ispitanika s adenokarcinomom i karcinomom pločastih stanica ( $p = 0,708$ ), kao ni između karcinoma malih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma ( $p = 0,820$ ). Rizik smrtnog ishoda je veći 1,34 puta za muškarce u odnosu na žene ( $p < 0,001$ ) i 1,12 puta veći za karcinom malih stanica/ostale neuroendokrine karcinome nego za karcinom pločastih stanica i adenokarcinom zajedno ( $p = 0,05$ ). Rizik smrtnog ishoda karcinoma malih stanica je za 1,13 puta veći nego od adenokarcinoma, karcinoma pločastih stanica i ostalih neuroendokrinih karcinoma zajedno (95%CI: 1,04-1,24;  $p = 0,005$ ).

**Zaključci:** Trend incidencije karcinoma pluća u Splitsko-dalmatinskoj županiji je za muškarce u blagom porastu, a dob u kojoj se dijagnosticira nešto mlađa nego u svijetu. Žene žive prosječno 8 mjeseci duže od muškaraca. Petogodišnje preživljenje od 16,5% je veće od hrvatskog prosjeka. Spol, dob i tip karcinoma su nezavisni prognostički čimbenici, čime smo potvrdili rezultate drugih kliničkih i populacijskih studija.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Lung cancer in the biopsies of University Hospital of Split from 2012.-2016. - Analysis of Survival

**Research Objective:** To analyze survival rate of patients with lung cancer diagnosed at The Department of Pathology of University Hospital of Split and compare it with other studies.

**Patients and Methods:** The sample contains data of 1165 patients whom the lung cancer was pathohistologically diagnosed from January 1st, 2012 until December 31st 2016 at the Department of Pathology. Patient's sex and age, type of biopsy specimen and type of cancer were collected from the departments archive. An outcome (alive or dead) was determined from the database of Mortality Register of the Split-Dalmatia County. Follow-up was finished in December 1, 2017. Survival was measured in months, from the date of biopsy until the day of death, or the last day of follow-up.

**Results:** Out of 1165 patients, 74% were males and 26% females. Median of age was 66 years. Most of the samples were obtained by bronchoscopy (78.5%). Most common types were adenocarcinoma (42.9%), squamous cancer (32.7%) and small cell carcinoma (16.7%). In males, adenocarcinoma and squamous cancer occurred equally (38.6% versus 38%), and in females adenocarcinoma was more common (55.3% versus 17.8%). In the observed period, there was a slight increase in incidence among males. The average survival was 22.3 months, median 10 months, and five-year survival 16.5%. The patients older than 74 had shorter survival than younger ones ( $p < 0.001$ ). There was no difference in overall survival of patients with adenocarcinoma and squamous carcinoma ( $p = 0.708$ ), as well as between small cell carcinoma and other neuroendocrine carcinomas ( $p = 0.820$ ). The death rate was 1.34 times higher for men than women ( $p < 0.001$ ) and 1.12 times higher for small cell carcinoma/neuroendocrine carcinomas than for squamous cancer/adenocarcinoma ( $p = 0.05$ ). Death rate for small cell carcinoma was 1.13 times higher than adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and other neuroendocrine carcinoma together (95% CI: 1.04-1.24,  $p = 0.005$ ).

**Findings:** In Split-Dalmatia County slight increase in incidence of lung cancer is observed. The age of diagnosis is slightly younger than in rest of the world. Women live on average 8 months longer than men. Five-year survival of 16.5% is higher than the country average, 10%. In conclusion, in our study gender, age, and type of lung cancer are independent prognostic factors, thus confirming the results of other clinical and population studies.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODACI:**

---

**Ime i prezime:** Luka Jukica

**Datum rođenja:** 16. veljače 1994.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Gradac 15, Strožanac 21312

**E-mail adresa:** lukajukica11@gmail.com

## **ŠKOLOVANJE:**

---

2000.-2008.- Osnovna škola Strožanac

2008.-2012.- III Gimnazija, Split

2012.-2018.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

---

Vozač automobila B kategorije

Engleski jezik (C2)

Njemački jezik (B1)