



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Оливера Лончаревић**

**Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и  
стогу петогодишњег преживљавања хируршки лечених  
пацијената са неситноћелијским карциномом плућа**

докторска дисертација

**Ментор: Проф. др Марина Петровић**

Крагујевац, 2017. год.

## 1. Увод

Карцином плућа је један од најчешћих малигних тумора данашњице широм света (1-3). Водећи је узрок смртности међу пацијентима који су умрли од малигних болести (1, 3). Процењено је да је 2012. године било 1.800.000 новодијагностикованих пацијената са карциномом плућа (12,9% од свих малигнитета), док је 1.590.000 умрло (19,4% од свих малигнитета). Карцином плућа је најчешћи карцином код мушкараца (16,7% свих малигнитета), док је код жена на четвртом месту по учесталости, а други по умирању (4). Неситно-ћелијски карцином плућа (енг. Non-Small Cell Lung Cancer- NSCLC) чини око 85% од свих карцинома плућа (5, 6). Више од 65% од свих пацијената са NSCLC у тренутку постављања дијагнозе већ има присутне локалне инфилтрације или удаљене метастазе (5, 7). На основу патохистолошких карактеристика, најчешћи типови NSCLC су сквамозелуларни карцином и аденокарцином (8).

Претходно приказани епидемиолошки подаци показују да карцином плућа, односно NSCLC као најчешћи ентитет, има велики значај јер се ради о веома агресивном малигнитету. Укупно петогодишње преживљавање за карциноме плућа у свим стадијумима јесте 16,8% (9). Ова стопа значајно варира у зависности од стадијума карцинома плућа у тренутку постављања дијагнозе и то од 52,2% за болест која је локалног карактера, 25% за регионално проширену болест, до 4% код стања где су већ присутне удаљене метастазе.

Неситноћелијски карцином плућа има значајан утицај на преживљавање, квалитета живота и смањења радне способности и продуктивности (10). Након постављања дијагнозе болести са клинички потврђеним налазом карцинома плућа, свеобухватан терапијски приступ зависи од фазе болести, хистопатолошког налаза, визуелизационе дијагностике и налаза туморских маркера и генских анализа. Терапија ових пацијената представља комбинацију хируршког лечења, зрачне терапије и/или хемиотерапије у зависности од стадијума болести (10).

Болесници у I, II и III клиничком стадијуму болести према TNM класификацији, се лече операцијом, након чега се процењује потреба за додатним антитуморским лечењем. И поред примењеног лечења, оперисаних пацијената са NSCLC могу се очекивати рецидиви болести локалног или удаљеног карактера у различитим стопама. Појава локалног рецидива у првих пет година се јавља код 10% пацијената у I стадијуму, код 12% у II стадијуму и 15% у III стадијуму болести (11). Појава удаљеног рецидива се јавља код 15% у IA стадијуму, 30% у IB, код 40% у II стадијуму болести и 60% у III стадијуму.

Сумирајући претходно изнешене податке, можемо рећи да прогноза болести зависи од стадијума болести према TNM класификацији (енг. T-primary tumor, N-regional lymph

nodes, M-distant metastasis- TNM) (10). Свега 25-40% карцинома плућа су ресектабилни у време када се постави дијагноза, а свега 20% од њих има ограничену болест у време када се подвргавају хируршком лечењу. Зато је најбитније да се дијагноза карцинома плућа постави што раније, док је карцином још увек ограничен на једно плуће, како би се мога лечеити операцијом. С друге стране, када већ постоје регионалне или удаљене метастазе, лечење је далеко теже и са неизвесном и лошом прогнозом.

### **1.1. Хистопатолошка класификација тумора плућа**

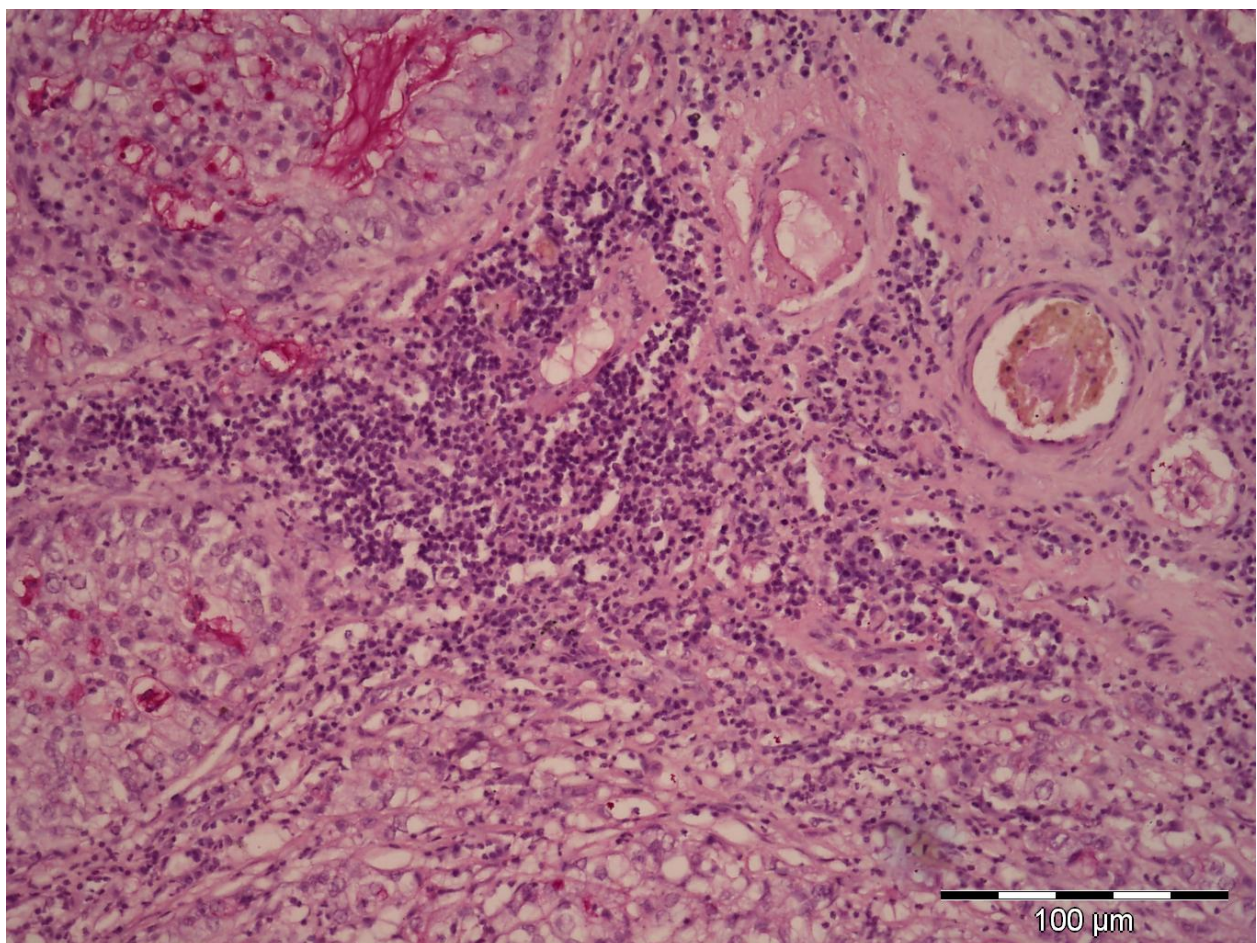
Тумори настали у плућима су хистопатолошки хетерогена група. Према Светској здравственој организацији, тумори плућа се класификују у неколико група: малигни епителни тумори, бенигни епителни тумори, лимфопрлиферативни тумори, остали тумори и метастатски тумори (8). Најзначајнији су малигни епителни тумори. Малигни тумори плућа се патохистолошки класификују у две велике групе: тумори епитела и тумори мезотела. Малигни епителни тумори се деле на микроцелуларне, сквамозелуларне (слика 1), аденокарциноме (слика 2), крупноћелијске карциноме, аденосквामозне, саркоматоидне карциноме, карциноиде, туморе жлезданог ткива и преинванзивне лезије. Сви побројани типови малигнух тумора плућа, сем микроцелуларног карцинома, спадају у групу неситноћелијских карцинома плућа (NSCLC), око 80-85% од свих карцинома плућа (8, 12).

Различите фенотипске карактеристике тумора плућа могу се вероватно објаснити чињеницом да различити тумори плућа потичу од различитих хистолошких типова ћелија плућа. Као потврда овога, јесте и чињеница да се карцином плућа често састоји од више хистолошких типова ћелија (13). Често се у туморима могу наћи ћелије са хистолошким карактеристикама и ситноћелијских и неситноћелијских карцинома плућа. Због тога се претпоставља да је могућ прелазак из ситноћелијског у неситноћелијски карцином плућа, чиме се може објаснити прогресија тумора, с једне стране, и резистенција на одређену терапију, с друге стране.

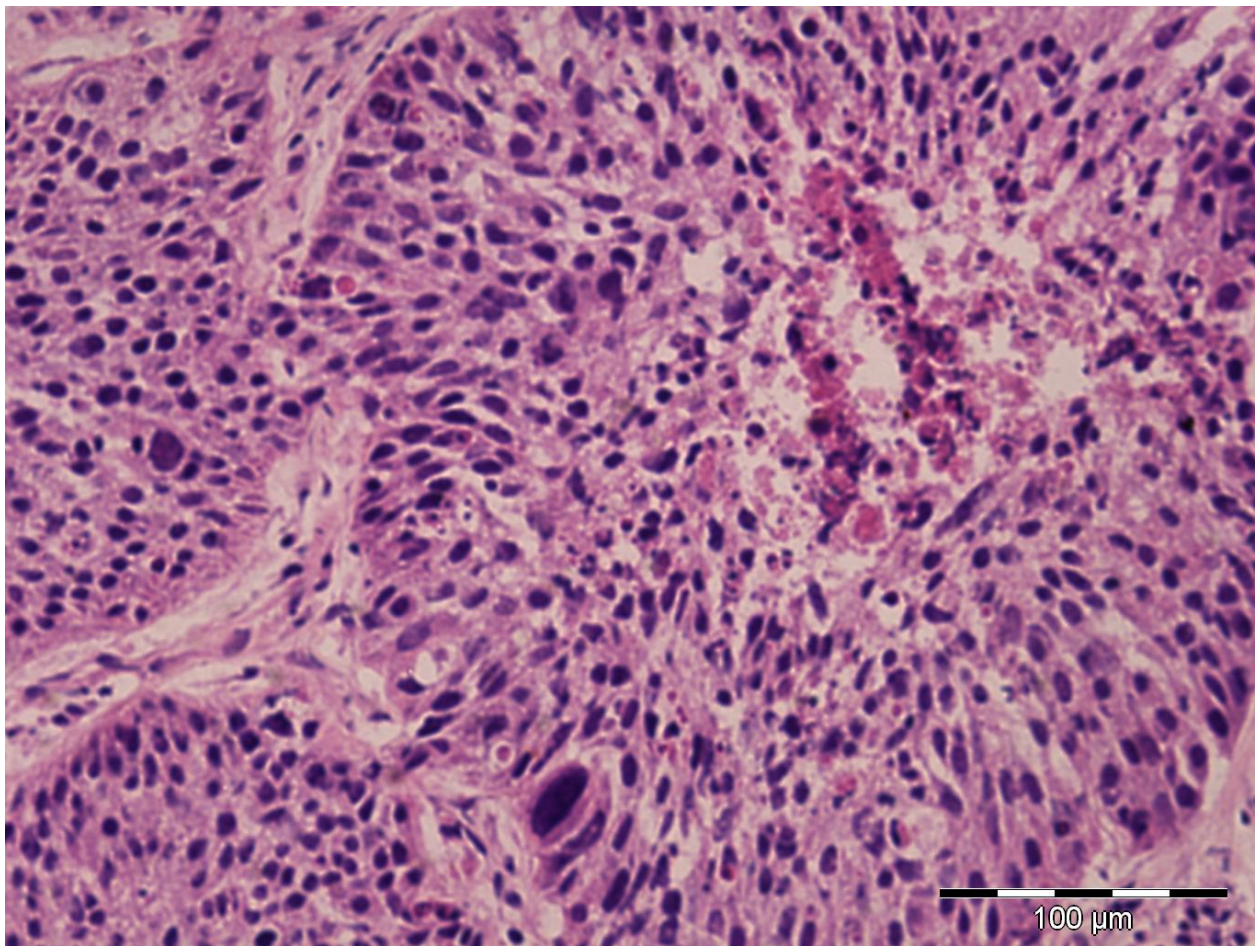
Разноликост ћелија тумора плућа последица је разноврсности нормалних типова ћелија дуж трахеобронхијалног стабла и њихових плурипотентних ћелија претеча. Од недиферентоване субмукозне жлездане ћелије настају серозне, мукозне тубуларне ћелије, дукталне, цилијарне и миоепителијалне ћелије. Од базалних и прогениторских кубоидних ћелија настају кубоидне епителне, цилијарне и пехарасте ћелије. Прелазне бронхоалвеоларне ћелије су такође плурипотентне и из њих се могу развити кубоидне, цилијарне, пехарасте, алвеоларне ћелије тип I и тип II. Неуроендокрине, секреторне ћелије налазе се у проксималном делу респираторног тракта. Алвеоларне ћелије тип I и тип II су

типичне за дистални алвеоларни део плућа. Епителних ћелија проксималног дела респираторног тракта могу се малигно трансформисати у сквамoцелуарни карцином. Из неуроендокриних и секретоних ћелија проксималног и прелазног дела могу да настану микроцелуларни карциноми. Из алвеоларних ћелија тип II или из Clara ћелија могу настати аденокарциноми. Специфичност популације матичних ћелија респираторног тракта доприноси разноврсности ћелија карцинома плућа. Поред тога ова разноврсност сматра се одговорном и за настанак резистенције на цитостатску терапију (14).

**Слика 1.** Аденокарцином са мултифокалном хеморагијом, обилним мононуклеарним инфилтратом и интраваскуларном неопластичном тромбозом, Н&Е бојење, увеличање 150х



**Слика 2.** Сквамoцелуларни карцином високог степена малигнитета нуклеарног градуса 3 са бизарним нуклеусима и централном некрозом тумора, Н&Е бојење, увељичање 250х



Преинвазивне лезије: Промене у регулацији ћелијске пролиферације представљају прве кораке у процесу малигне трансформације. С обзром на то да генске лезије које су неопходне за малигни генотип чешће настају приликом ћелијске деобе, већа је вероватноћа да малигну трансформацију претрпи хиперпролиферисани епител. Управо из тог разлога хиперплазија епитела представља прву морфолошки препознатљиву преинвазивну лезију бронхијалног епитела. Сквамозна метаплазија је следећи корак према дисплазији и настанку „карцинома ин ситу“. Одговор сваке мукозне мембране на хроничну иритацију је појачано стварање секрета (мукуса). Та појачана секреција јавља се као последица повећања броја мукозних – пехарастих ћелија. Хиперплазија базалних ћелија означава присуство три или више нивоа базалних ћелија, које могу имати улогу резервних ћелија и практично могу комплетно заменити редове диференцираних ћелија, а да при томе не показују атипичност. Сквамозна метаплазија настаје када се респираторни епител замени задебљалим сквамозним епителом, са зоном базалних ћелија и интермедијарном зоном крупнијих ћелија. Може постојати и кератинизација, али без атипичности. Сквамозна метаплазија обично настаје као последица хроничне иритације бронхијалне слузнице. Треба напоменути да

сквамозна метаплазија не мора напредовати у сквамозну дисплазију и карцином ин ситу. Сквамозна дисплазија и карцином ин ситу су препознатљиве прекурсорске лезије за настанак бронхогеног сквамоцелуларног карцинома, као и за микроцелуларни карцином. Дисплазија може бити блага, умерена или тешка.

Атипична аденоматозна хиперплазија представља претечу, односно преинвазивну лезију аденокарцинома и подразумева пролиферацију ћелијских линија са благом или умерено израженом атипичном у алвеоланим или респираторним бронхиолама. Иначе се ради или о Clara ћелијама или о алвеоларним ћелијама тип II (15).

Према најновијој класификацију тумора плућа према Светској здравственој организацији из 2011. године класификација се базира на малим ткивним и на цитолошким узорцима (8) (слика 3):

Слика 3. Класификација тумора плућа Светске здравствене организације из 2011. године

<b>Malignant epithelial tumours</b>		<b>Mesenchymal tumours</b>	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Epithelioid haemangi endothelioma	9133/1
Papillary	8052/3	Angiosarcoma	9120/3
Clear cell	8084/3	Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Small cell	8073/3	Chondroma	9220/0
Basaloid	8083/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Small cell carcinoma	8041/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Combined small cell carcinoma	8045/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Adenocarcinoma	8140/3	Lymphangioleiomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma, mixed subtype	8255/3	Synovial sarcoma	9040/3
Acinar adenocarcinoma	8550/3	Monophasic	9041/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Biphasic	9043/3
Bronchioloalveolar carcinoma	8250/3	Pulmonary artery sarcoma	8800/3
Nonmucinous	8252/3	Pulmonary vein sarcoma	8800/3
Mucinous	8253/3		
Mixed nonmucinous and mucinous or indeterminate	8254/3	<b>Benign epithelial tumours</b>	
Solid adenocarcinoma with mucin production	8230/3	Papillomas	
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Mucinous ("colloid") carcinoma	8480/3	Exophytic	8052/0
Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3	Inverted	8053/0
Signet ring adenocarcinoma	8490/3	Glandular papilloma	8260/0
Clear cell adenocarcinoma	8310/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Large cell carcinoma	8012/3	Adenomas	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Alveolar adenoma	8251/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Papillary adenoma	8260/0
Basaloid carcinoma	8123/3	Adenomas of the salivary gland type	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Mucous gland adenoma	8140/0
Clear cell carcinoma	8310/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype	8014/3	Others	
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Sarcomatoid carcinoma	8033/3	<b>Lymphoproliferative tumours</b>	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type	9699/3
Spindle cell carcinoma	8032/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Giant cell carcinoma	8031/3	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Carcinosarcoma	8980/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Pulmonary blastoma	8972/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Carcinoid tumour	8240/3	Hemangioma	
Typical carcinoid	8240/3	Sclerosing hemangioma	8832/0
Atypical carcinoid	8249/3	Clear cell tumour	8005/0
Salivary gland tumours		Germ cell tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Teratoma, mature	9080/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Immature	9080/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Other germ cell tumours	
Preinvasive lesions		Intrapulmonary thymoma	8580/1
Squamous carcinoma <i>in situ</i>	8070/2	Melanoma	8720/3
Atypical adenomatous hyperplasia		<b>Metastatic tumours</b>	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia			

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (8) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline of uncertain behaviour.

Преузето из: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.

Велики значај нове класификације тумора је управо због могућности коришћења хистолошке дијагнозе као предиктора за исход терапије код пацијената у одмаклом стадијуму болести.

## 1.2. Клиничка слика пацијената са NSCLC

Пацијенти са карциномом плућа имају различите симптоме и знаке болести (16). Генерално, најпре се јављају локалне манифестације у зависности од локализације тумора

са регионалним или удаљеним метастазама. Може се јавити и паранеопластични синдром са кардиоваскуларним манифестацијама (тромбофлебитис и небактеријски тромботични ендокардитис), неуромускуларним манифестацијама (демценција, мијастенични синдром, церебрална дегенерација, лимбички енцефалитис, оптички неуритис или ретинопатија, полиомиозитис итд.), нефротичким синдромом, гастроинтестиналним манифестацијама (карциноидни синдром и кахексија), хематолошким манифестацијама (еритроцитоза и леукоцитоза), метаболичким манифестацијама (поремећај АДН или АСТН, хиперкалцемија и поремећај гонадотропних хормона), грозницом, хипертрофичном пулмоналном остеоартропатијом и дерматолошким манифестацијама (ихтиозис, еритема гиратум, дерматомиозитис и акантозис нигриканс).

Симптоми и знаци карцинома плућа пре свега зависе од локализације, величине тумора, постојања метастаза, као и од системских манифестација које настају као последица тзв. паранеопластичних синдрома (16). Преко 90% пацијената у тренутку постављања дијагнозе има већ испољене симптоме. Централно локализовани тумори јављају се у главном бронху или лобарном бронху, или у проксималном делу сегментног бронха и најчешће су праћени диспнејом, кашљем и отежаним дисањем услед опструкцијског поремећаја вентилације. Могу се јавити и хемоптизије, визинг или стридор, бол у грудима, а код постојања постопструктивног пнеумонитиса јавља се и фебрилност. С друге стране, када су тумори периферне локализације најчешћи симптоми су кашаљ, диспнеја услед рестрикцијског поремећаја вентилације и болови, али и хемоптизије, плеурални излив и стварање шупљина услед туморске некрозе. Међутим, код карцинома плућа најчешћи симптоми који се јављају су: кашаљ, губитак у телесној маси, диспнеја, бол у грудима и искашљавање.

Код интраторакалног екстензивног раста тумора могу се јавити следећи клинички ентитети: Pancoast тумор или *superior sulcus* тумор, синдром горње шупље вене, парализа рекурентног нерва, захватање плућне марамице и дијафрагме, захватање зида грудног коша, захватање перикарда и срца и захватање једњака (16). Екстраторакалним ширењем тумора могу настати метастазе у централном нервном систему, метастазе у јетри, метастазе у надбубрежним жлездама и метастазе у костима.

Паранеопластични синдроми настају као последица стварања системских фактора (полипептидни хормони, цитокини, амини, хормонима сличне супстанце, имуни комплекси, антитела и други) од стране карцинома плућа. Испољавају се у облику системских, ендоркинолошких, неуролошких, кожных, хематолошких и бубрежних манифестација. Системске манифестације су најчешће неспецифичне и укључују губитак апетита, губитак телесне масе и повишену телесну температуру (16-18).



### 1.3. TNM класификација и стејдинг карцинома плућа

Најбољи претказатељ преживљавања болесника са карцином плућа и најчешће коришћена класификација за одређивање стадијума болести NSCLC је TNM класификација, која даје јасну слику анатомског ширења карцинома плућа. Ово се постиже дефинисањем стања примарног тумора (T), ширења у регионалне лимфне жлезде (N) и присуства метастаза (M). На основу TNM класификације болесници са подједнаким изгледима преживљавања сврставају се у пет клиничких стадијума, на основу којих се одређује начин лечења (19-21).

На основу TNM класификације омогућено је да се формира стејдинг систем (енг. staging) за малигне туморе свих органа, а међу њима и за карциноме плућа. Овај јединствени систем омогућава да се дефинишу хомогене групе болесника са сличним анатомским карактеристикама проширености карцинома код којих је могуће предвидети даљу еволуцију болести, проценити ефекте примењене терапије и одредити прогнозу.

Стејдинг обухвата податке из историје болести, физикалног прегледа, радиолошких, хируршких и патоанатомских испитивања, који омогућавају да се одреди анатомска проширеност карцинома плућа у тренутку постављања дијагнозе и одреди почетни начин лечења. Циљ свих поступака је да се одреде подгрупе сличног или истог стадијума анатомског развоја и проширености болести. Основна идеја стејдинга је у томе да сличност у стадијуму проширености може утицати на клинички ток болести, врсту анитутморског лечења и њену прогнозу.

Да би такав систем био применљив неопходно је утврдити морфолошке карактеристике тумора. Тачна патохистолошка дијагноза је основни параметар за даљу евалуацију болесника.

Између хистолошких типова карцинома плућа постоји јасна разлика у биолошком карактеру сваког ћелијског типа и врло битна разлика у прогнози. Показало се да и у оквиру исте стејдинг групе или подгрупе, без обзира на хомогеност, постоји разлика у ефекту примењене терапије. У циљу тачнијег процењивања прогнозе и ефикасности одређеног терапијског модалитета чине се бројни напори у испитивању целуларних и генетских промена који би послужили као маркери туморских ћелија (22). Верује се да ће стечено знање о специфичним туморским биомаркерима допринети интеграцији функционалног биолошког и анатомског стејдинга.

Класификовање болесника на основу анатомске проширености тумора полази од чињенице да тумори исте или сличне локализације и ткивног порекла (ћелијског типа) имају сличан модел раста и ширења (дисеминације).

- T - означава проширеност примарног тумора и уз нумеричке додатке од T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub> описује величину тумора или инвазивни раст директним урастањем у околне структуре
- N - означава стање регионалних лимфних чворова, а уз нумеричке додатке од N<sub>0</sub>-N<sub>3</sub> указује на одсуство или повећани степен туморске проширености
- M - означава одсуство или присуство удаљених метастаза и са нумеричким додатком описује степен дисеминације тумора M<sub>0-1</sub>.

Према нашем Националном водичу добре клиничке праксе (10), карциноми плућа се класификује на основу 7. ревизије TNM система, међутим од почетка 2017. године уведена је и 8. ревизија TNM система, која је представљена у наставку текста (23, 24) (табела 1).

**Табела 1. TNM систем**

Окултни карцином	Tx	N0	M0
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум Ia1	T1(ми)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Стадијум Ia2	T1б	N0	M0
Стадијум Ia3	T1ц	N0	M0
Стадијум Ib	T2a	N0	M0
Стадијум IIa	T2б	N0	M0
Стадијум IIб	T1a-ц	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2б	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадијум IIIa	T1a-ц	N2	M0
	T2a,б	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Стадијум IIIб	T1a-ц	N3	M0
	T2a-б	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Стадијум IIIц	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Стадијум IVa	Било који T	Било који N	M1a
	Било који T	Било који N	M1б
Стадијум IVб	Било који T	Било који N	M1ц

Компоненте TNM система приказане су у табелама 2, 3 и 4 према најновијој 8. ревизији TNM система, а према критеријума Светске здравствене организације и нашем Националном водичу добре клиничке праксе (8, 10, 23, 24).

**Табела 2.** Т компоненте TNM система

<b>Т компонента</b>	
Тх	Примарни тумор није утврђен, али је позитиван налаз малигнух ћелија у спутуму или испирку бронха, без визуализације радиолошким техникама и бронхоскопијом
Т0	Примарни тумор није евидентан
Тис	Carcinoma in situ
Т1	Тумор 3 cm или мањи у највећем дијаметру, окружен плућним ткивом или висцеларном плеуром, без бронхоскопски видљиве инвазије проксимално од лобарних бронха, локализован ван главног бронха
Т1(ми)	Минимално инвазивни аденокарцином
Т1а	Тумор 1 cm или мањи у највећем дијаметру
Т1б	Тумор већи од 1 cm, али не више од 2 cm у највећем дијаметру
Т1ц	Тумор већи од 2 cm, али не више од 3 cm у највећем дијаметру
Т2	Тумор већи од 3 cm, али мањи од 5 cm, или тумор који захвата главни бронх без обзира на удаљеност од карине трахеје, али без укључивања карине, захвата висцералну плеуру, удружен је са ателектазом или опструктивним пнеумонитисом који се шири на хиларну регију, укључујући део плућа или цела плућа
Т2а	Тумор већи од 3 cm, али мањи од 4 cm у највећој димензији
Т2б	Тумор већи од 4 cm, али мањи од 5 cm у највећој димензији
Т3	Тумор већи од 5 cm, али не већи од 7 cm у највећем дијаметру или директно урастање: зид грудног коша (укључујући и тумор горњег сакулуса), дијафрагме, френичног нерва, медијастиналне плеуре, паријеталног перикарда; или тумор у главном бронху на мање од 2 cm дистално од карине трахеје без захватања карине; или удружен са ателектазом или опструктивним пнеумонитисом целих плућа или одвојени туморски нодус(и) у истом режњу као и примарни тумор
Т4	Тумор већи од 7 cm у највећем дијаметру или инвазија било које структуре: дијафрагма, медијастинум, срце, велике крвне судове, трахеју, рекурентни нерв, једњак, кичмене пршљенове и карину трахеје; одвојени нодуси у различитом режњу истог плућа као примарни тумор

**Табела 3. N компоненте TNM система**

<b>N компонента</b>	
Nx	Регионалне лимфне жлезде нису одређиване
N0	Нема метастазе у регионалним лимфним жлездама
N1	Метастазе у ипсилатералним перибронхијалним и/или хиларним лимфним жлездама и интрапулмоналне лимфне жлезде укључујући растом директно захватање
N2	Метастазе у ипсилатералним медијастиналним и/или субкариналним лимфним жлездама
N3	Метастазе у контралатералним медијастиналним хиларним или скаленским или супраклавикуларним лимфним жлездама

**Табела 4. M компоненте TNM система**

<b>M компонента</b>	
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Удаљене метастазе
M1a	Одвојени туморски нодус(и) у контралатералном делу плућа, тумор са плеуралним нодусима, малигни плеурални и перикардни излив*
M1b	Појединачне вангрудне метастазе (подразумева и у удаљене лимфне жлезде)
M1c	Многобројне вангрудне метастазе у један или више органа

\*Највећи број плеуралних (перикардних) излива код карцинома плућа је последица метастатске болести; Међутим, код неких излива понављана цитолошка испитивања плеруалног излива добијеног торакоцентезом, су негативна а излив није хеморагичан и није ексудат; У оваквим околностима и уз клиничку одлуку да излив није узрокован тумором, излив би требало изузети из класификације

#### 1.4. Лечење пацијената са NSCLC

У терапији пацијената са карциномом плућа, као и у другим областима медицине, данас се може применити концепт персонализоване, циљане медицине, што је посебно значајно код хемотерапије, али и других терапијских опција (25). Персонализација приступа овим пацијентима подразумева процес који почиње са раним откривањем и лечењем хируршким путем и укључивањем адјувантне системске терапије (25). Крајњи циљ овог приступа јесте да се побољша укупно преживљавање ових пацијената, зависно од подтипа и стадијум тумора, које је упркос достигнућима у молекуларној дефиницији болести, скринингу и терапији, још увек незадовољавајуће (26).

Терапијска опција лечења пацијената са карциномом зависи од клиничког стадијума болести (27), а три најважнија податка на темељу којих се одређује начин на који ће болесник бити лечен јесу патохистолошка врста болести, анатомска проширеност болести и опште телесно стање болесника. Уз хируршко лечење, као терапију избора, у лечењу пацијената са NSCLC у I, II и IIIa клиничком стадијуму болести, користи се и допунска терапија: зрачна и цитостатска терапија (10, 28). Показано је да се најбољи резултати постижу управо комбинацијом хируршког лечења са поменутом друга два модалитета лечења, али све у зависности од општег стања пацијента (29, 30). У крајњим стадијумима болести у којима је тумор нересектибилан (IIIb и IV TNM стадијуми), пацијентима се може дати индукциона хемиотерапија како би се евентуално, ако је тумор сензитиван на примењену терапију, смањила туморска маса и пацијент превео у нижи стадијум болести у коме би се могло применити хируршко лечење, уколико би тумор постао ресектибилан (31, 32). Код тумора који су локализовани у лумену ваздушних путева може се применити фотодинамичка терапија која је показала добре резултате код малих тумора у лумену ваздушних путева. У новије време истраживања су фокусирана на изналажењу нових модалитета лечења, пре свега биолошке и генске терапије (2, 33).

Хируршка терапија, тј. ресекција, резервисана је пре свега за ране стадијуме NSCLC, I и II, уколико су задовољени сви потребни услови, било као једини вид лечења било као део мултимодалитетног приступа, с адјувантном (постоперативном) терапијом у одређеним индикацијама. Код комплетно ресецираног NSCLC, доказано је да адјувантна хемиотерапија побољшава преживљавање у субпопулацији пацијената са раним стадијумом болести (34-36).

У локално унапредовалој болести хирургија се ређе примењује, посебно као примарни приступ. Мултимодалитетни приступ је основни терапијски принцип (хемио- и радиотерапија, евентуално хирургија), а одлука о модалитету лечења увелико и најпре зависи од прецизно утврђеног стадијума болести. Притом је за одлуку о терапијском приступу нарочито од значаја за нехомогену групу стадијума III, статус медијастинумских лимфних жлезда (N2), с аспекта захваћености малигним процесом, и то не само зависно од специфичне локализације, већ и од броја захваћених жлезда и времена њихове патохистолошке дијагностике (пре- или пер-и постоперативно).

Савремена сазнања указују на то да је конкурентна хеморадиотерапија супериорна у односу на секвенцијалну терапију за пацијенте са нересектабилним стадијумом III NSCLC (37, 38). Хирургија се веома ретко примењује у пацијената у IV стадијуму болести. За оболеле у IV стадијуму болести који имају добар перформанс статус (PS), од користи је примена хемиотерапије на бази платине (39-41).

## Стадијум I и II

Одлука за хируршко лечење карцинома плућа заснива се пре свега на клиничкој процени стадијума болести и индикована је као први терапијски поступак, под условом да су испуњени стандардни критеријуми у погледу оперативног ризика у односу на планирани обим ресекције. Радикална радиотерапија спроводи се као примарни вид лечења у ресектабилном немикроцелуларном карциному плућа када пацијент очуваног општег стања (PS 0, 1) није подобан за операцију због стања коморбидитета, или одбија овај вид лечења.

На основу резултата досадашњих клиничких испитивања, нема индикација за рутинску примену адјувантне хемиотерапије после комплетне ресекције у Ia и Ib стадијуму NSCLC. Терапијске опције, међутим, за пацијенте са стадијумом Ia (T1aб N0 болест) са позитивним ресекционим рубом (P1 – микроскопски резидуална болест, P2 – макроскопски) обухватају: 1) ре-ресекцију тј. додатну ресекцију (што је пожељно у овом случају), 2) хемиорадиотерапију или 3) радиотерапију. Пацијенти са T1aб N0 тумором и са негативним ресекционим рубом (P0) само се прате, као што је већ речено, као и пацијенти са T2aб N0 тумором са негативним ресекционим рубом. Хемиотерапија се, међутим, препоручује као адјувантна терапија и за пацијенте са неким карактеристикама високог ризика, као што је слабо диференциран тумор, васкуларна инвазија, тзв. ”wedge” (клинаста) ресекција, минималне маргине, тумори већи од 4 cm, захваћеност висцералне плеуре и нодални статус непознат Nx. Ако је ресекциони руб позитиван у пацијента са T2aб N0 тумором, пацијент треба да буде подвргнут или операцији, тј. ре-ресекцији са постоперативном хемиотерапијом, или пак хемиорадиотерапији, потом плус хемиотерапији.

Код комплетно ресецираног NSCLC, доказано је да адјувантна хемиотерапија побољшава преживљавање у популацији пацијената са раним, II стадијумом болести (34-36). Дакле, после комплетне ресекције тумора у II стадијуму NSCLC, индикована је примена адјувантне хемиотерапије.

Што се тиче адјувантне зрачне терапије, није индикована после комплетне ресекције у овом стадијуму. Постоперативна зрачна терапија има оправдања у случају инкомплетне ресекције T3N0 тумора (захваћен зид грудног коша).

## Стадијум III

Оптimalан третман болесника у III стадијуму болести није јасно дефинисан и многи аспекти терапије су контроверзни. Мада постоје бројне опције за лечење, ниједна од њих, појединачно или у комбинацији, не доводи до задовољавајућег ефекта, излечења. Приступ болесницима у IIIa стадијуму је умногоме различит у односу на болеснике у IIIб стадијуму, пошто се ови потоњи генерално сматрају инооперабилним.

## Ша стадијум

Главне контроверзе у NSCLC односе се на лечење Ша стадијума NSCLC. Сва три терапијска модалитета – хирургија, хемиотерапија и радиотерапија – могу бити коришћени у третирању овог III стадијума. Текућа дебата је усмерена на то које модалитете користити и којим редоследом. Један од најважнијих фактора који утичу на лечење болесника у Ша стадијуму болести јесте захваћеност медијастиналних лимфних жлезда (N2). Болесници са N2 жлездама налазе се између болесника са ресектабилном болешћу (стадијум I и II), и болесника са нересектабилном болешћу (стадијум IIIб), и самим тим представљају групу са најкомплекснијим лечењем. Сходно резултатима претходно већ наведених најважнијих студија, адјувантна терапија је постала незаобилазни део мултимодалитетног приступа лечењу Ша стадијума NSCLC.

Адјувантна (постоперативна) хемиотерапија заснива се на чињеници да је најчешћи вид релапса болести у IIIА стадијуму у виду системске дисеминације, тј. удаљених метастаза. Како је већ раније речено, сходно резултатима најважнијих великих клиничких студија, адјувантна хемиотерапија је постала незаобилазни део мултимодалитетног приступа лечењу IIIА стадијума NSCLC. Као и код хируршки леченог II стадијума, дублет адјувантне хемиотерапије на бази платине се најчешће примењује и у оперисаних стадијума III NSCLC.

Стално актуелан проблем у вези са постоперативном хемиотерапијом остаје немогућност подношења пуне планиране дозе лекова, чак ни после елиминације извесних лекова (дохорубицин) и увођења лекова са мањом хематолошком токсичношћу. Место нових лекова – циљаних агенаса, комбинације цитостатика и молекуларне терапије у адјувантном приступу, процењује се у оквиру нових мултицентричних, рандомизованих студија.

Адјувантна (постоперативна) зрачна терапија. Једна клиничка студија показала је да локални рецидив као прво место појаве релапса болести настаје код 20% оперисаних без адјувантне терапије (већина N1, мањи број N2/T3N0), у односу на само 1% локалних рецидива у групи са постоперативном зрачном терапијом. Међутим, ни ова, као ни још неколико рандомизованих студија, није показала корист овог вида терапије у погледу дужине преживљавања.

Иако су поједине студије указале на штетан ефекат зрачне терапије после операције, њихове резултате треба прихватити с резервом. Узимајући у обзир наведено, постоперативна зрачна терапија у овом стадијуму оправдана је само код оперисаних са метастазама у више група медијастиналних жлезда, уколико постоји екстракапсуларна



захваћеност жлезда и захваћен ресекциони руб, и то само у циљу смањења ризика локалног рецидива. Дакле, постоперативна радиотерапија примењује се у: pN2, као и код резидуалне микроскопске болести на ресекционим маргинама (у циљу смањења локалног релапса) код пажљиво одабраних пацијената са очуваним PS, без већег коморбидитета након хирургије, као и очуване плућне функције и обавезно се мора спроводити 3Д конформалном техником у циљу смањења токсичности третмана.

### **IIIa – N0,1 стадијум**

Код пацијената са лезијама које захватају зид грудног коша, T3-4, N0-1 болест, они који су у почетку третирано оперативно (пожељни начин) требало би потом да буду лечени хемиотерапијом ако је ресекциони руб негативан; када је, пак, ресекциони руб позитиван, препорука је да буду лечени комбинованом хемиорадиотерапијом, плус потом хемиотерапијом или да се уради ре-ресекција (додатна ресекција), а онда потом примени адјувантна хемиотерапија. Сличан приступ препоручује се и за ресектабилне туморе проксималних дисајних путева или медијастинума (T3-4, N0-1).

У случају маргинално ресектабилног супериор сулкус тумора (T4, N0-1), ако се лезија преведе у ресектабилни статус након иницијалне терапије (тзв. „downstaging“), индикуван је тада хируршки приступ, ресекција и потом адјувантна хемиотерапија. Ако лезија не конвертује (остаје иноперабилна), требало би да следи комплетна дефинитивна радиотерапија, а након тога примена хемиотерапије као адјувантне терапије.

### **IIIa-N2 стадијум**

Дакле, за пацијенте у стадијуму IIIa са (клинички) позитивним медијастинумским лимфним жлездама (T1-3 N2), терапијске опције пре свега зависе од налаза патохистолошке анализе медијастинумских лимфних жлезда. У случају да су медијастиналне лимфне жлезде захваћене, болест се сврстава у прецизан III стадијум и најадекватнији је мултимодални приступ лечењу. Уколико су ове жлезде патолошки негативне у смислу малигне захваћености, даље разматрање ресектабилности зависи и од процене T фактора (с обзиром на то да су T4 тумори великом већином примарно нересектабилни). Пацијенти са негативним налазима биопсије медијастинумских жлезда су кандидати за хируршки приступ уз додатну евалуацију ресектабилности у време хирургије. За пацијенте са ресектабилним туморима, индикувана је током операције дисекција медијастинумских жлезда или узорковање („sampling“) лимфних жлезда.

Ипак, код већине оперисаних у овом IIIa стадијуму постоје метастазе у лимфним жлездама медијастинума (IIIa N2). Након операције спроводи се конкомитантна хемио и зрачна терапија.

Генерално, терапија избора за пацијенте са NSCLC од I до IIIa TNM стадијума је хирушка ресекција (42). Пацијенти са ресектибилним NSCLC од II до IIIa TNM стадијума који имају висок ризик од рецидива, као додатну терапију добијају адјувантну хемиотерапију (цисплатина или карбоплатина са гемцитабином, паклитакселом, докатакселом или пеметрекседом) и/или зрачну терапију (10, 34). Пацијенти у стадијуму IIIb и IV NSCLC се увек лече хемиотерапијом и/или зрачном терапијом. У лечењу пацијената у I и II стадијуму, зрачна и/или хемиотерапија се препоручује онда када хирушка ресекција није могућа због ограничене плућне функције или услед присуства коморбидитета (43). Генерално, зрачна и/или хемиотерапија је оправдана опција код карцинома плућа када пацијенти нису кандидати за хирушку ресекцију (44). Процењује се да 80% пацијената са NSCLC током лечења њихове болести добије хемиотерапију. Тренутни стандард хемиотерапије јесте протокол који укључује платину, а поред тога примењују се друге секундарне хемиотерапијске линије (45-49).

Додатна примена адјувантне зрачне или хемотерапије након ресекције тумора се раније није примењивала, али од пре пар година, адјувантна терапија представља стандард у лечењу болесника са карциномом плућа у II стадијуму, као и оних са ресектабилним карциномом у IIIa стадијума, јер се значајно поправља време до прогресије болести, као и укупно преживљавање (34). На основу резултата досадашњих клиничких испитивања, адјувантна хемиотерапија се не примењује након комплетне ресекције NSCLC стадијума IA и IB, сем код пацијената с позитивним рубом ресекције (R1 - микроскопски резидуална болест, R2 - макроскопски резидуална болест) (50, 51).

У будућим истраживањима у фармакотерапији NSCLC акценат ће бити на проналажењу нових циљних молекула и њихових потенцијалних инхибитора (52). У свакодневном раду са овим пацијентима треба имплементирати рутинско тестирање за познате биомаркере, али и за нове, који могу бити повезани са специфичном терапијом, и који могу утицати на бољи одабир терапије у смислу избегавања резистенције туморског ткива на примењену хемиотерапију.

## **1.5.Туморски маркери**

Бројна истраживања данас покушавају да објасне разлоге за појаву локалног и удаљеног рецидива NSCLC. Локални рецидив означава појаву тумора у преосталом

плућном ткиву, на батрљку ресецираног бронха и у медијастинуму на страни операције. Удаљени рецидиви обољења су онда када се болест открије у контралатералном плућу или на било ком другом месту изван хемиторакса (53). Новија истраживања показују да нивои експресије одређених туморских маркера (HER-2, VCL-2, CD-31, p-63, металопотеиназа и других) имају значајан утицај на стопу петогодишњег преживљавања и појаву локалног и удаљеног рецидива болести.

Хумани рецептор 2 за епидермални фактор раста (HER-2), је трансмембрански гликопротеин са тирозинкиназном активношћу, чијом активацијом започиње каскада ензимских реакција које преносе сигнал са површине ћелија у једро где се пробуђују гени који учествују у расту и деоби ћелије (54, 55). Његова експресија је повезана са лошијим преживљавањем, односно лошијом прогнозом исхода болести, због чега је код ових болесника потребан агресивнији терапијски приступ (56-58), мада неке новије студије и експертски извештаји закључују да овај маркер нема толики значај код NSCLC, као код карцинома желуца и оваријума, и да након одређивања овог маркера и посебног лечења у зависности од HER-2 позитивност (HerceptTest) није дало значајне разлике у преживљавању између позитивних и негативних пацијената (59). Имунопозитивни пацијенти су имали медијану преживљавања од 38 месеци, док су они који су били негативни преживљавали 41 месец, што није било статистички значајно (60). Учесталост HER-2 мутације код карцинома плућа је око 3% (61). Међутим, према неким подацима имунопозитивност на HER-2 код пацијената са NSCLC може варирати у распону од 5-80%, и то углавном код пацијената са аденокарциномом код којих се очекује краће преживљавање (58). Код ових пацијената медијана времена преживљавања након метастазирања карцинома је око 1,6 година, што показује да се ради о веома агресивном типу карцинома плућа.

Маркер bcl-2 је онкопротеин који је интегрални мембрански протеин и игра кључну улогу у апоптози (програмираној ћелијској смрти), делујући као инхибитор овог процеса. Зато има и важну улогу у проучавању малигних болести. Показано је да прекомерна експресија bcl-2 је повезана са бољом прогнозом болести и бољим преживљавањем болесника са NSCLC (62, 63). У студији Томита и сарадника на 60 пацијената је показано да пацијенти који су експримирали bcl-2 маркер имали су боље преживљавање у односу на пацијенте који нису експримирали овај туморски маркер (64). Разлика у преживљавању је била статистички значајна ( $p=0,0054$ ), тако да су пацијенти који експримирају овај маркер имали стопу петогодишњег преживљавања од 58,5%, док је медијана времена преживљавања била 74,8 месеци. С друге стране, bcl-2 негативни пацијенти су имали стопу петогодишњег преживљавања од 12,5%, док је медијана била 33,8 месеци. То је потврђено и

мултиваријантном анализом где је показано да експресија bcl-2 туморског маркера значајан предиктор преживљавања ових пацијената.

CD-31 је једночлани трансмембрански гликопротеин типа I, који припада имуноглобулинској суперфамилији са адхезивним особинама. Присутан је на површини ендотелних ћелија и различитих хематопоеетских ћелија. Значајан је у изучавању васкуларизације тумора, као и васкуларних тумора. Показано је да код пацијената са NSCLC стопа петогодишњег преживљавања је статистички значајно већа код пацијената који имају високу експресију овог маркера (стопа укупног петогодишњег преживљавања јесте 69,6%) у односу на оне са ниском експресијом CD-31 туморског маркера (стопа укупног петогодишњег преживљавања јесте 29,5%) (65). Неоангиогенеза или раст нових крвних судова јесте процес који је веома битан како код повреда и стварања новог ткива, тако и код туморског ткива (66). Како се и код хуманих канцера успешан раст и развој тумора ослања на неоангиогенезу, процена интензитета неоангиогенезе у тумору може бити од пресудног значаја за процену напредовања туморског ткива. Ово је управо могуће постићи мерењем интратуморског микроваскуларног дензитета (густине) уз помоћ имунохистохемијског бојења CD-31 протеина ћелијске мембране. То је интегрални мембрански протеин ендотелних ћелија и члан суперфамилије имуноглобулина, који посредује у адхезији ћелија.

p-63, тумор супресорски ген, позитиван у око 80% болесника са NSCLC, представља добар маркер њиховог развоја и прогресије. Негативна експресија p-63 је повезана са краћим временом до појаве рецидива болести код NSCLC (стадијум I и II који није захватио лимфне нодусе) (67). У једној од студија је показано да експресија p-63 анализирана у 73 пацијената је добар прогностички маркер пацијената са NSCLC. Од свих 58 пацијента је имало висок ниво експресије p-63 тумор супресорског гена, док је 15 њих имало ниске нивое експресије (68). Анализом преживљавања код ових пацијената показано је да са високим нивоом експресије p-63 маркера стопа преживљавања расте ( $p=0,002$ ; hazard ratio 0,288; 95% интервал поверења 0,127-0,655), док код пацијената где је ниска експресија овог маркера преживљавање је било статистички значајно краће.

Фамилија матрикс металопротеиназа је група протеолитичких ензима, ендопептидаза, која се одликује способношћу деградације протеинских компоненти екстрацелуларног матрикса. Значајна продукција матрикс металопротеиназа запажена је у различитим хуманим туморима. Постоје већи број подтипова, али су код NSCLC од значаја типови 2, 9 и 14. Повишена експресија нивоа металопротеиназе 14 корелира са краћим петогодишњим преживљавањем пацијената са NSCLC (69). Пацијенти који имају слабу експресију металопротеиназе 14 имају медијану преживљавања од 56 месеци (52,1%

пацијената са петогодишњим преживљавањем), док код оних са великом експресијом јесте 16 месеци (5,5% пацијената са петогодишњим преживљавањем). С друге стране је показано да металопроотеиназа 9 има значаја код аденокарцинома и да је код њих повезана са лошијим преживљавањем, док код сквамозелуларног карцинома нема значајан прогностички значај (62). У литератури постоје подаци који показују да је експресија металопроотеиназе повезана са бољом прогнозом код карцинома плућа (70). Такође постоје подаци да повећана експресија металопроотеиназе 14 и њеног супстрата 2 корелира са лошијим преживљавањем и метастазирањем (71). Клинички подаци пак показују да експресија металопроотеиназе 14 повећана у NSCLC у поређењу са нормалним плућним ткивом, а повећана експресија је повезана са лошијом прогнозом (69). С друге стране, апсолутни нивои металопроотеиназа 1, 8 и 13 значајно су повећани у ткиву NSCLC, а повећање нивоа металопроотеиназа 1 и 8 посебно је изражено у пацијената са сквамозелуларним карциномом (72).

И поред великог броја студија, резултати у многим студијама су контрадикторни, тако да утицај туморских маркера на време до појаве рецидива болести и преживљавање јесте и даље актуелна тема.

## **1.6.Преживљавање пацијената са NSCLC**

Иако је последњих година развојем процедура за ранију дијагностику и бољу терапију дошло до побољшања стопе преживљавања за велики број малигних болести, петогодишње преживљавање оболелих од карцинома плућа и даље је релативно лоше. Основни разлог је касно откривање болести, јер у највећем броју случајева карцином плућа се дијагностикује већ у узнапредовалом клиничком стадијуму, што се може објаснити одсуством изражених симптома. Ипак, преживљавање у свим клиничким стадијумима тумора побољшало се последњих десетак година, али је и даље значајно краће у поређењу са већином других малигних болести.

У табели 5 приказана је стопа просечног преживљавања пацијената са NSCLC, при чему тај проценат како расте TNM стадијум опада са 49% у Ia на 1% у IV стадијуму (73). Међутим, зависно од извора података постоје и другачије процене, тако на основу најновијих процена из 2016. године од стране Националног института за канцер вредности су нешто веће (74, 75), што је такође приказано у табели 5. Ове разлике у проценама су присутне због разликама у узнапредовалости обољења у тренутку постављања дијагнозе, тако да стопа петогодишњег преживљавања код локализоване болести је 54,8%, код

регионално унапредовале болести 27,4%, док је код постојања удаљених метастаза 4,2% (74).

**Табела 5.** Петогодишње преживљавање пацијената са NSCLC

	Петогодишње преживљавање у %	
	(73)	(74, 75)
Референца	(73)	(74, 75)
Стадијум Ia	49	75
Стадијум Ib	45	55
Стадијум IIa	30	50
Стадијум IIb	31	40
Стадијум IIIa	14	10-35
Стадијум IIIb	5	<5
Стадијум IV	1	<5

Слични подаци су добијени и код наших пацијената са унапредовалим стадијумом NSCLC (158 пацијената у III и IV стадијуму болести) који су лечени у Војномедицинској академији у периоду од 2001-2005. године (76). Стопа једногодишњег преживљавања пацијената са NSCLC је била 39%, док је стопа двогодишњег преживљавања била 17%. У овој студији је такође показано да неуроендокрина диференцијација значајно утиче на време преживљавања, тако што је оно веће код пацијената у III и IV стадијуму NSCLC, када постоји експресија неурон-специфичне енолазе и хромогранина А.

### **1.7.Време до појаве рецидива**

Након лечења пацијената, најзначајнији показатељ који утиче на укупно преживљавање пацијената са карциномом плућа јесте време до појаве рецидива. То је време које протекне након потпуног хируршког одстрањења туморске масе до појаве првих знакова локалног или удаљеног рецидива болести. Већ смо изнели податке да појава локалног рецидива у првих пет година се јавља код 10% у I стадијуму, код 12% у II и 15% у IIIa стадијуму болести. Док се појава удаљеног рецидива јавља код 15% у Ia стадијуму, 30% у Ib, код 40% у II и 60% у IIIa стадијуму (11).

Најзначајнији фактори прогнозе који утичу на појаву рецидива болести и време преживљавања могу да се поделе на унутрашње, који се односе на својства самог тумора (величина тумора, захваћеност лимфних чворова и њихов број, мултицентричност тумора,

хистолошки тип и градус тумора) и на спољашње факторе, факторе домаћина (узраст, опште стање), као и тип и адекватност предузетог лечења (77, 78).

Ови подаци иду у прилог објашњењу агресивности карцинома плућа и потреби да се дијагноза постави кад је тумор у почетним стадијумима, док се код одмаклих стадијума рецидив скоро по правилу јавља након неуспелог покушаја радикалне ресекције туморске масе, што је значајно и са аспекта трошкова лечења (79-83). Код појаве рецидива болести, повећавају се трошкови лечења због учесталијих амбулантних контрола и хоспитализација, чешћих визуализационих снимања, биохемијских, имунохемијских и патохистолошких анализа, поновне примене скупе зрачне и цитостатске терапије итд. Поред ових директних медицинских трошкова, повећавају се и индиректни трошкови лечења услед одсуства са посла, смањења продуктивности, путних трошкова до здравствене установе, трошкова кућне неге итд. Палијативна нега је веома скупа, али се препоручује да се крене одмах са њом, након постављања дијагнозе, како би се обезбедио најбољи квалитет живота оболелих, али и њихових чланова породице (10).

## **2.Хипотезе и циљеви**

### **2.1.Хипотезе студије:**

1. Постоји корелација патохистолошких и имунохистохемијских налаза исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом NSCLC
2. Постоји корелација стопе петогодишњег преживљавања, односно времена до појаве рецидива болести, са патохистолошким и имунохистохемијским налазом исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом NSCLC
3. Могући предиктори рецидива NSCLC су патохистолошки тип тумора и имунохистохемијски налаз
4. Могући предиктори рецидива NSCLC су нивои експресије туморских маркера (HER-2, bcl-2, CD-31, p-63, металопротеиназа)
5. Постоји корелација нивоа експресије туморских маркера (HER-2, bcl-2, CD-31, p-63, металопротеиназа) са појавом рецидива NSCLC и укупним преживљавањем пацијената

### **2.2.Циљеви студије:**

1. Анализирати имунохистохемијске налазе исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом NSCLC у односу на експресију туморских маркера: HER-2, bcl-2, CD-31, p-63 и металопротеиназа
2. Испитати корелацију патохистолошких и имунохистохемијских налаза исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом NSCLC
3. Испитати стопу петогодишњег преживљавања и време до појаве рецидива болести, као и њихову корелацију са патохистолошким и имунохистохемијским налазом исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом NSCLC
4. Анализирати корелацију нивоа експресије испитиваних туморских маркера са појавом рецидива NSCLC и стопом укупног преживљавања ових болесника



### **3. Пацијенти и методе**

За спровођење истраживања добијена је сагласност од Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду, као и Начелника организацијских јединица у којима је истраживање било спроведено.

#### **3.1. Врста студије**

У циљу истраживања спроведена је клиничка, делом проспективна, делом ретроспективна, опсервациона студија типа серије случаја хируршки лечених пацијената са NSCLC, на укупно 85 пацијената. Ретроспективна анализа је обухватила све социодемографске, клиничке и патохистолошке налазе, док је проспективно урађена имунохистохемијска анализа и нивои експресије испитиваних туморских маркера из већ постојећег туморског ткива добијеног током операције тумора.

#### **3.2. Популација која је анализирана**

Комплетно испитивање је спроведено на Клиници за грудну хирургију, Клиници за пулмологију и у Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије. Испитивање је вршено на пацијентима са патохистолошки потврђеним NSCLC, који су на основу одлуке Конзилијума за малигне туморе плућа и плеуре Војномедицинске академије планирани за хируршко лечење.

#### **3.3. Узorkовање**

Укључени су сви оперисани пацијенти са NSCLC у периоду од 2010. године (укупно 85 пацијената), који су праћени до краја периода студије након ресекције тумора. Последњи дан праћења пацијената је био 18. новембар 2016. год.

Критеријуми за укључивање су били:

1. опште стање пацијента према скали Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (тзв. performans status- PS) 0 и 1;
2. ресектабилан NSCLC (I, II и ресектабилни IIIa клинички стадијум према међународној TNM класификацији)
3. операбилан NSCLC (у односу на плућну функцију и коморбидитет)

Критеријум за искључивање је било постојање других малигнитета.

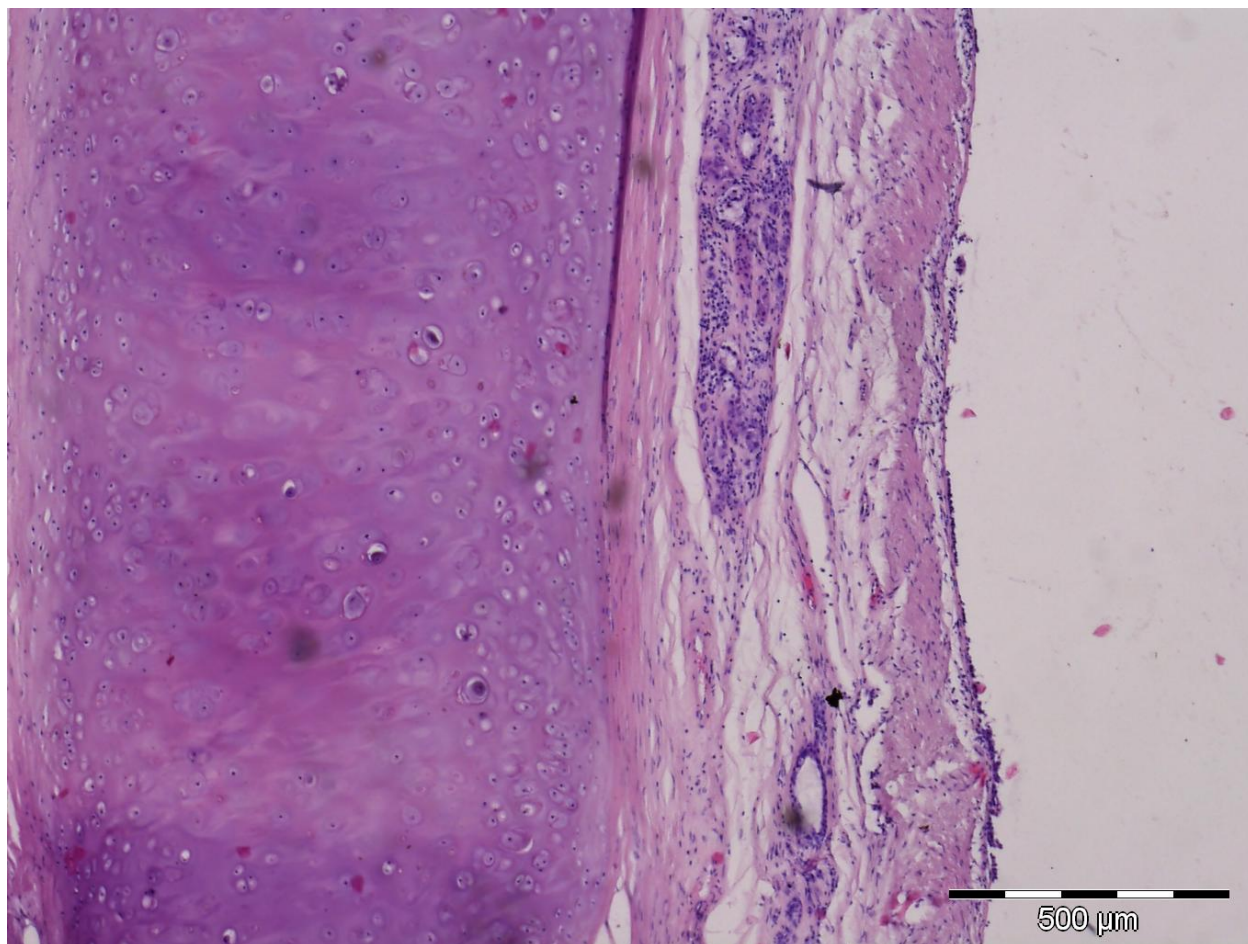
Студија је обухватила пацијенте који су били оперисани због NSCLC на Клиници за грудну хирургију Војномедицинске академије. Узорковање за испитивану групу пацијената се спровело по принципу „згодног“ узорка уз задовољење критеријума за укључење и искључење у студију. То је подразумевало анализу свих пацијената који су били доступни у току испитивања, а испунили су све неопходне студијске критеријуме.

### **3.4. Варијабле које су мерене у студији**

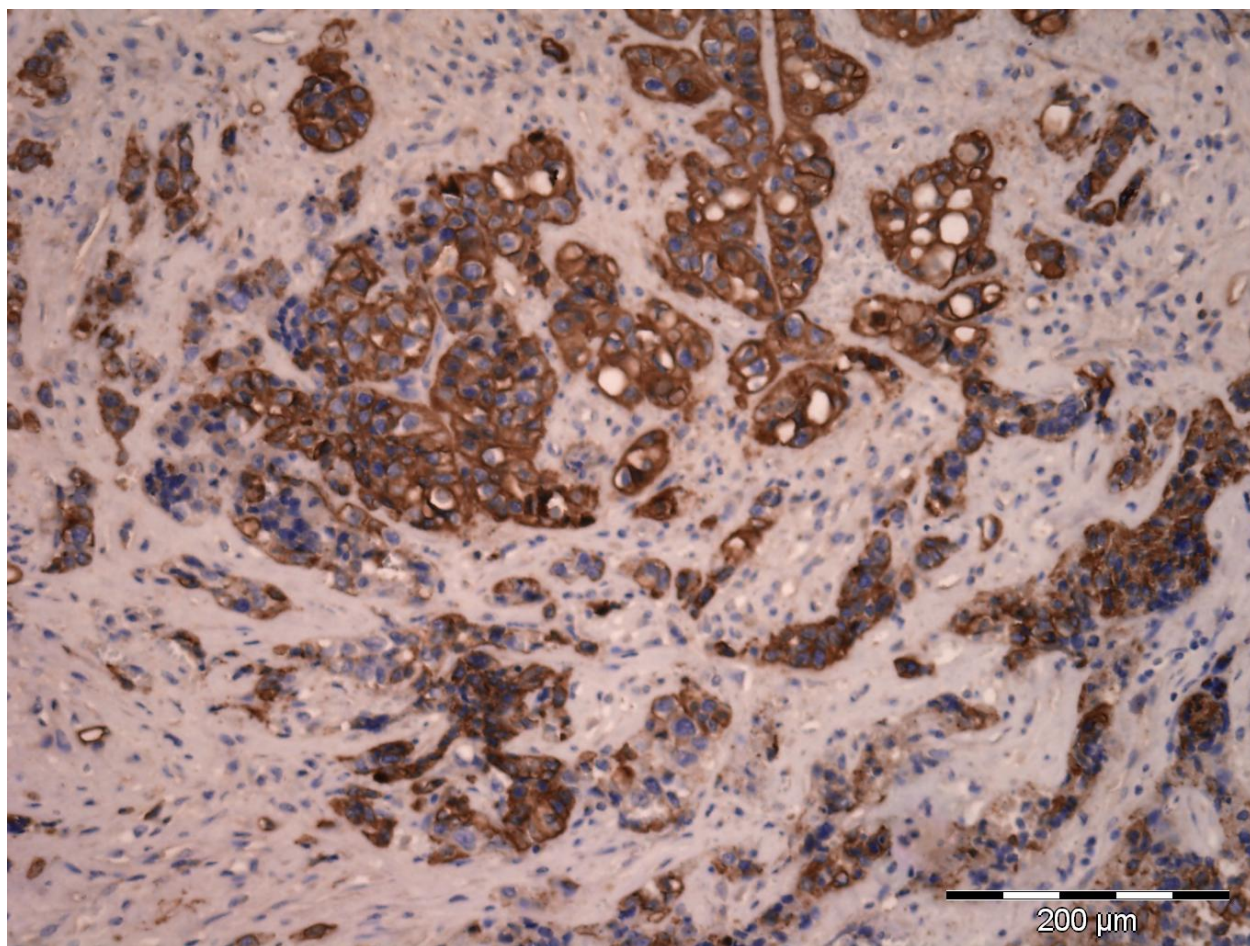
Свим пацијентима је пре операције узета анамнеза, урађен физички преглед, електрокардиограм, стандардна постеро-антериорна и профилна радиографија плућа и срца, ехотомографија абдомена, компјутеризована томографија грудног коша и горњег абдомена, бронхоскопија, а по потреби и други расположиви дијагностички поступци у циљу адекватног одређивања стадијума болести (позитронска емисиона томографија, сцинтиграфија костију, компјутеризована томографија или магнетна резонанца централног нервног система, плеурална пункција, пункција перикарда итд.) у складу са Националним водичем добре клиничке праксе за карцином плућа (10).

Анализирани су лабораторијски (општи хематолошки, биохемијски) параметри. Урађена је патохистолошка анализа тумора (хистолошки тип, величина, хистолошки градус, статус ресекционих маргина, присуство лимфоваскуларне и/или перинеуралне туморске инвазије, патолошки TNM стадијум). Хистолошка верификација анализе туморског ткива после операције обухватила је стандардну методу бојења препарата хематоксилин-еозину (H&E), поред хистохемијских бојења која су важан елемент одређивања хистолошког типа и градуса болести (слика 4, 5, 6). За патохистолошку анализу узорци туморског ткива код свих оперисаних болесника су фиксирани у 5% пуферисаном, неутралном формалину и обрађени у V.I.P. Сакура апарату за аутоматску фиксацију, дехидратацију и прожимање ткива, а потом укалупљени у парафин.

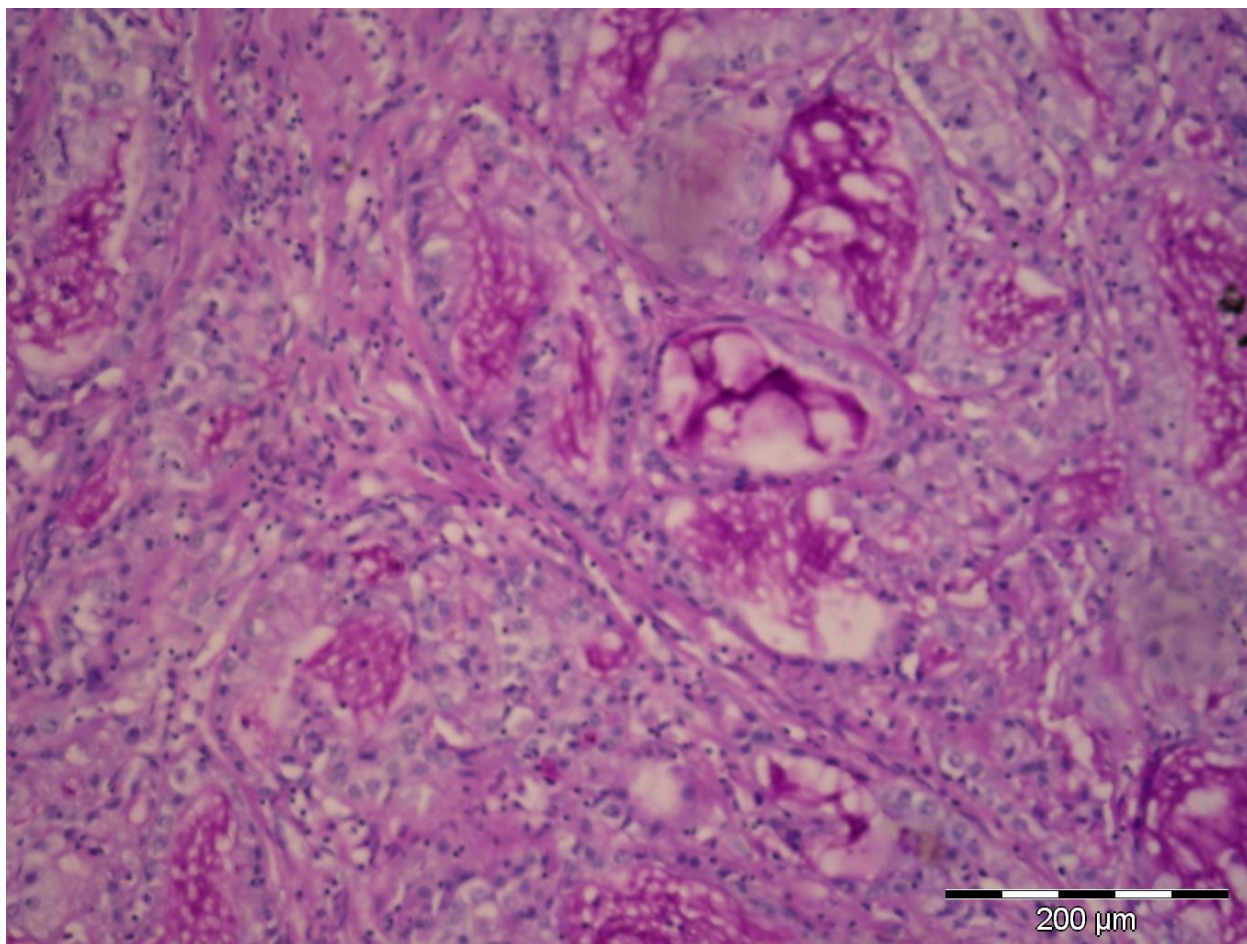
**Слика 4.** Пресек очуване грађе бронха мањег калибра, Н&Е бојење, увељичање 40х



**Слика 5.** Хистолошки изглед аденокарцинома плућа са позитивношћу рапСК, Н&Е бојење, увељичање 150х



**Слика 6.** Аденокарцином са PAS позитивном реакцијом, увељичање 150x



За имунопатолошку анализу применило се демаскирање епитопа са микроталасним предтретманом у 0,5 m цитратном пуферу рН 6,0. Имунохистохемијске анализе које су примењене подразумевале су семиквантитативно одређивање на основу процента имунореактивности и сензитивности у ћелијама тумора и пратећој ћелијској популацији и у строми, везивним влакнима, крвним и лимфним судовима, као и перинеуралној инфилтрацији. Све ово је рађено са дијагностичким и пролиферативним туморским маркерима: HER-2, BCL-2, CD-31, p-63 и металопротеиназама. У имунопатолошкој анализи хирушки ресецираног хуманог материјала применом наведених туморских маркера одређено је семиквантитативно присуство и број туморских ћелија у перитуморском ткиву. Као примарна антитела употребљена су антитела фирме Dako cytomation: Моноклонско мишје антихумано bcl-2 антитело, Моноклонско мишје антихумано CD-31 антитело и поликлонско зечје антихумано HER-антитело, p63 и антитела на металопротеиназе. Додатно градирање степена позитивности за све имунохистохемијске анализе се вршило семиквантитативно на основу процента имунореактивности у оквиру туморских ћелија и то до 30% (+/1), од 30-60% (++/2), преко 60% (+++/3); Одсуство имунореактивности (-/0) се такође одређивало у складу са наведеним за свако имунохистохенијско бојење.

### 3.5.Терапијски протокол у нашој Клиници

Пацијенти са NSCLC су лечени у нашој Клиници на основу претходне TNM класификације (76). Ово груписање пацијената подразумева да се идентификују подтипови пацијената са сличном прогнозом и сличним захтевима за терапију: T1N0M0- стадијум IA; T2N0M0- стадијум IB; T1N1M0- стадијум IIA; T2N1M0 и T3N0M0- стадијум IIB; и T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0- стадијум IIIA. Стадијум IIIB је T4 и било који N M0 и било који T N3M0. Стадијум IV је било који T и било који N M1.

Пацијенти у I TNM стадијуму се лече искључиво хируршки. Пацијенти од IIA до IIIA стадијума, након хирушког лечења, лече се применом адјувантне хемиотерапије, која укључује етопосид и цисплатина (EP/PE протокол), и/или зрачну терапију. Наши пацијенти су добијали цисплатину од следећих произвођача: Cisplatin, Pfizer (Perth) PTY. Limited, Australia; Cisplatin, Medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate M.B.H, Germany; Cisplatin Ebewe®, Ebewe pharma GES.M.B.H Nfg. KG, Austria; Cisplatin-Teva, Pharmachemie B.V., Nederland; and Sinplatin®, S.C. Sindan-Pharma S.R.L., Romania. Етопосид је примењиван од следећих произвођача: Etoposid Ebewe®, Ebewe pharma GES.M.B.H Nfg. KG, Austria; Etoposide-Teva, Pharmachemie B.V., Nederland; Lastet Cap. 25, Nippon Kayaku CO., LTD., Japan; and Sintopozid®, S.C. Sindan-Pharma S.R.L., Romania.

Овај терапијски протокол се примењује на следећи начин: цисплатина 100 mg/m<sup>2</sup> интравенски првог дана уз етопосид 120 mg/m<sup>2</sup> интравенски од првог до трећег дана сваких 21 дан током четири циклуса.

Зрачна терапија је примењивана у пацијената где је био позитиван руб ресекције и код оних који су били у стадијуму N2 (10).

### 3.6.Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, PASW Statistics, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности ± стандардне девијације, док се за разлике у континуалним варијаблама користитио Студентов t тест за независне или зависне узроке или Ман-Витнијев тест или Вилкоксонев тест, у зависности од нормалности расподеле која је проверена на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Корелација између варијабли је испитана уз помоћ

Пирсове или Спирманове корелације, а јачина корелације је процењивана на основу Кохенових критеријума:  $r > 0,5$  веома јака корелација;  $r 0,3-0,49$  средње јака корелација;  $r < 0,29$  слаба корелација. Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

Графичка анализа укупног преживљавања и времена до појаве рецидива болести рађена је уз помоћ Каплан-Мајерове криве, док је статистичка значајност разлике процењена уз помоћ Лог-ранг (Мантел-Кокс) теста.

## 4. Резултати

### 4.1. Демографске карактеристике пацијената са NSCLC

У нашој студији укупно је праћено 85 пацијената са неситноћелијским карциномом плућа (41 пацијент или 48,2% са сквамoцелуларним карциномом и 44 или 51,8% са аденокарциномом), чије су основне демографске карактеристике приказане у табели 6. Мушкарци су чешће били заступљени у групи са сквамoцелуларним карциномом (80,5% од укупно 41 пацијента са сквамoцелуларном карциномом), у поређењу са аденокарциномом, где су мушкарци такође били чешће заступљени, али та разлика није била изражена као код сквамoцелуларног карцинома (Chi-Square тест;  $p=0,035$ ).

**Табела 6.** Демографске карактеристике пацијената са NSCLC

	Сквaмoцелуларни карцином	Аденокарцином	р вредност
Укупан број пацијената	41 (48,2%)	44 (51,8%)	
Жене	8 (19,5%)	19 (43,2%)	$p=0,035^*$
Мушкарци	33 (80,5%)	25 (56,8%)	
Старост; СВ±СД (медијана)	62,07±8,33 (63,56)	58,23±8,34 (60,03)	$p=0,034^{**}$
Мушкарци	61,11±8,31 (61,99)	59,06±8,49 (60,85)	$p=0,375^{**}$
Жене	66,05±7,62 (69,03)	57,14±8,25 (59,01)	$p=0,013^{**}$
р вредност	$p=0,374^{**}$	$p=0,112^{**}$	

\*- Chi-Square тест; \*\*- Mann-Whitney U тест; СВ±СД- средња вредност ± стандардна девијација

Пацијенти у групи са сквамoцелуларним карциномом су били статистички значајно старији у тренутку постављања дијагнозе (табела 6; Mann-Whitney U тест;  $p=0,034$ ). Ова разлика је била негде око три године у просеку. Ако с друге стране упоредимо старост ове две групе пацијената у односу на пол, видимо да су и мушкарци и жене били старији у групи са сквамoцелуларним карциномом у поређењу са аденокарциномом, али је статистички значајна разлика показана само између жена, где је разлика у годинама старости у тренутку постављања дијагнозе била око 9 година, док је код мушкараца била око две године.



#### 4.2. Клиничка слика пацијената са NSCLC

У клиничкој слици није нађена значајна разлика између два типа NSCLC (табела 7). Код пацијената са аденокарциномом најчешће је био присутан кашаљ (59,1% ових пацијената), а слично је и код пацијената са сквамозелуларном карциномом где је такође најчешће дијагностикован кашаљ (53,7% од свих са овим типом NSCLC).

**Табела 7.** Клиничка слика пацијената са NSCLC

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Хемоптизије			
Не	36 (81,8%)	29 (70,7%)	p=0,343*
Да	8 (18,2%)	12 (29,3%)	
Кашаљ			
Не	18 (40,9%)	19 (46,3%)	p=0,775*
Да	26 (59,1%)	22 (53,7%)	
Диспнеја			
Не	30 (68,2%)	30 (73,2%)	p=0,790*
Да	14 (31,8%)	11 (26,8%)	
Губитак у телесној маси			
Не	31 (70,5%)	34 (82,9%)	p=0,272*
Да	13 (29,5%)	7 (17,1%)	

\*- Chi-Square тест

У присуству коморбидитетних стања код пацијената са NSCLC није нађена значајна разлика према хистопатолошком типу NSCLC (табела 8). Код обе групе пацијената најчешће је била присутна хронична обструктивна болест плућа (око 20% пацијената код оба хистопатолошка типа NSCLC).

**Табела 8.** Присуство коморбидитета код пацијената са NSCLC

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Коморбидитет			
Не	31 (70,5%)	30 (73,2%)	p=0,971*
Да	13 (29,5%)	11 (26,8%)	
Хронична обструктивна болест плућа			
Не	35 (79,5%)	33 (80,5%)	p=1,000*
Да	9 (20,5%)	8 (19,5%)	
Кардио-васкуларна обољења			
Не	40 (90,9%)	40 (97,6%)	p=0,400*
Да	4 (9,1%)	1 (2,4%)	

\*- Chi-Square тест

#### 4.3. Дистрибуција терапије након хирушке ресекције туморског ткива

Након хирушке ресекције тумора, код већине пацијената, у зависности од стадијума болести, је примењена хемотерапија, као једини вид терапије (52,3% са аденокарциномом; 41,5% са сквамоцелуларним карциномом), или у комбинацији са радиотерапијом (31,8% са аденокарциномом; 36,5% са сквамоцелуларним карциномом) (табела 9). Хирушко лечење као једини вид терапије је добило 15,9% пацијената са аденокарциномом, односно 22% са сквамоцелуларним карциномом. У дистрибуцији између ове две групе пацијената није нађена статистички значајна разлика (Chi-Square тест; p=0,583).

**Табела 9.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на додатну примењену терапију након хирушке ресекције туморског ткива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Хемотерапија	23 (52,3%)	17 (41,5%)	p=0,583*
Хемотерапија са радиотерапијом	14 (31,8%)	15 (36,5%)	
Само хирушко лечење	7 (15,9%)	9 (22,0%)	

\*- Chi-Square тест

#### 4.4. Иницијални клинички TNM стадијум пацијената са NSCLC

У односу на иницијални клинички TNM стадијум није нађена значајна разлика у дистрибуцији пацијената са NSCLC (табела 10). Најчешће су оперисани пацијенти у IIА

TNM стадијуму у обе групе пацијената. Ако погледамо дистрибуцију у оквиру подкатегорија TNM критеријума, видимо да такође нема значајних разлика (табеле 11-13).

**Табела 10.** Дистрибуција пацијената са NSCLC према иницијалном клиничком TNM стадијуму

	Аденокарцином	Сквamoцелуларни карцином	р вредност
0	1 (2,3%)	-	p=0,655*
IA	5 (11,4%)	4 (9,8%)	
IB	7 (15,9%)	8 (19,5%)	
IIA	16 (36,4%)	12 (29,3%)	
IIB	6 (13,6%)	10 (24,4%)	
IIIA	9 (20,5%)	7 (17,1%)	
IIIB			

\*- Chi-Square тест

**Табела 11.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на иницијални клинички T стадијум

	Аденокарцином	Сквamoцелуларни карцином	р вредност
T0	1 (2,3%)	-	p=0,358*
T1	4 (9,1%)	3 (7,3%)	
T1a	3 (6,8%)	-	
T1b	4 (9,1%)	1 (2,4%)	
T2	7 (15,9%)	7 (17,1%)	
T2a	9 (20,5%)	9 (22,0%)	
T2b	9 (20,5%)	8 (19,5%)	
T3	6 (13,6%)	12 (29,3%)	
T4	-	1 (2,4%)	
Tx	1 (2,3%)	-	
Ty			

\*- Chi-Square тест

**Табела 12.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на иницијални клинички N стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
N0	28 (63,6%)	29 (70,7%)	p=0,562*
N1	8 (18,2%)	9 (22,0%)	
N2	7 (15,9%)	3 (7,3%)	
Nx	1 (2,3%)	-	

\*- Chi-Square тест

**Табела 13.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на иницијални клинички M стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
M0	44 (100,0%)	41 (100,0%)	-

#### 4.5.Оперативне карактеристике пацијената са NSCLC

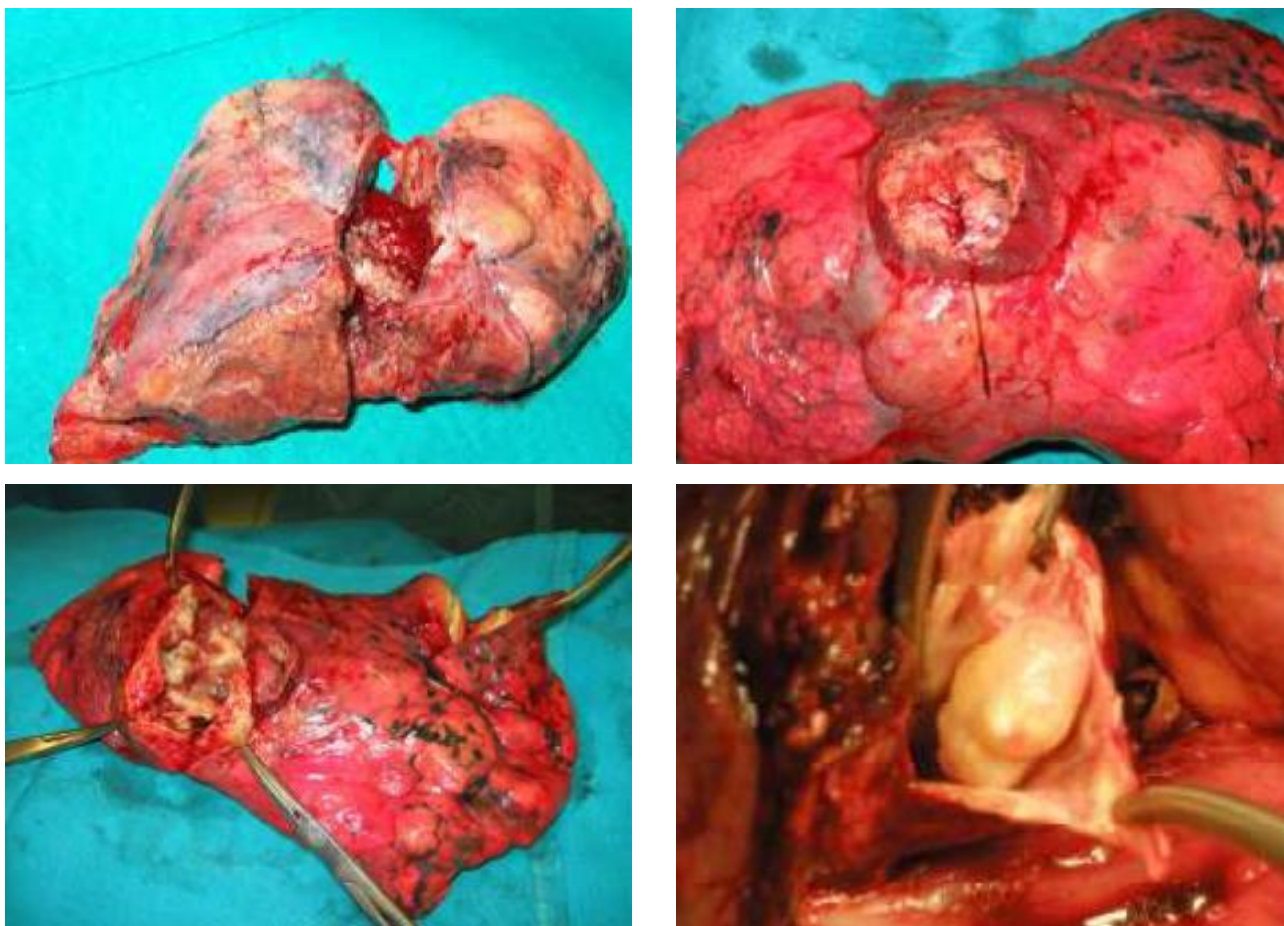
На основу врсте операције која је примењена код пацијената са NSCLC нађене су значајне разлике између два патохистолошка типа (табела 14). Код аденокарцинома најчешће је била предузета лобектомија (у више од 84% случајева), док је код сквамоцелуларног карцинома такође лобектомија била најчешћа (више од 60% пацијената), али је и пулмектомија била значајно примењивана (преко 31% пацијената) (слика 7).

**Табела 14.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на брсту оперативне процедуре

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Лобектомија	37 (84,1%)	25 (61,0%)	p=0,030*
Пулмектомија	4 (9,1%)	13 (31,7%)	
Билобектомија	3 (6,8%)	3 (7,3%)	

\*- Chi-Square тест

**Слика 7.** Макроскопски изглед хирушки одстрањеног ткива плућа са карциномом



#### **4.6.Патохистолошке карактеристике оперисаних пацијената са NSCLC**

У односу на хирушки хистопатолошки и TNM стадијум, након операције пацијената са NSCLC, није нађена значајна разлика у дистрибуцији пацијената (табела 15). Најчешће су оперисани пацијенти у ПА TNM стадијуму у обе групе пацијената.

**Табела 15.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки TNM стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
0	1 (2,3%)	-	p=0,938*
IA	6 (13,6%)	5 (12,2%)	
IB	6 (13,6%)	5 (12,2%)	
IIA	13 (29,5%)	13 (31,7%)	
IIB	6 (13,6%)	7 (17,1%)	
IIIA	12 (27,3%)	11 (26,8%)	
IIIB	-	-	
IV	-	-	

\*- Chi-Square тест

Ако погледамо дистрибуцију у оквиру подкатегија TNM критеријума, видимо да такође нема значајних разлика (табеле 16-18).

**Табела 16.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки T стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
T0	1 (2,3%)	-	p=0,630*
T1	2 (4,5%)	2 (4,9%)	
T1a	4 (9,1%)	3 (7,3%)	
T1b	6 (13,6%)	2 (4,9%)	
T2	6 (13,6%)	2 (4,9%)	
T2a	7 (15,9%)	9 (22,0%)	
T2b	8 (18,2%)	9 (22,0%)	
T3	8 (18,2%)	11 (31,7%)	
T4	2 (4,5%)	1 (2,5%)	

\*- Chi-Square тест

**Табела 17.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки N стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
N0	25 (56,8%)	22 (53,7%)	p=0,535*
N1	8 (18,2%)	12 (29,3%)	
N2	9 (20,5%)	7 (17,1%)	
N3	1 (2,3%)	-	
Nx	1 (2,3%)	-	

\*- Chi-Square тест

**Табела 18.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки M стадијум

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
M0	44 (100,0%)	41 (100,0%)	-

Између иницијалног клиничког и хируршког патохистолошког и TNM стадијуму нађена је значајна корелација, што иде у прилог да иницијална процена пре саме операције може бити коришћена адекватно приликом одабира иницијалне терапије (Spearman's rank correlation coefficient;  $r=0,714$ ;  $p<0,001$ ).

**Табела 19.** Патохистолошки дијаметар и маса туморског ткива оперисаних пацијената са NSCLC

CB±CD	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Маса тумора (gr)	241,15±157,48	327,63±136,47	p=0,040*
Дијаметар тумора (mm)	42,69±24,13	51,00±24,01	p=0,125*

\*- Mann-Whitney U тест; CB±CD- средња вредност ± стандардна девијација

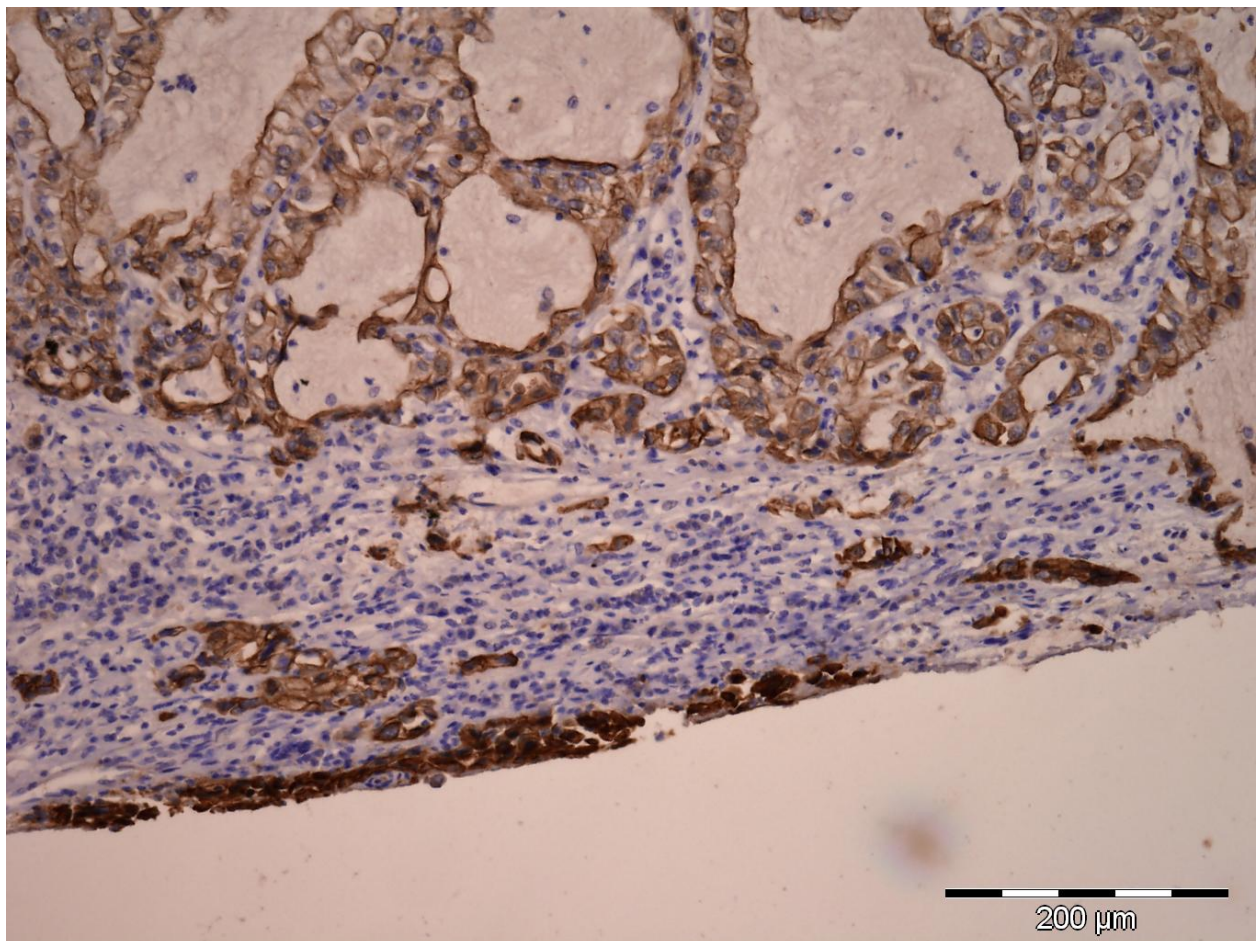
Ако погледамо патохистолошке карактеристике оперисаног и одстрањеног туморског ткива, видимо да је маса туморског ткива била статистички значајно већа код сквамоцелуларног карцинома (табела 19; Mann-Whitney U тест;  $p=0,040$ ). Дијаметар туморског ткива такође је био већи код сквамоцелуларног карцинома, али ова разлика није била статистички значајна.

Ресекциона површина најчешће није била захваћена код оба типа NSCLC (табела 20), а такође најчешће није постојала плеурална инвазија (слика 8). Дезмоплазија је била присутна чешће код аденокарцинома, али разлика није била значајна (Chi-Square тест;  $p=0,639$ ) (слика 9). Најчешће је био присутан први степен лимфоваскуларне инвазије (41%

пацијената са аденокарциномом; 50% пацијената са сквамозелуларним карциномом), док перинеурална инвазија (слике 10-12) најчешће није била присутна, али је била чешћа у групи пацијената са сквамозелуларним карциномом (присутна код 22,9% пацијената са сквамозелуларним карциномом) (табела 20).

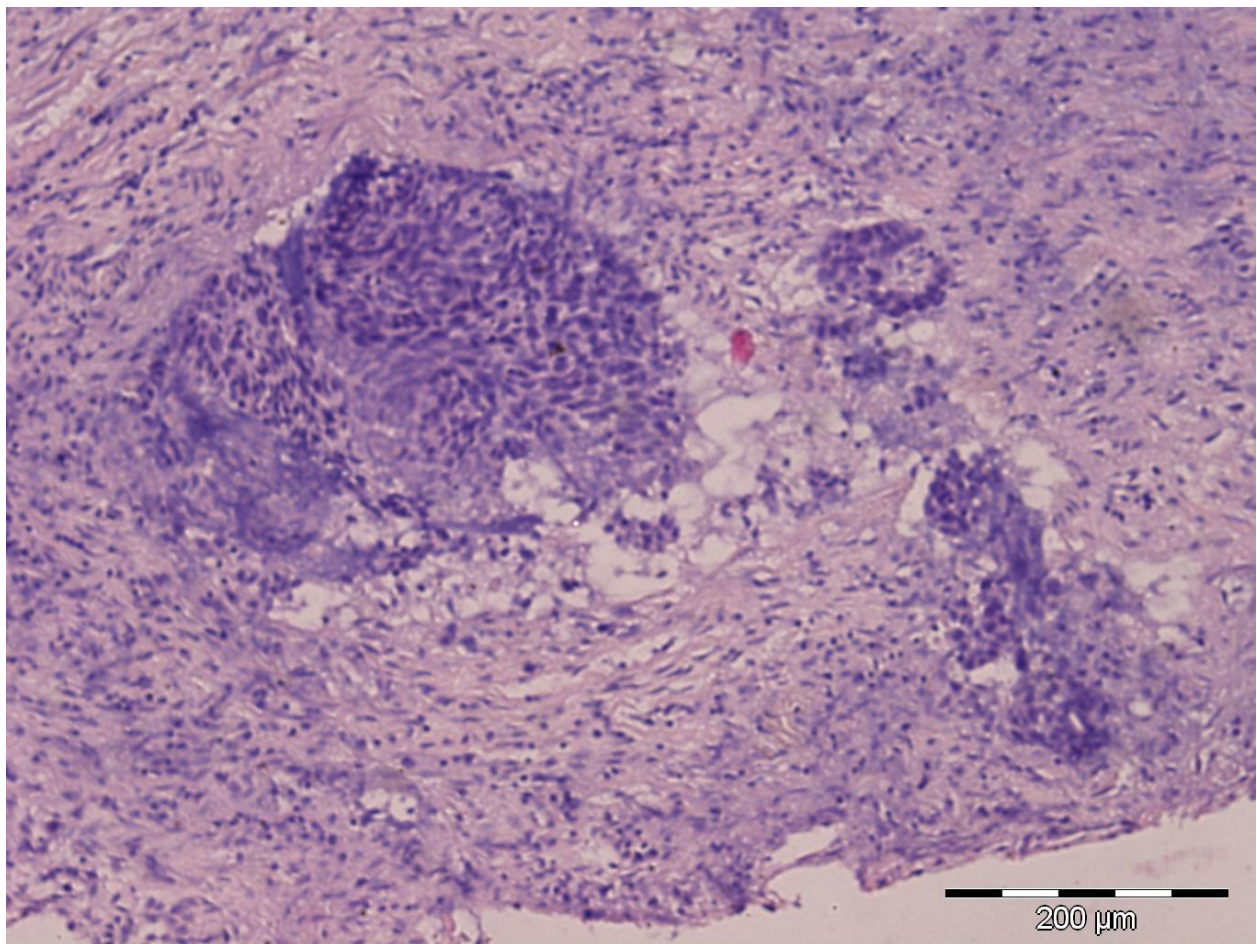
Што се тиче хистолошког и нуклеарног градуса (слике 13, 14), из табеле 21 видимо да у хистолошком градусу постоје значајне разлике у односу на патохистолошки тип NSCLC, док у нуклеарном градусу нису нађене статистички значајне разлике према патохистолошком типу NSCLC. Код пацијената са аденокарциномом најчешће је био присутан трећи степен, док је код сквамозелуларног карцинома најчешће био присутан други степен (Chi-Square тест;  $p=0,004$ ). Укупно 56,7% пацијената са аденокарциномом је имало трећи степен хистолошког градуса, док 62% пацијената са сквамозелуларним карциномом је имало други степен. С друге стране, код оба типа NSCLC најчешће је био присутан други степен нуклеарног градуса (57,1% пацијената са аденокарциномом; 60% пацијената са сквамозелуларним карциномом) (Chi-Square тест;  $p=0,056$ ).

**Слика 8.** Плеурална инвазија аденокарцином, Н&Е бојење, увеличање 250х

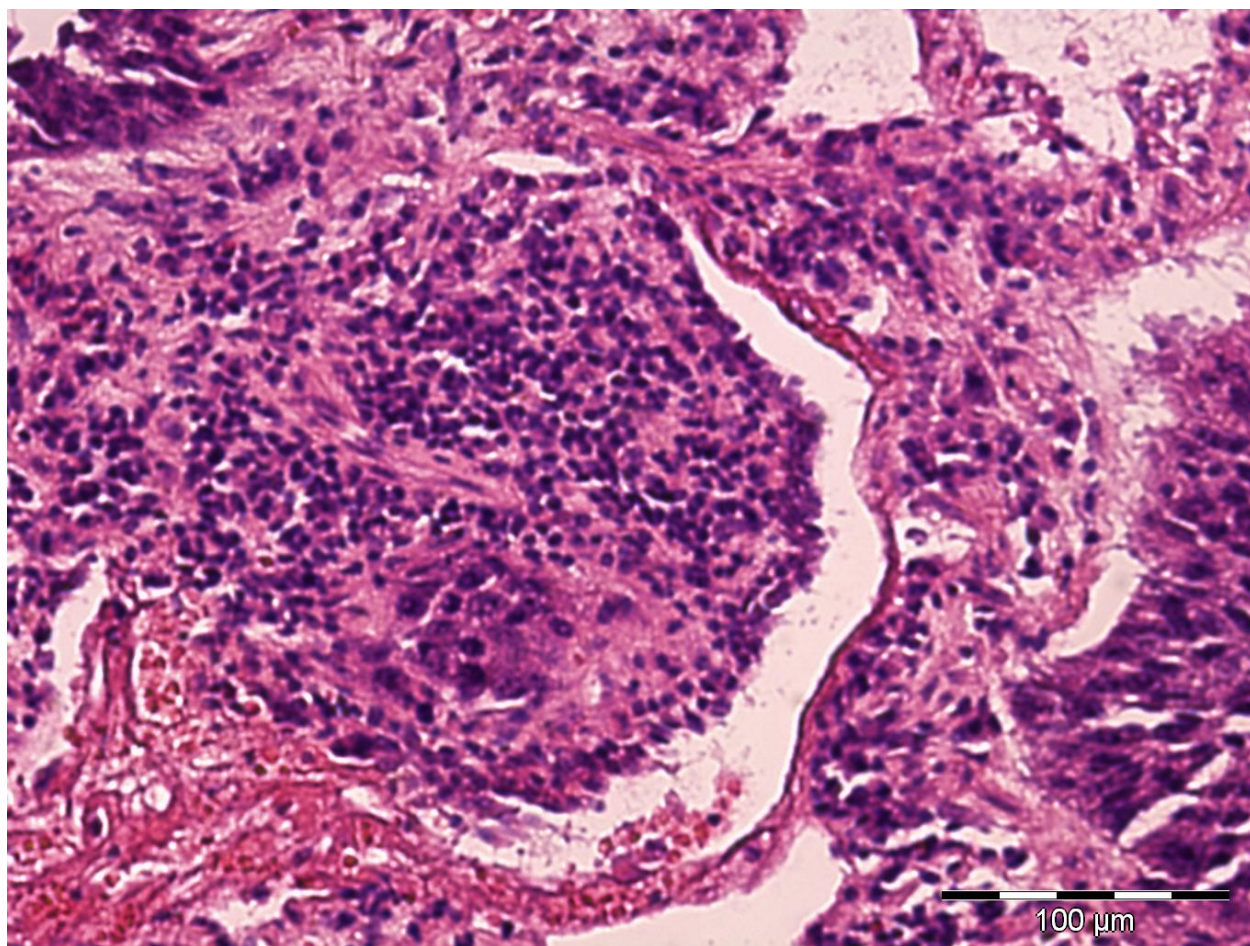




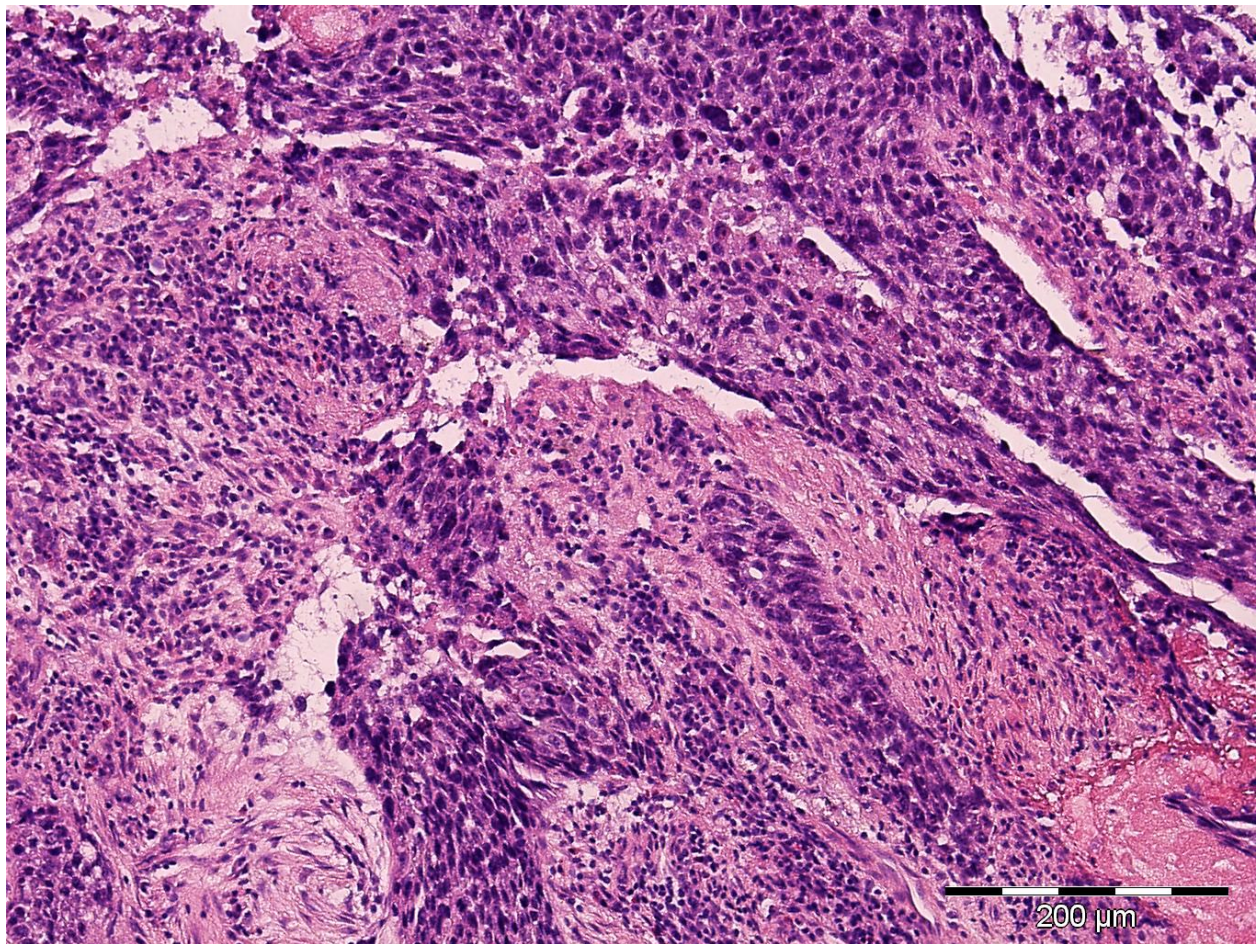
**Слика 9.** Слабодиферентовани сквамозелуларни карцином са израженом дезмоплазијом околног ткива, Н&Е бојење, увељичање 250х



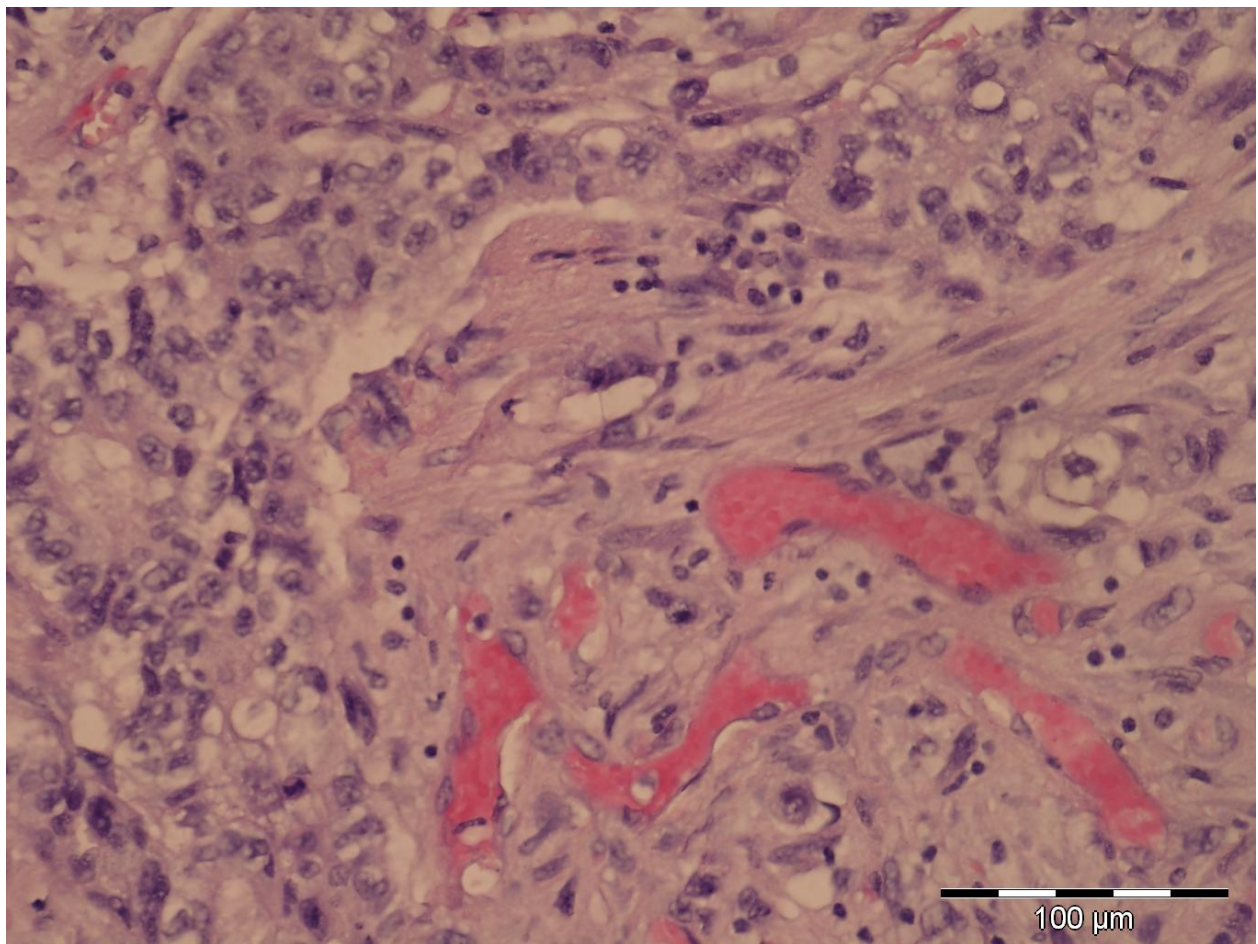
**Слика 10.** Интраваскуларна инвазија сквамозелуларног карцинома у венски крвни суд, Н&Е бојење, увеличање 250х



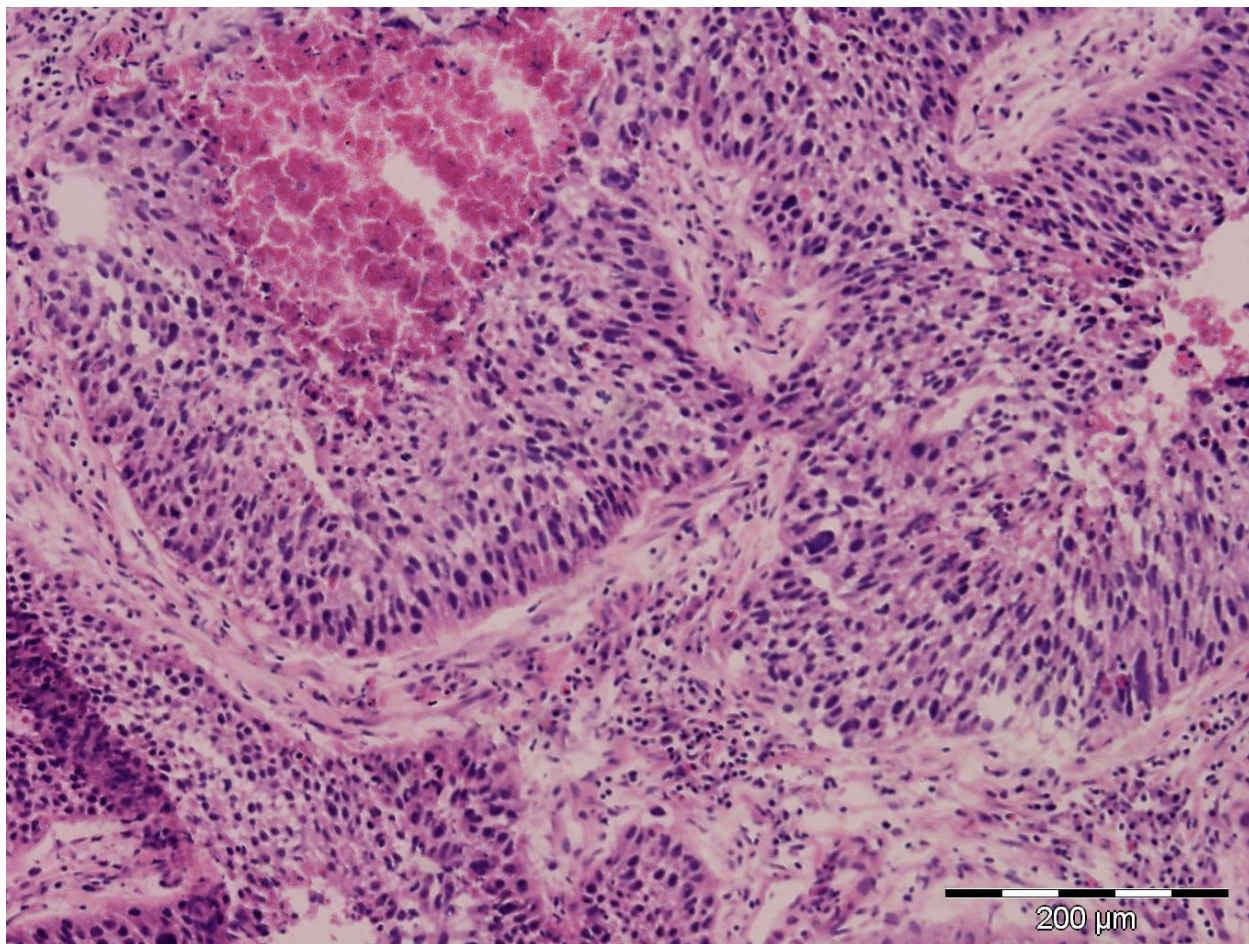
**Слика 11.** Перинеурална инвазија код сквамозелуларног карцинома изразитог малигног потенцијала, Н&Е бојење, увељичање 250х



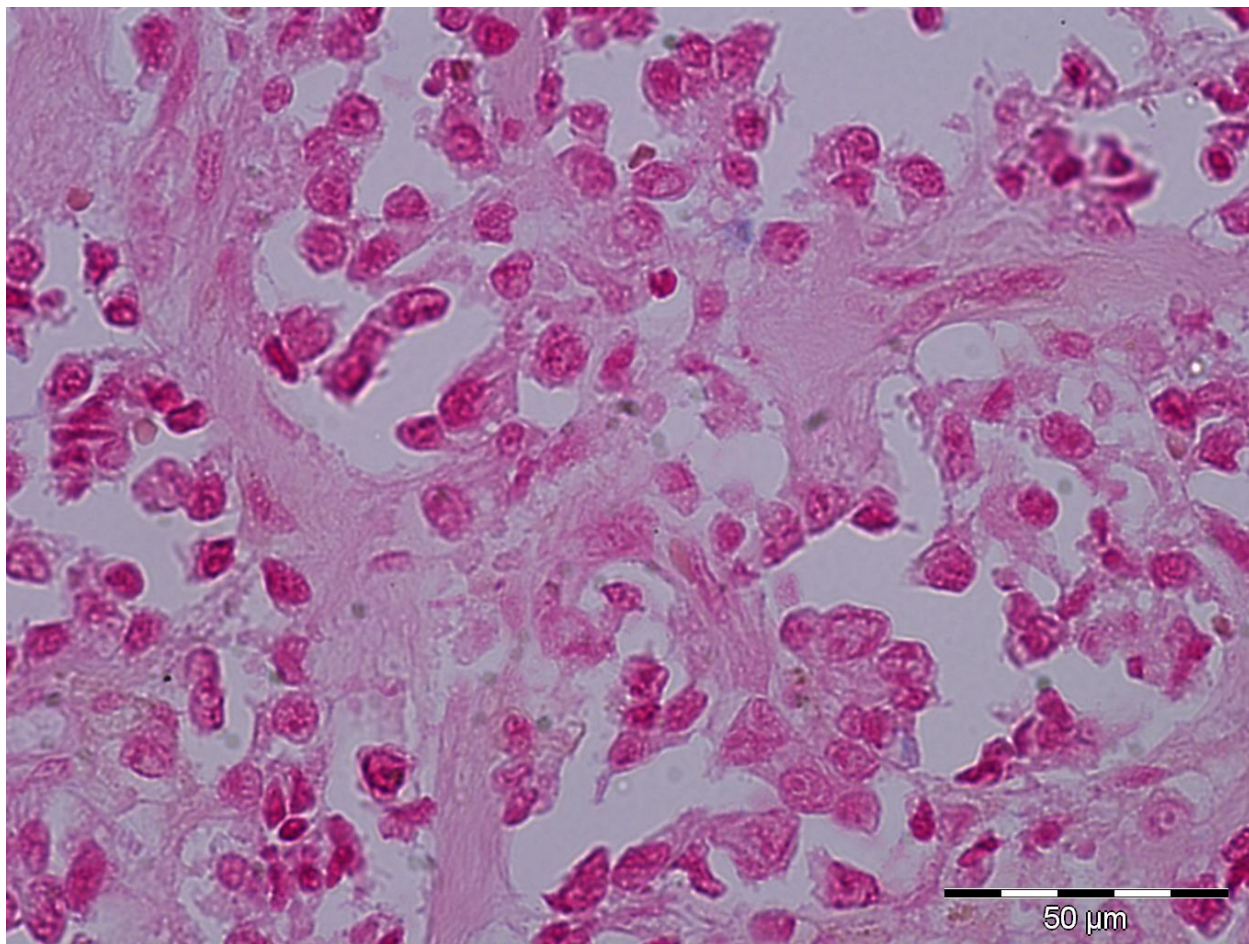
**Слика 12.** Перинеурална инвазија код аденокарцинома изразитог малигног потенцијала, Н&Е бојење, увећање 250х



**Слика 13.** Сквамозелуларни карцином, нуклеарни градус 3, са израженом централном некрозом тумора, Н&Е бојење, увеличање 250х



**Слика 14.** Морфолошки изглед аденокарцинома са нуклеарним градусом 3, Н&Е бојење, увељичање 350х



**Табела 20.** Патохистолошке карактеристике туморског ткива оперисаних пацијената са NSCLC

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Захваћеност ресекционе површине			
Не	34 (82,9%)	36 (90,0%)	p=0,545*
Да	7 (17,1%)	4 (10,0%)	
Постојање плеуралне инвазије			
Не	31 (73,8%)	34 (87,2%)	p=0,218*
Да	11 (26,2%)	5 (12,8%)	
Дезмоплазија			
Не	13 (33,3%)	16 (41,0%)	p=0,639*
Да	26 (66,7%)	23 (59,0%)	
Лимфоваскуларна инвазија			
Не	14 (35,9%)	14 (36,8%)	p=0,461*
1. степен	16 (41,0%)	19 (50,0%)	
2. степен	7 (17,9%)	5 (13,2%)	
3. степен	2 (5,1%)	-	
Перинеурална инвазија			
Не	35 (94,6%)	27 (77,1%)	p=0,072*
1. степен	2 (5,4%)	8 (22,9%)	
2. степен	-	-	
3. степен	-	-	

\*- Chi-Square тест

**Табела 21.** Патохистолошке карактеристике туморског ткива оперисаних пацијената са NSCLC

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Нуклеарни градус			
Не	3 (10,7%)	-	p=0,056*
1. степен	1 (3,6%)	7 (20,0%)	
2. степен	16 (57,1%)	21 (60,0%)	
3. степен	8 (28,6%)	7 (20,0%)	
Хистолошки градус			
Не	4 (13,3%)	-	p=0,004*
1. степен	2 (6,7%)	4 (19,0%)	
2. степен	7 (23,3%)	13 (62,0%)	
3. степен	17 (56,7%)	4 (19,0%)	

\*- Chi-Square тест

#### 4.7. Карактеристике пацијената са NSCLC у односу на постојање рецидива болести

Стопа рецидива је значајно већа код пацијената са аденокарциномом (68,2%) у односу на пацијенте са сквамоцелуларним карциномом (41,5%) (табела 22) и ова разлика је статистички значајна (Chi-Square тест; p=0,024).

**Табела 22.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на рецидив болести

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Рецидив болести			
Не	14 (31,8%)	24 (58,5%)	p=0,024*
Да	30 (68,2%)	17 (41,5%)	

\*- Chi-Square тест

**Табела 23.** Дистрибуција пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести у односу на удаљеност рецидива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Рецидив болести			
Локални	12 (40,0%)	4 (23,5%)	p=0,410*
Удаљени	18 (60,0%)	13 (76,5%)	

\*- Chi-Square тест



Што се тиче удаљености рецидива код пацијената који су имали рецидив након терапије, није нађена значајна разлика у односу на патохистолошки тип NSCLC (табела 23) (Chi-Square тест;  $p=0,410$ ). У обе групе је чешћи био удаљени рецидив болести (60% пацијената са аденокарциномом од укупно 30 пацијената са рецидивом; 76,5% пацијената са сквамозелуларним карциномом од укупно 17 са рецидивом болести).

У односу на клинички TNM стадијум рецидива није нађена значајна разлика у дистрибуцији пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести (табела 24). Најчешће су пацијенти са рецидивом имали IV TNM стадијум рецидива у обе групе пацијената. Ако погледамо дистрибуцију у оквиру подкатегија TNM критеријума, видимо да такође нема значајних разлика (табеле 25-27).

**Табела 24.** Дистрибуција пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести према TNM стадијуму рецидива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
0	-	-	p=0,617*
IA	1 (3,3%)	-	
IB	1 (3,3%)	-	
IIA	1 (3,3%)	-	
IIB	-	-	
IIIA	5 (16,7%)	1 (5,9%)	
IIIB	4 (13,3%)	4 (32,5%)	
IV	18 (60,0%)	12 (70,6%)	

\*- Chi-Square тест

**Табела 25.** Дистрибуција пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести у односу на Т стадијум рецидива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
T0	17 (56,7%)	8 (47,1%)	p=0,718*
T1	-	-	
T1a	2 (6,7%)	-	
T1b	1 (3,3%)	1 (5,9%)	
T2	2 (6,7%)	2 (11,8%)	
T2a	2 (6,7%)	-	
T2b	-	-	
T3	2 (6,7%)	2 (11,8%)	
T4	2 (6,7%)	3 (17,6%)	
Tx	2 (6,7%)	1 (5,9%)	

\*- Chi-Square тест

**Табела 26.** Дистрибуција пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести у односу на N стадијум рецидива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
N0	14 (46,7%)	10 (58,8%)	p=0,621*
N1	4 (13,3%)	-	
N2	8 (26,7%)	5 (29,4%)	
N3	4 (13,3%)	2 (11,8%)	

\*- Chi-Square тест

**Табела 27.** Дистрибуција пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести у односу на M стадијум рецидива

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
M0	12 (40,0%)	7 (41,2%)	p=0,216*
M1	12 (40,0%)	4 (23,5%)	
M1a	2 (6,7%)	-	
M1b	4 (13,3%)	6 (35,3%)	

\*- Chi-Square тест

#### 4.8.Исход лечења, укупно преживљавање и време до појаве рецидива пацијената са NSCLC на крају периода праћења

**Табела 28.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на исход до завршетка периода праћења

	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	p value
Исход лечења			
Умрли	19 (43,2%)	8 (19,5%)	p=0,035*
Преживели	25 (56,8%)	33 (80,5%)	

\*- Chi-square тест

У односу на исход лечења пацијената са NSCLC нађене су значајне разлике између два пацијената са аденокарциномом и пацијената са сквамоцелуларним карциномом (табела 28). Аденокарцином је био агресивнији и стопа смртности је била 43,2%, док је код сквамоцелуларног карцинома стопа смртности била 19,5% (Chi-square тест; p=0,035).

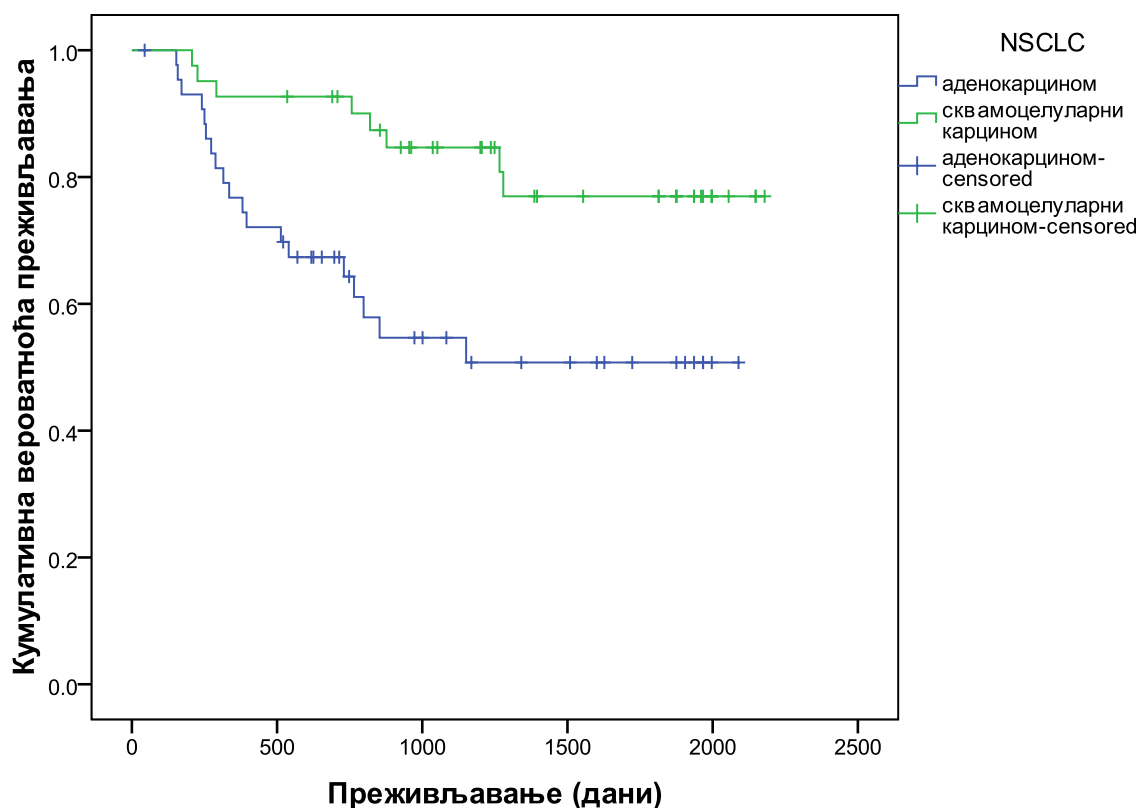
У укупном преживљавању (енг. Overall survival) пацијената са NSCLC на крају периода праћења нађена је значајна разлика у односу на хистопатолошки тип тумора (табела 29). Пацијенти са аденокарциномом у просеку су живели статистички значајно краће, око 550 дана, у односу на пацијенте са сквамоцелуларним карциномом, што је потврдио тест једнаке расподеле преживљавања (Log Rank (Mantel-Cox) тест; p=0,005). Пацијенти са сквамоцелуларним карциномом су живели у просеку око 5 година, док су пацијенти са аденокарциномом живели у просеку око 3,5 година. То се може видети и са графикана 1, где се јасно уочава већа агресивност аденокарцинома на основу мање кумулативне вероватноће преживљавања ових пацијената, урађена Kaplan-Meier анализом.

**Табела 29.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења

	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
			Број (%)		
Сквамоцелуларни карцином	41	8	33 (80,5)	1858,3 (1657,8 -2058,7)	p=0,005*
Аденокарцином	44	19	25 (56,8)	1304,8 (1044,5 -1565,1)	
Укупно	85	27	58 (68,2)	1605,2 (1427,2 -1783,2)	

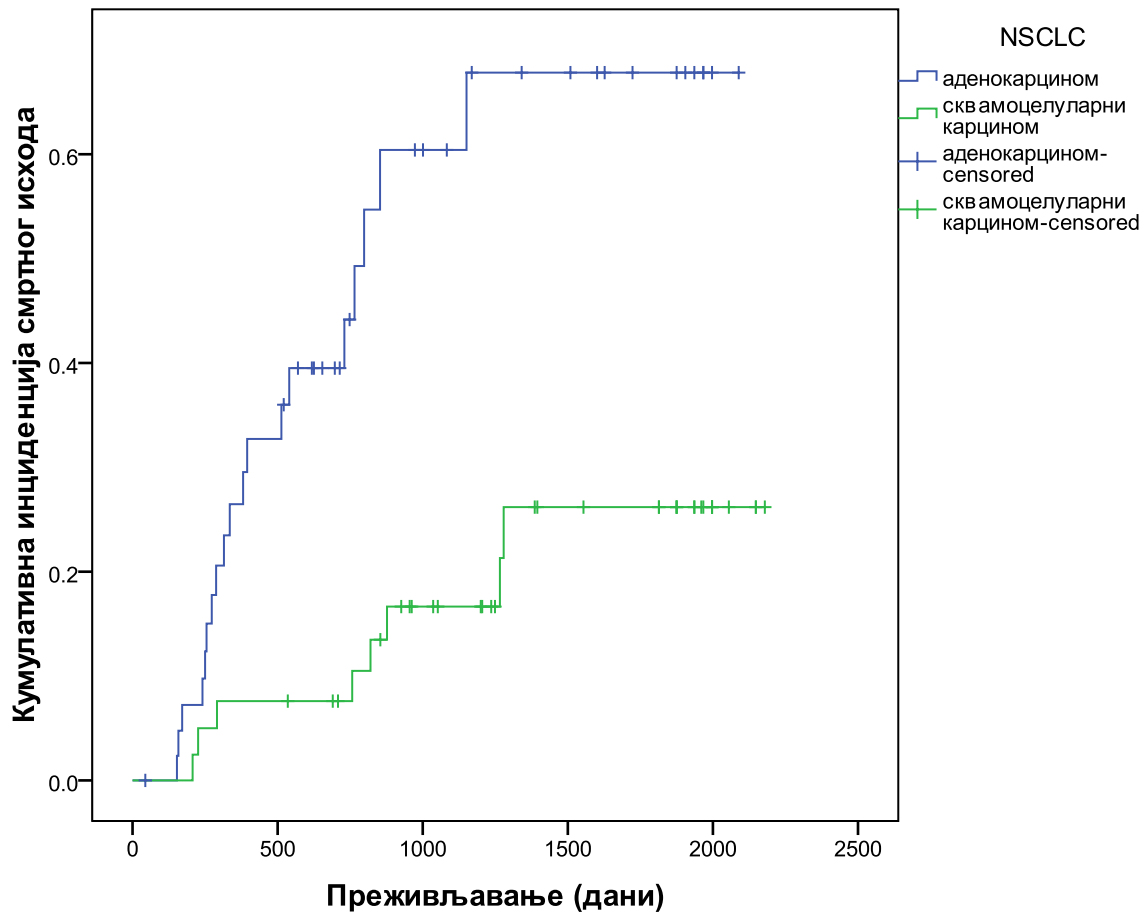
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 1.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



На графикону 2 приказан је ризик од смртног исхода током времена код пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора. Он је обрнуто пропорционалан функцији преживљавања, што је приказано на графикону 1. Пацијенти са аденокарциномом имали су већу стопу смртног исхода током времена у поређењу са пацијентима који су имали сквамоцелуларни карцином.

**Графикон 2.** Криве кумулативне инциденције смртог исхода током времена пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



**Табела 30.** Просечно време до појаве рецидива код пацијената са NSCLC који су имали рецидив болести

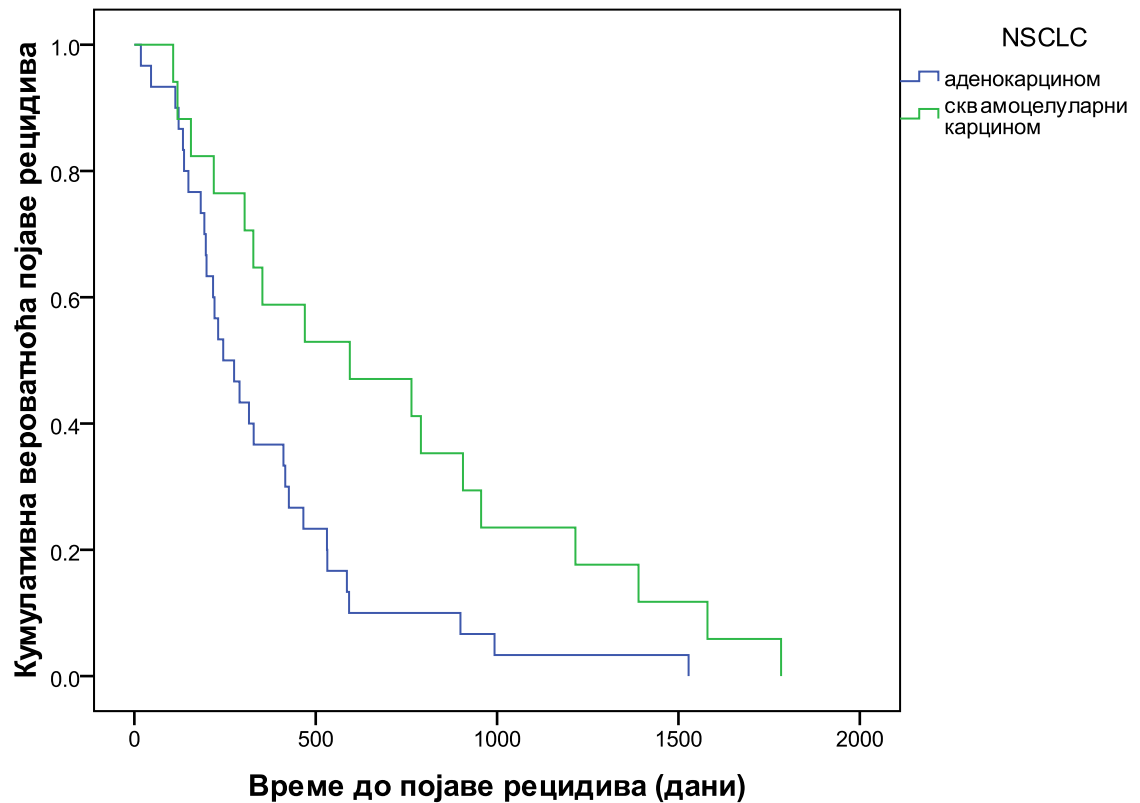
СВ±СД	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
Време до појаве рецидива	366,50±317,00	707,94±530,62	<b>р=0,025*</b>

\*- Mann-Whitney U тест; СВ±СД- средња вредност ± стандардна девијација

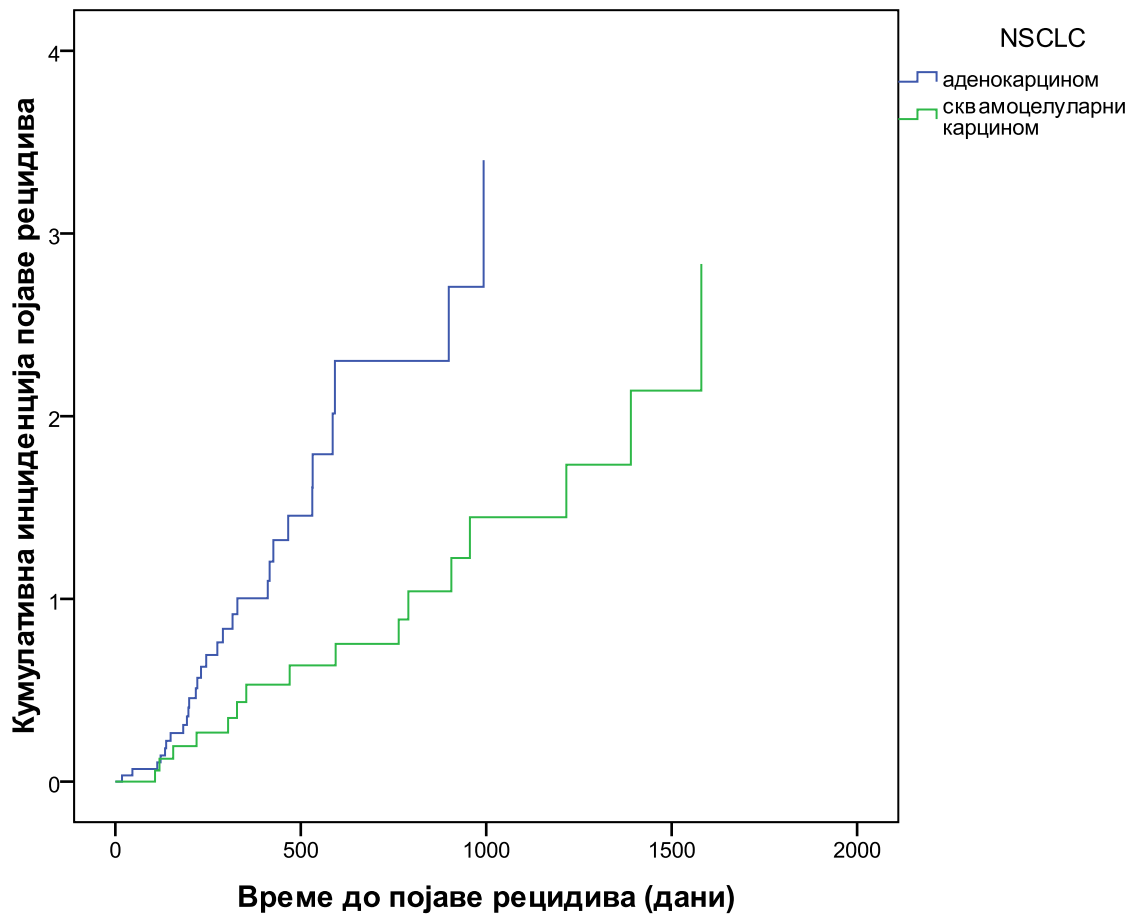
Код пацијената код којих се појавио рецидив болести током периода праћења, урађена је анализа времена до појаве рецидива (енг. Time to tumor progression) (табела 30). Овај период је био статистички значајно краћи код пацијената са аденокарциномом, где је просечан период до појаве рецидива био 366,50 дана, док је тај период код сквамоцелуларног карцинома био 707,94 дана од тренутка завршетка оперативног лечења ових пацијената. Просечно време до појаве рецидива за ове пацијенте са NSCLC је било 490,00±434,49 дана. На графикону 3 је приказана анализа времена до појаве рецидива код пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора. Тест Log Rank (Mantel-Cox)

је показао да постоји значајна разлика ( $p=0,011$ ) у времену до појаве рецидива и да је ово време значајно краће код аденокарцинома. С друге стране ризик од појаве рецидива током времена код пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора приказан је на графикану 4. Пацијенти са аденокарциномом имали су већи ризик од појаве рецидива током времена у поређењу са пацијентима који су имали сквамозелуларни карцином.

**Графикон 3.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



**Графикон 4.** Криве кумулативне инциденције појаве рецидива током времена пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



#### 4.9. Анализа укупног преживљавања пацијената са NSCLC на крају периода праћења

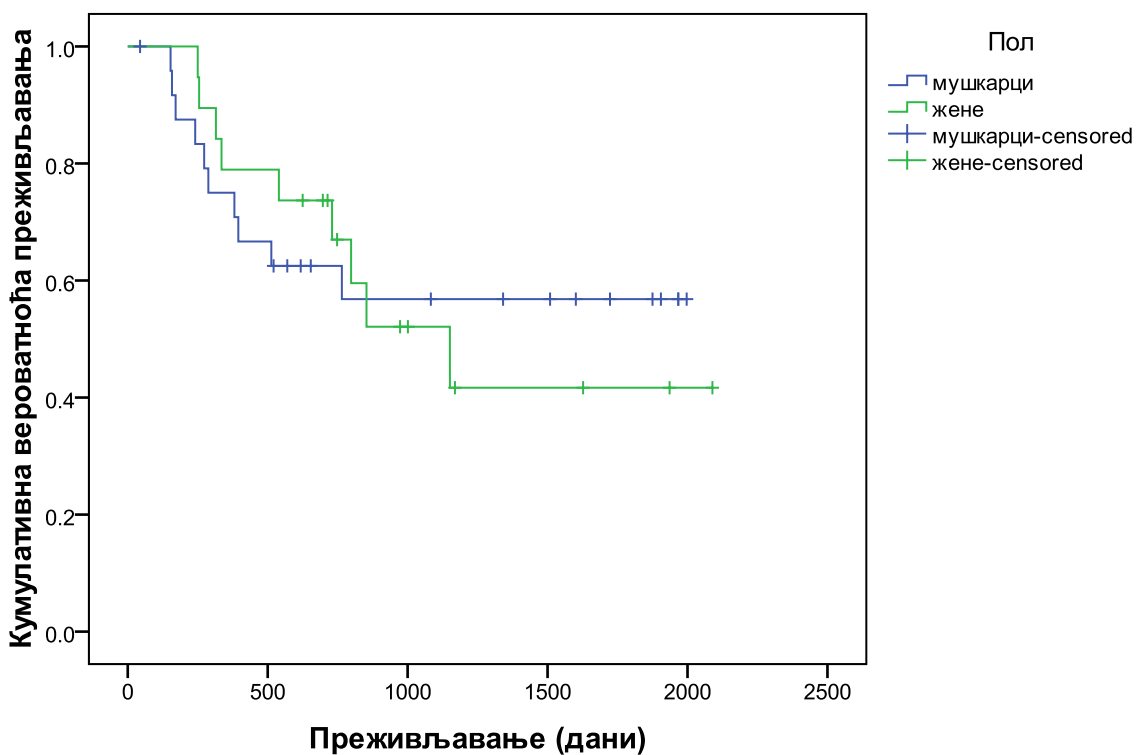
Ако се анализира преживљавање пацијената у односу на пол, видимо да нема разлика у преживљавању између мушкараца и жена ни код аденокарцинома, ни код сквамозелуларног карцинома (табела 31). То се може видети и са графикона 5 и 6, где се уочава да нема значајних разлика у односу на пол код обе патохистолошке врсте карцинома на основу кумулативне вероватноће преживљавања, урађена Kaplan-Meier анализом.

**Табела 31.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на пол пацијената

		Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	мушкарци	25	10	15 (60,0)	1285,3 (947,9 -1622,8)	p=0,938*
	жене	19	9	10 (52,6)	1251,6 (874,7 -1628,5)	
Сквamoцелуларни карцином	мушкарци	33	7	26 (78,8)	1851,9 (1634,5 -2069,4)	p=0,775*
	жене	8	1	7 (87,5)	1722,2 (1657,8 -2058,7)	

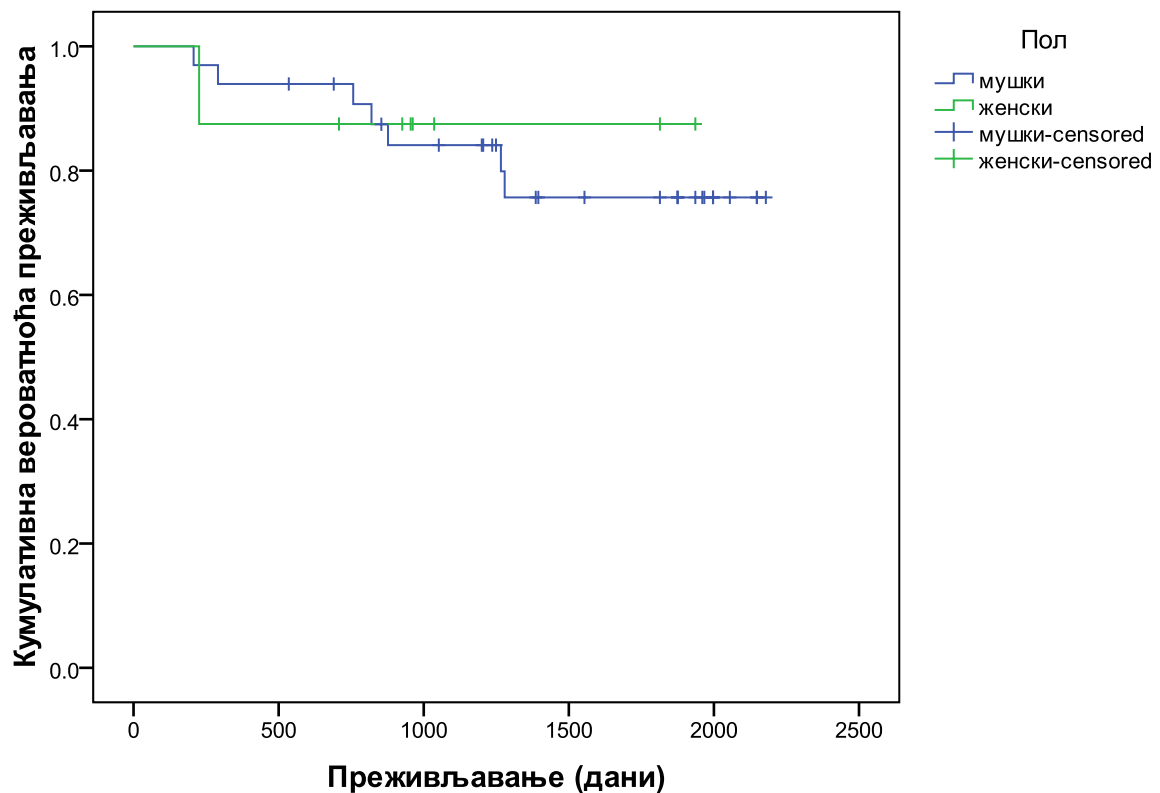
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 5.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на пол



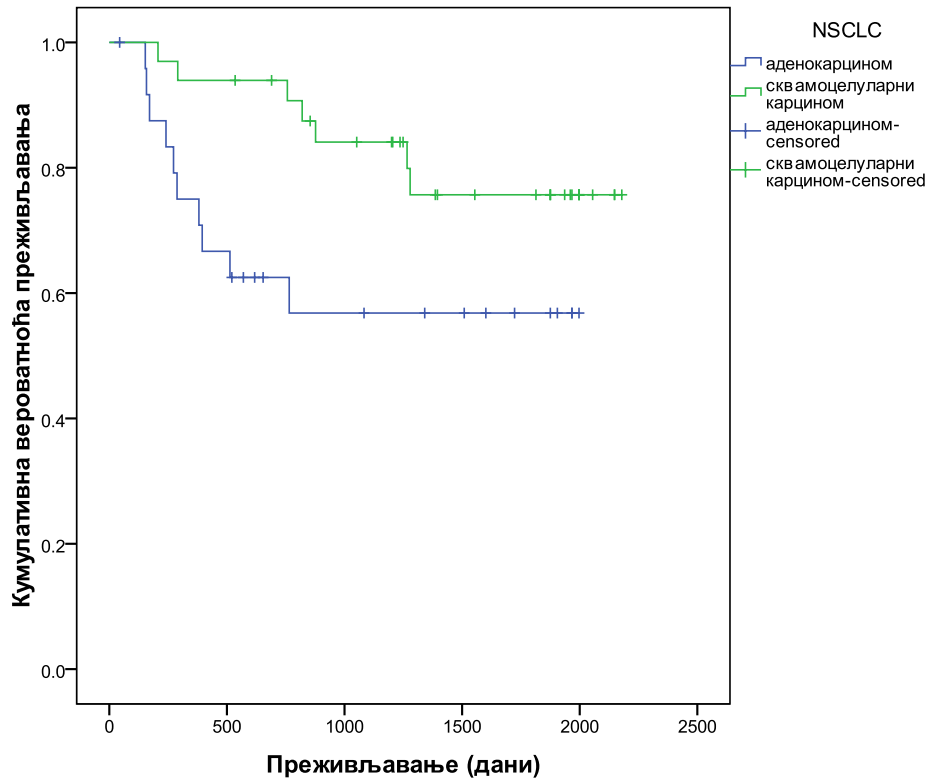


**Графикон 6.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на пол

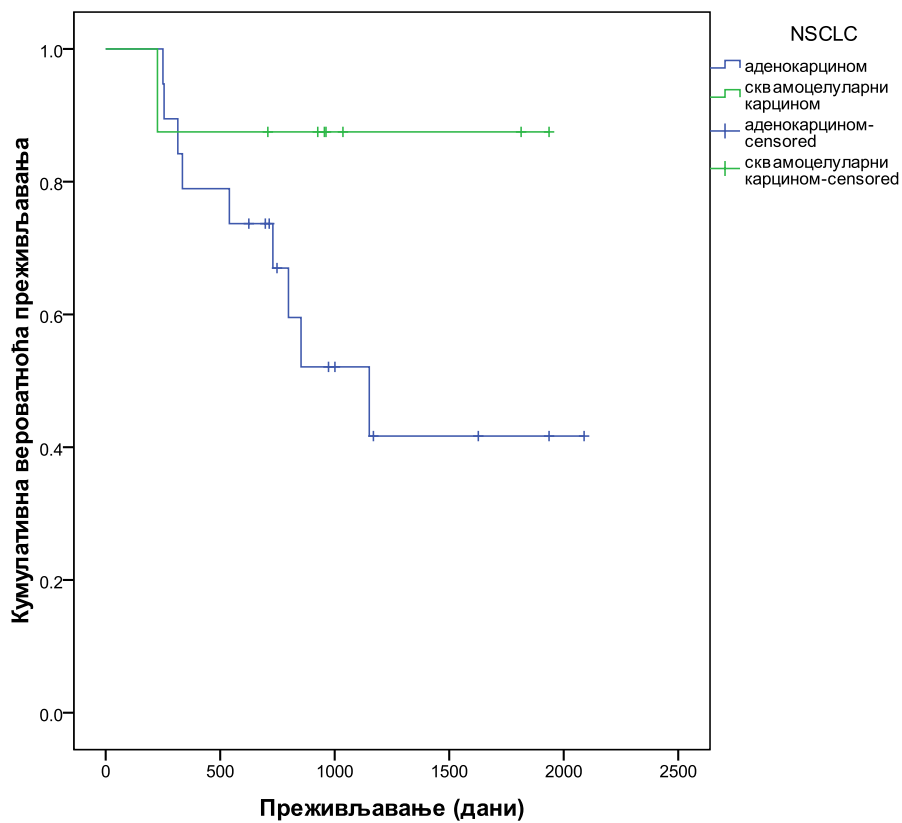


Међутим, ако се анализира преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора посебно за мушкарце, па посебно жене, видимо да постоје значајне разлике у преживљавању мушкараца у односу на тип тумора (графикон 7 и 8). На основу кумулативне вероватноће преживљавања, мушкарци са аденокарциномом краће преживљавају у односу на мушкарце са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,037$ ). Ова разлика није показана код женских пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,130$ ), иако се на графикону види да су разлике значајне, али то статистички није потврђено, вероватно због малог узорка.

**Графикон 7.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања мушкараца са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



**Графикон 8.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања жена са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора



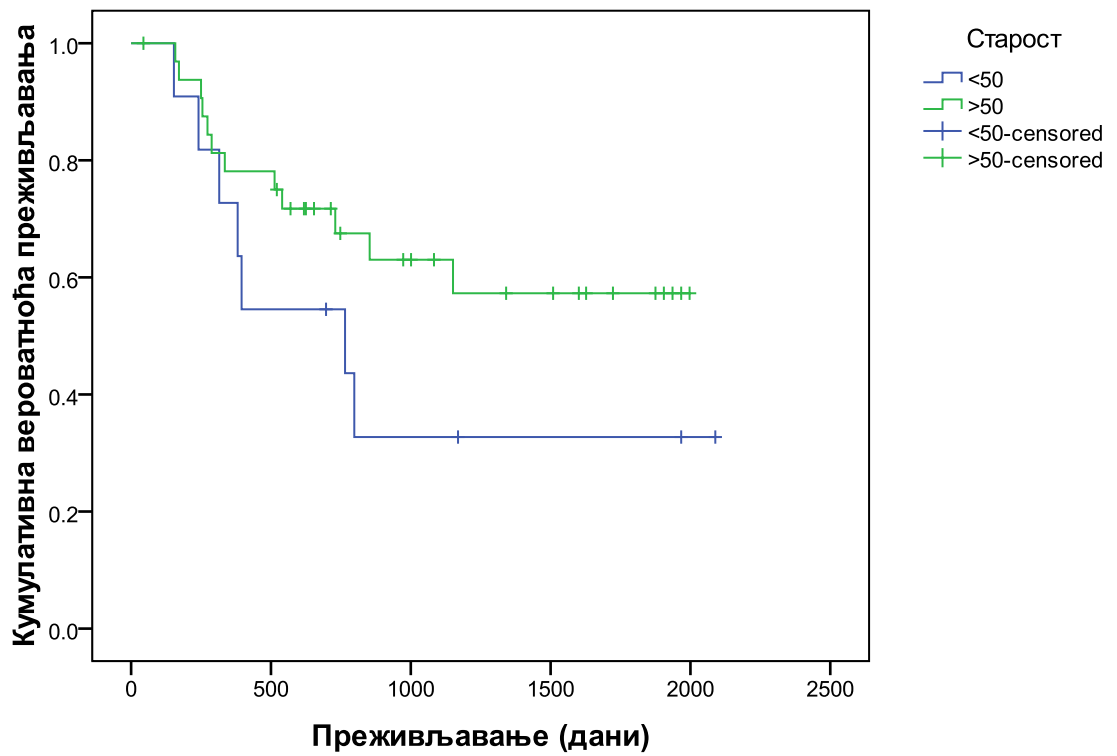
Ако се анализира преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од старости пацијената, видимо да није нађена значајна разлика између старосних категорија пацијената у тренутку постављања дијагнозе болести, код млађих и старијих од 50 година (табела 32, графикон 9 и 10). На основу кумулативне вероватноће преживљавања, код пацијената са аденокарциномом се види да млађа група пацијената у тренутку постављања дијагнозе има краће преживљавају, али разлика није статистички значајна (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,151$ ). С друге стране, код пацијената са сквамозелуларним карциномом је показано да је преживљавање краће код старијих од 50 година у односу на млађе од 50 година, али и ова разлика није била статистички значајна (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,439$ ), иако се на графикону види да су разлике значајне.

**Табела 32.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе карцинома

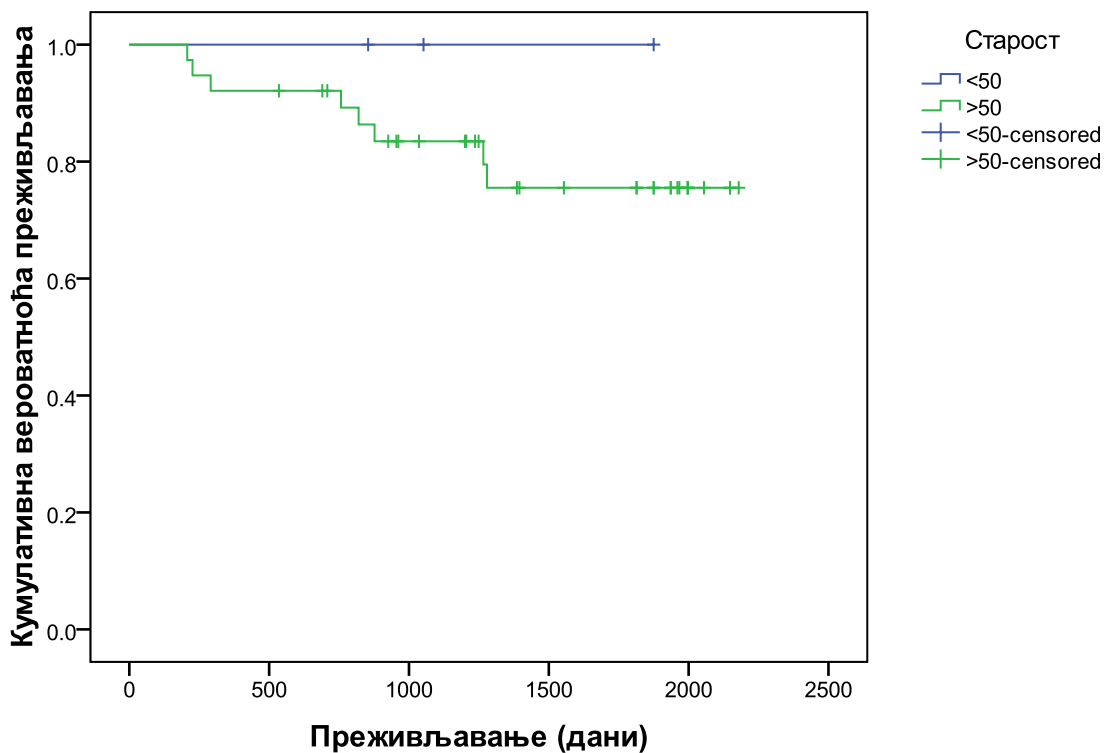
	Старост	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	<50	11	7	4 (36,4)	989,2 (504,9 - 1473,5)	p=0,151*
	>50	33	12	21 (63,6)	1366,9 (1087,4 - 1646,4)	
Сквамоцелуларни карцином	<50	3	-	3 (100,0)	Не може да се уради, јер су сви пацијенти <50 censored	p=0,439*
	>50	38	8	30 (78,9)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 9.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на старост пацијената



**Графикон 10.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на старост пацијената



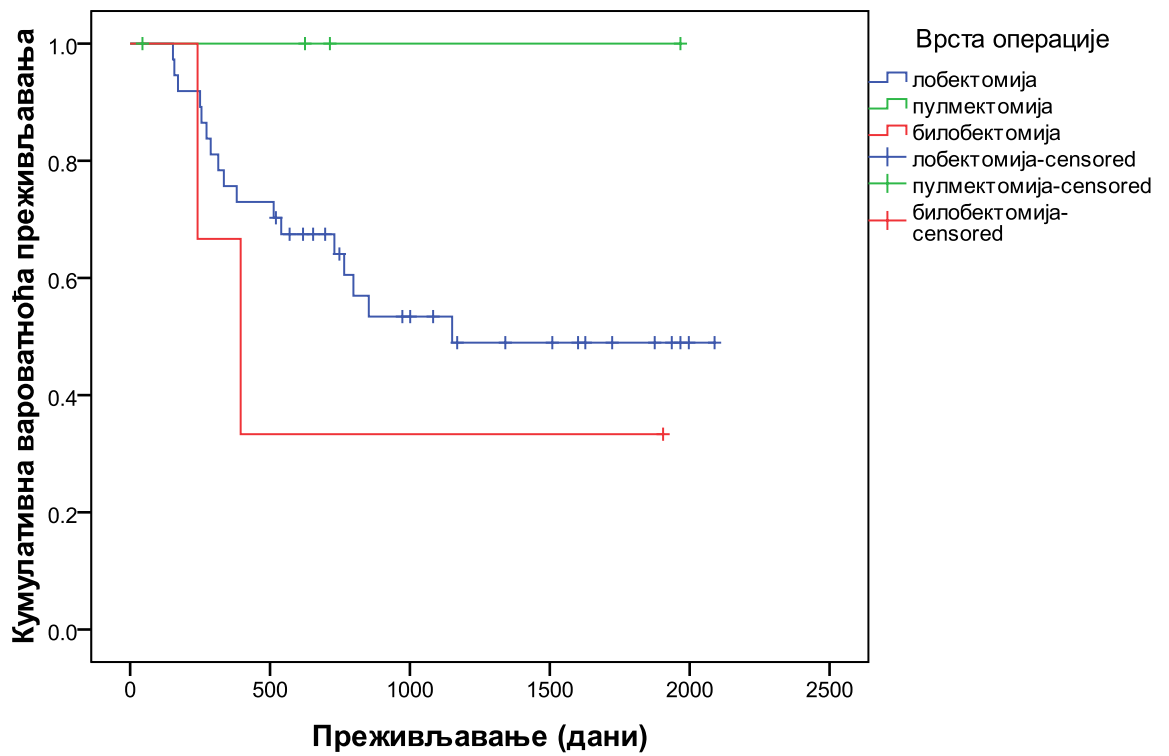
Ако се анализира преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од врсте хирушког захвата, видимо да није нађена значајна разлика између категорија пацијената (табела 33, графикон 11 и 12). На основу кумулативне вероватноће преживљавања, код оба хистопатолошка типа карцинома се види да најкраће преживљавање имају билобектомисани пацијенти, али разлика није била статистички значајна (Log Rank (Mantel-Cox) тест). Код аденокарцинома најбоље преживљавање имају пулмектомисани пацијенти, док код сквамоцелуларног карцинома је то код лобектомисаних пацијената. Међутим, због малог броја пацијената по група разлике нису могле бити потврђене.

**Табела 33.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на врсту хирушког захвата који је урађен

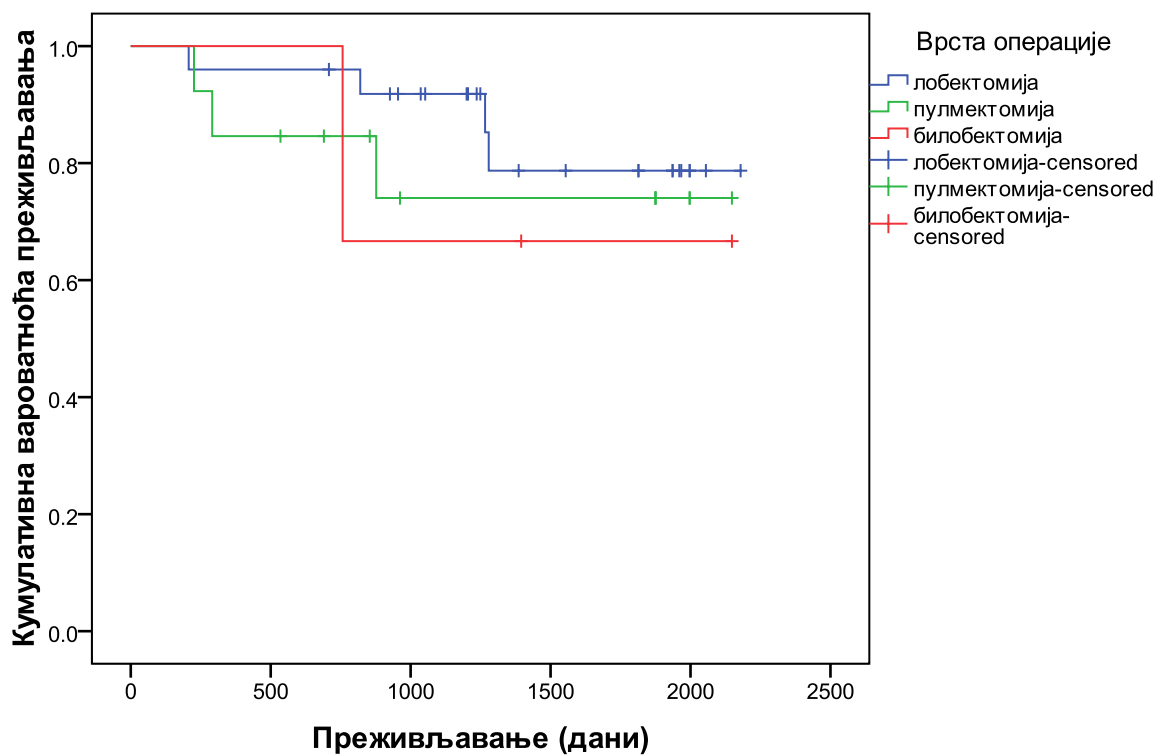
	Врста операције	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Лобектомија	37	17	20 (54,1)	Не може да се уради, сви пулмектомисани пацијенти censored	p=0,326*
	Пулмектомија	4	-	4 (100,0)		
	Билобектомија	3	2	1 (33,3)		
Сквамоцелуларни карцином	Лобектомија	25	4	21 (84,0)	1924,5 (1696,8 -2152,2)	p=0,703*
	Пулмектомија	13	3	10 (76,9)	1722,9 (1303,3 -2142,4)	
	Билобектомија	3	1	2 (66,7)	1684,3 (942,3 -2426,4)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 11.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на врсту хирушког захвата који је урађен



**Графикон 12.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на врсту хирушког захвата који је урађен



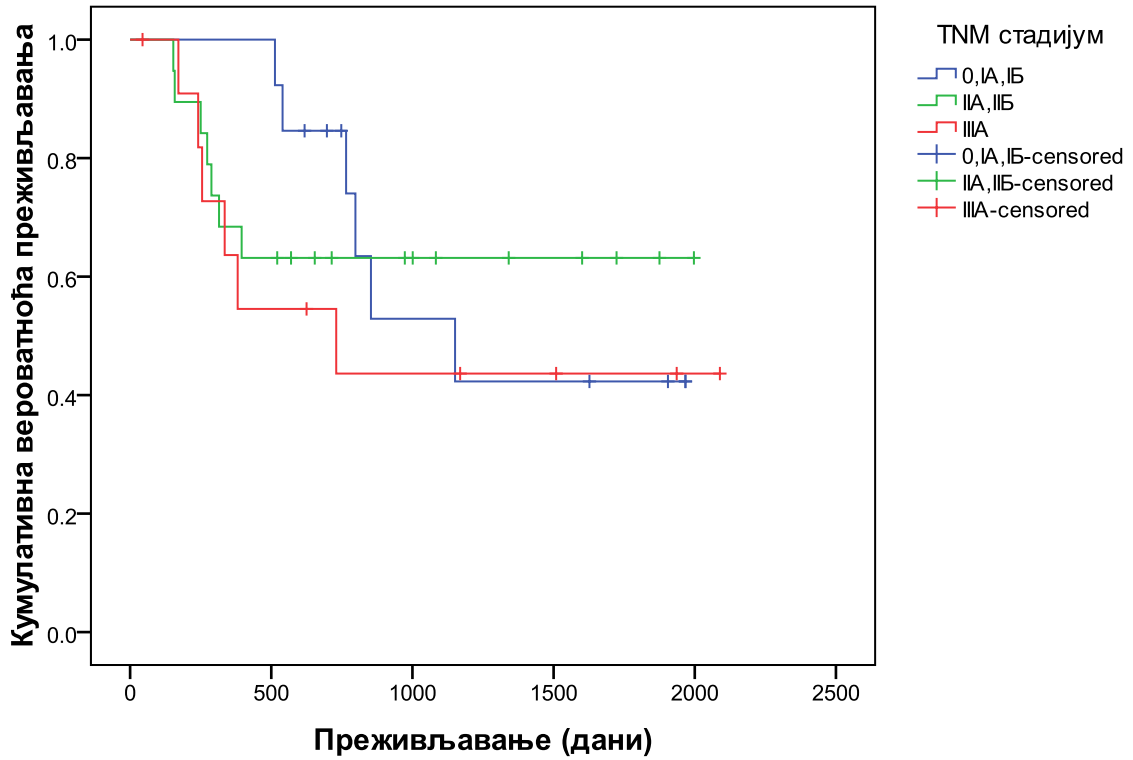
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на TNM стадијум, како код аденокарцинома, тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 34, графикон 13 и 14). Међутим, ако се упореде пацијенти у односу на стадијум болести, онда се види да постоје значајне разлике у преживљавању у односу на хистопатолошки тип тумора. Пацијенти који су били у стадијумима 0, IA и IB а имали су аденокарцином, имали су лошије преживљавање у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,038$ ). Слично је и код TNM стадијума IIIA, где је опет лошије преживљавање код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,076$ ), али разлика није била статистички значајна. Што се тиче стадијума IIA и IIB, није нађена значајна разлика у преживљавању (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,278$ ).

**Табела 34.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на TNM стадијум

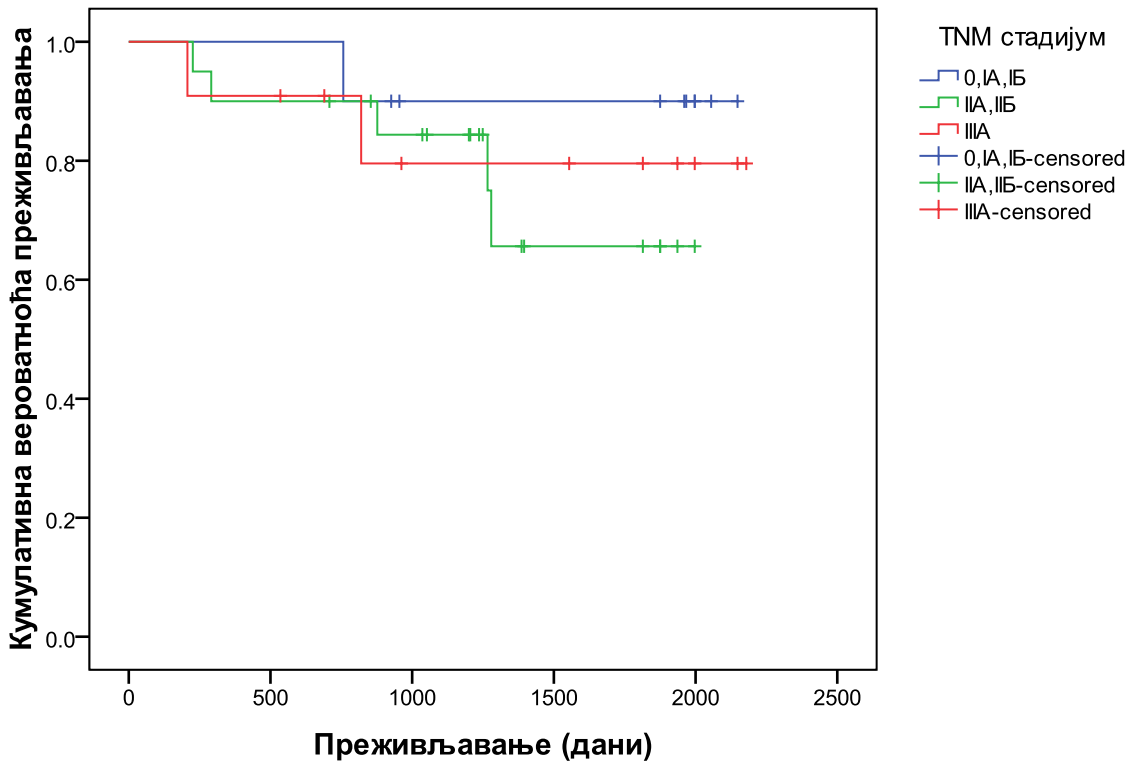
	TNM стадијум	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0,IA,IB	13	6	7 (53,8)	1290,5 (923,4 -1657,6)	p=0,665*
	IIA,IIB	19	7	12 (63,2)	1357,7 (980,7 -1734,7)	
	IIIA	12	6	16 (50,0)	1116,9 (593,5 -1640,3)	
Сквамоцелуларни карцином	0,IA,IB	10	1	9 (90,0)	2008,9 (1750,3 -2267,5)	p=0,576*
	IIA,IIB	20	5	15 (75,0)	1624,3 (1345,2 -1903,4)	
	IIIA	11	2	9 (81,8)	1845,3 (1428,3 -2262,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 13.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом карциномом у односу на TNM стадијум

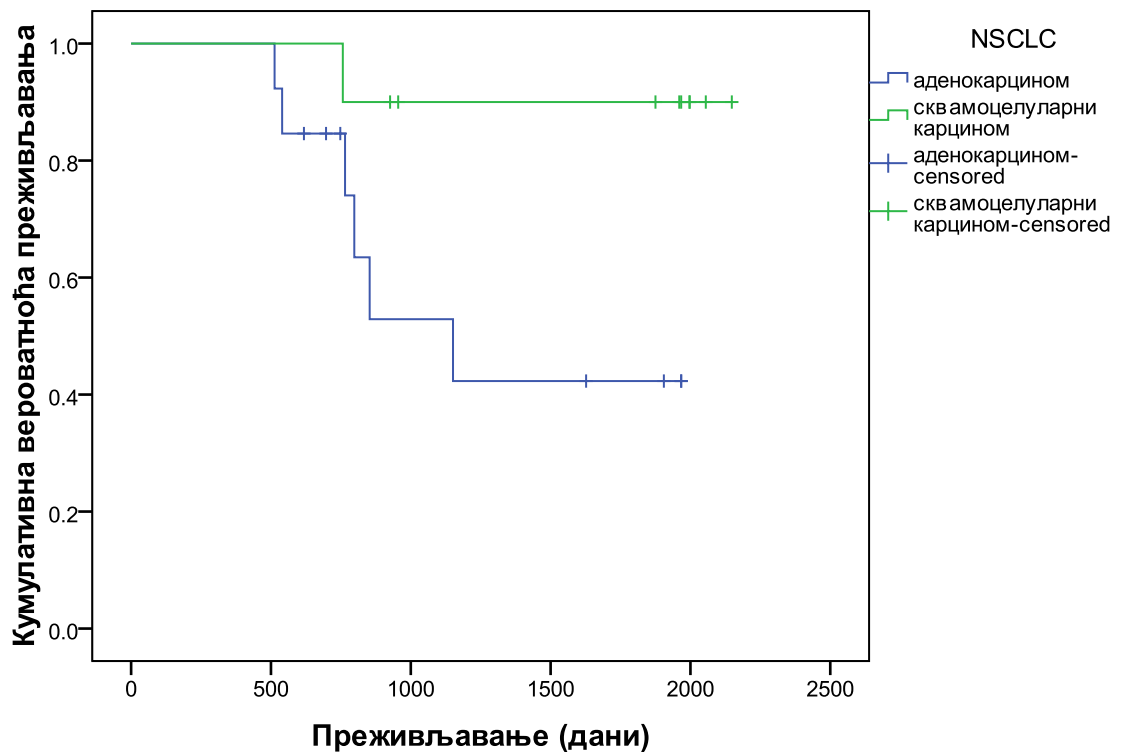


**Графикон 14.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на TNM стадијум

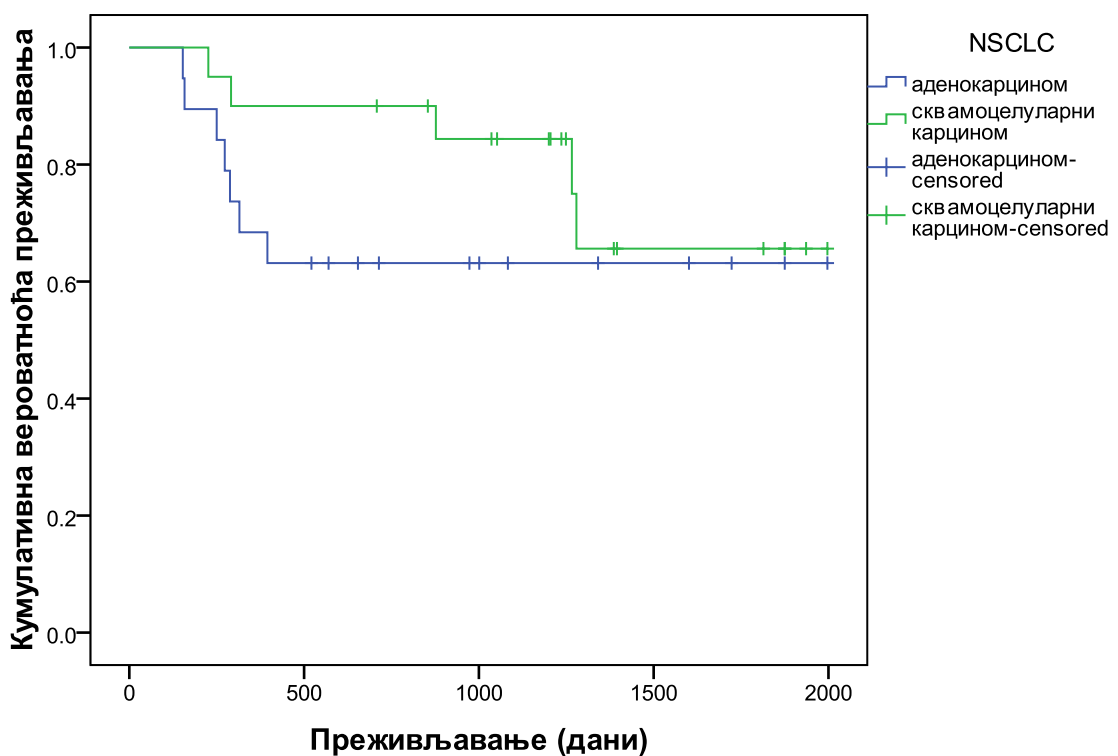




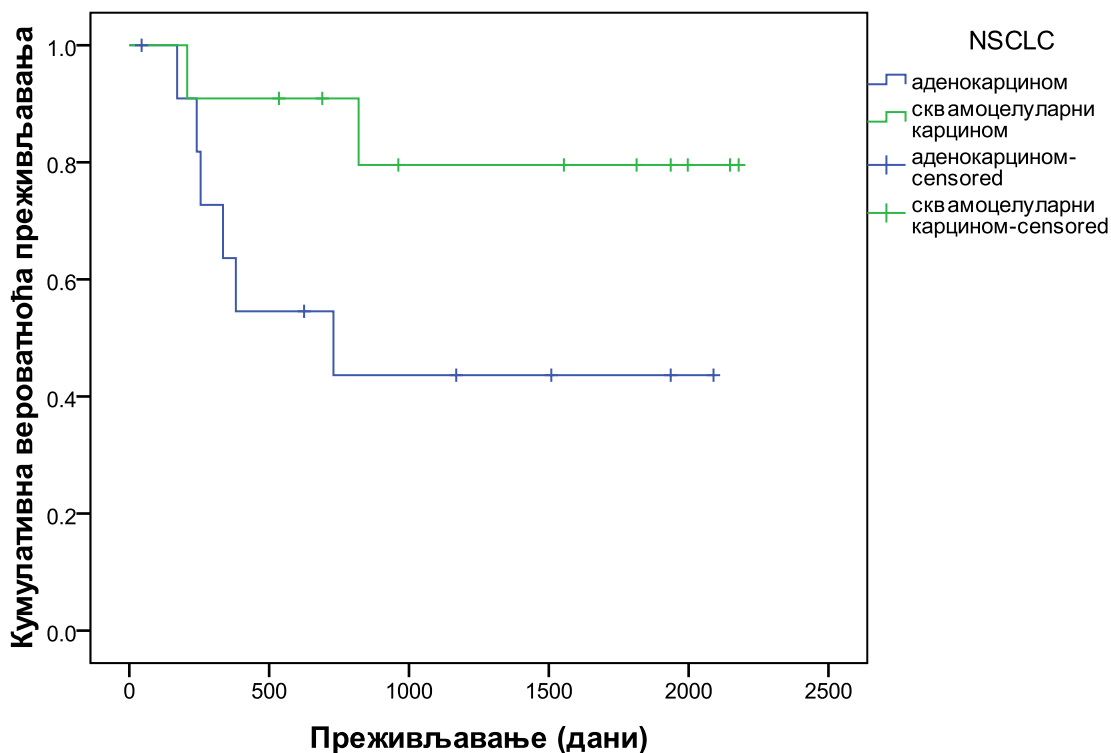
**Графикон 15.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (0,IA,IB)



**Графикон 16.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (IIA, IIB)



**Графикон 17.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (IIIA)



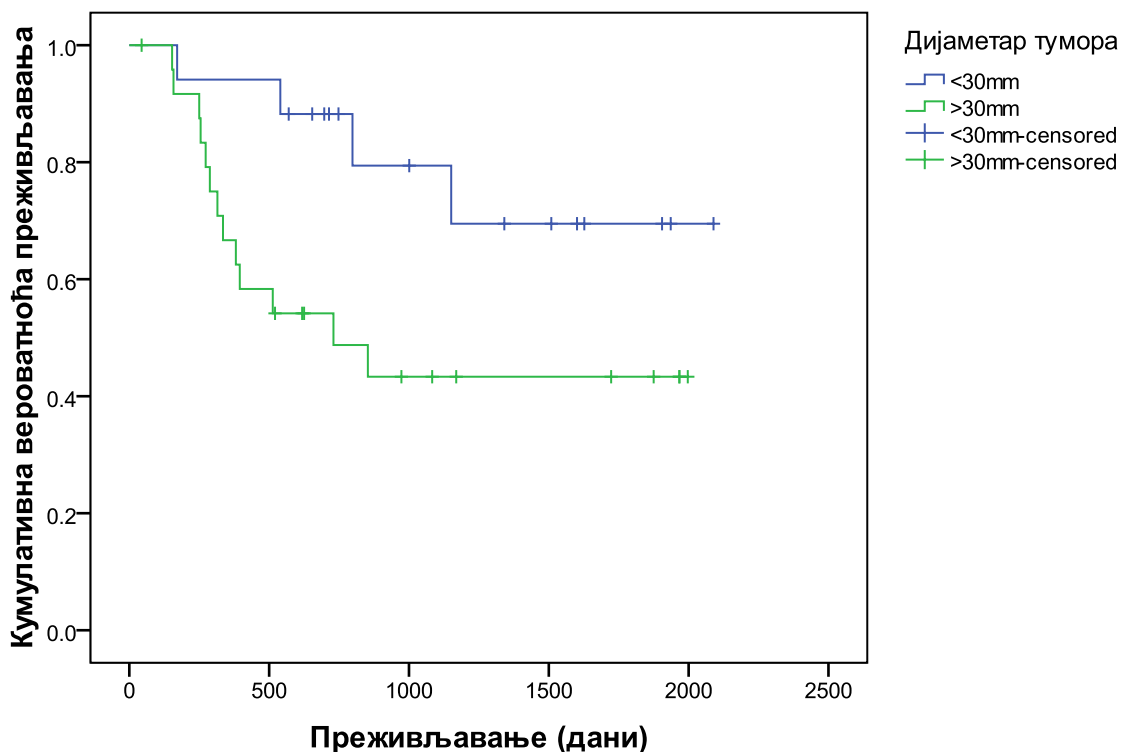
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од дијаметра тумора је показало да постоји значајна разлика у преживљавању у односу на дијаметар тумора, само код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,039$ ), док таква разлика није показана код сквaмоцелуларног карцинома (табела 35, графикон 18 и 19) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,736$ ). У групи са аденокарциномом, пацијенти који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm, имали су лошије преживљавање у поређењу са пацијентима који су имали дијаметар мањи од 30 mm. Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm у односу на хистопатолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквaмоцелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,003$ ), а оваква разлика није показана за дијаметар мањи од 30 mm (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,721$ ) (графикон 20 и 21).

**Табела 35.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на дијаметар туморског ткива

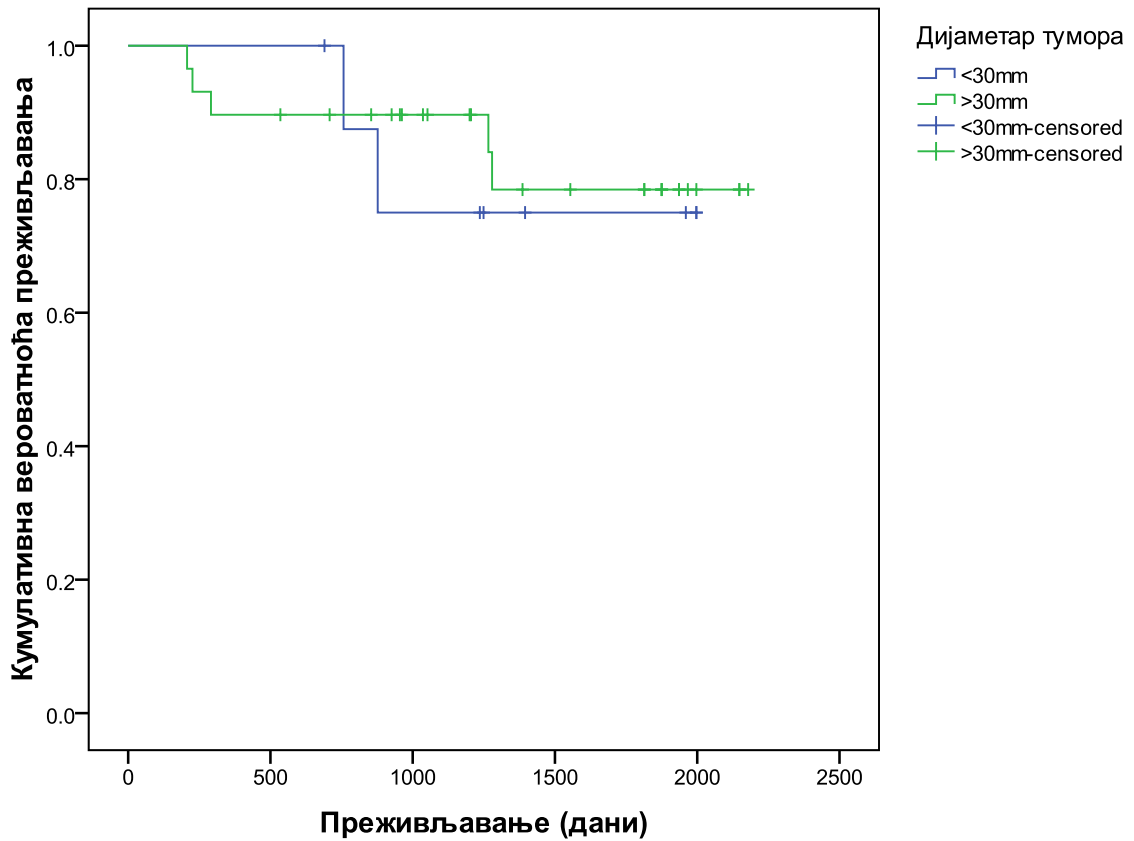
	Дијаметар	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	<30 mm	17	4	13 (76,5)	1678,0 (1331,9 -2024,2)	p=0,039*
	>30 mm	25	13	12 (48,0)	1089,3 (756,0 -1422,6)	
Сквamoцелуларни карцином	<30 mm	9	2	7 (77,8)	1702,0 (1347,3 -2056,7)	p=0,736*
	>30 mm	29	5	24 (82,8)	1877,0 (1635,6 -2118,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

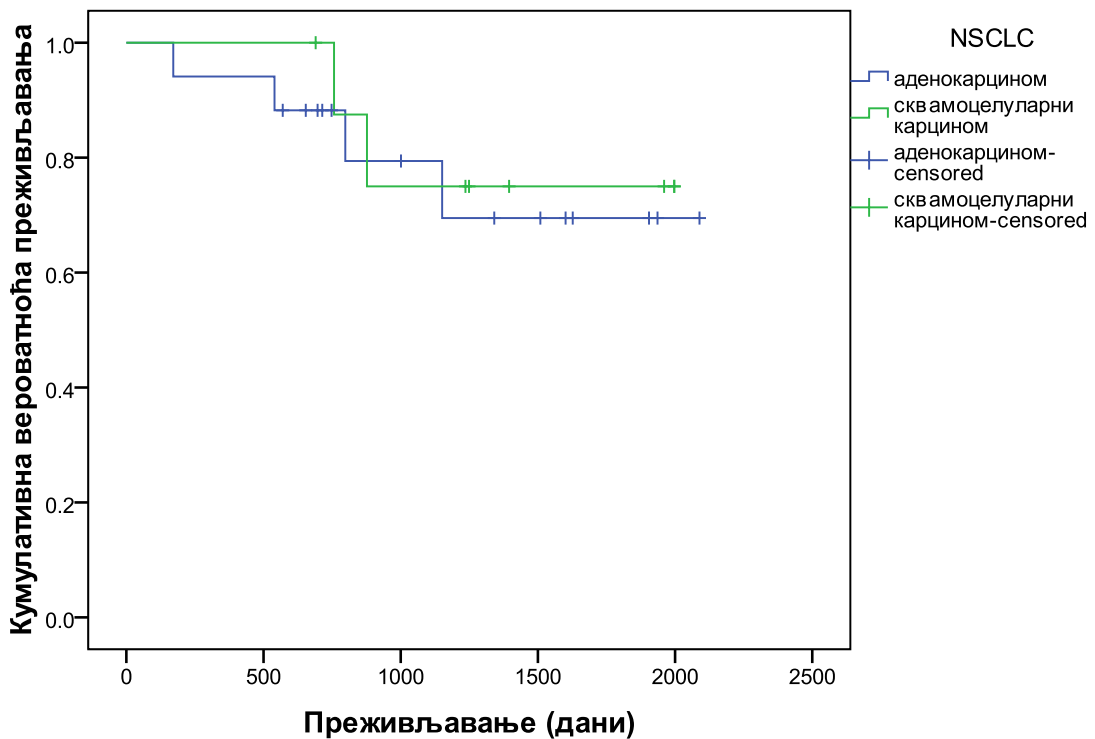
**Графикон 18.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на дијаметар тумора



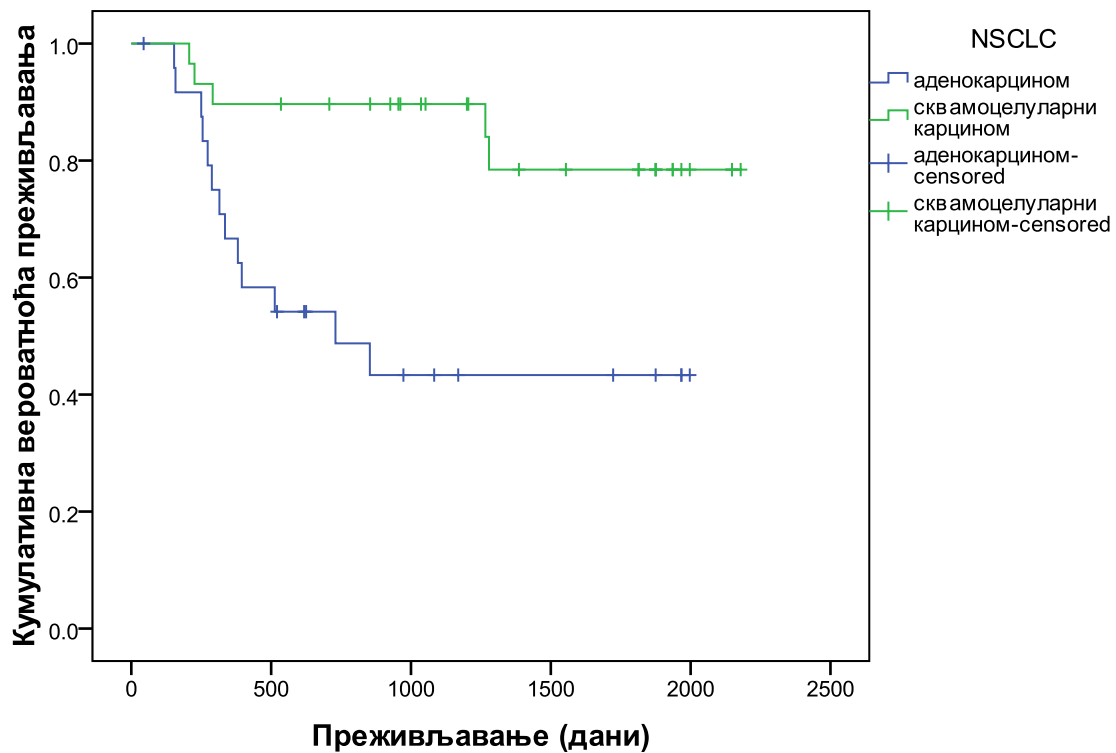
**Графикон 19.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на дијаметар тумора



**Графикон 20.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC са дијаметром тумора мањим од 30 mm



**Графикон 21.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC са дијаметром тумора већим од 30 mm



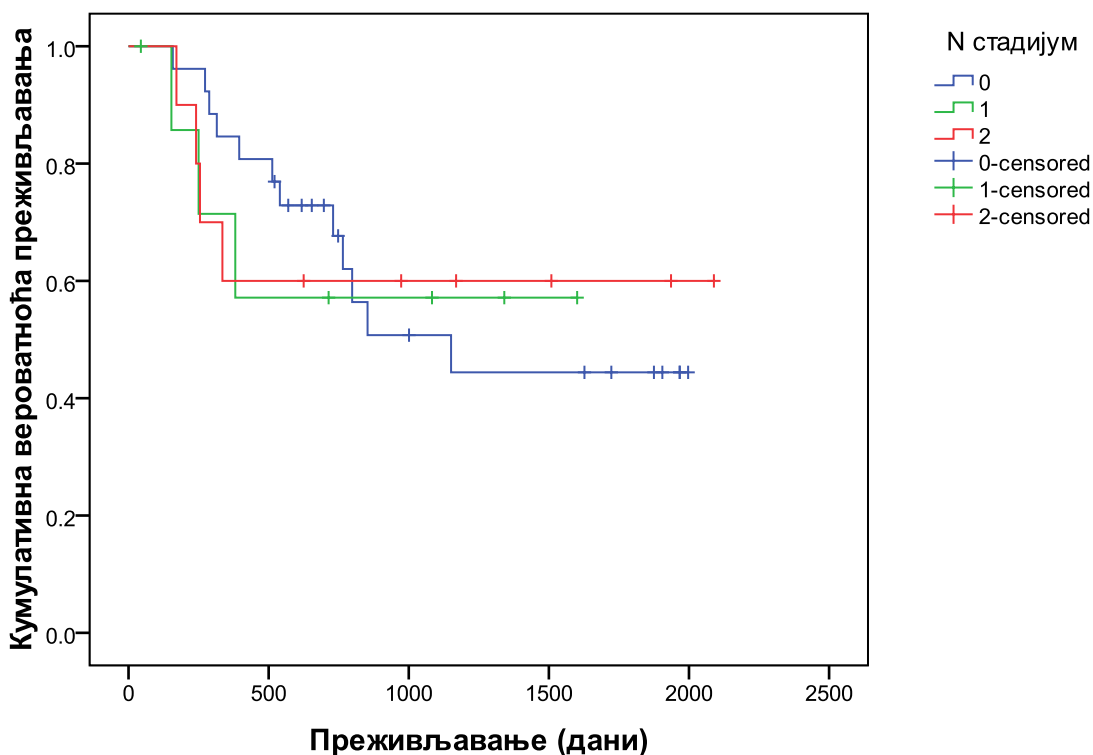
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од N TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на N стадијум, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,983$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 36, графикон 22 и 23) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,216$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са N0 стадијумом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,012$ ) (графикон 24), а оваква разлика није показана за N1 и N2 стадијум (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,523$ ;  $p=0,068$ ) (графикон 25 и 26).

**Табела 36.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на N подкатегију TNM стадијума

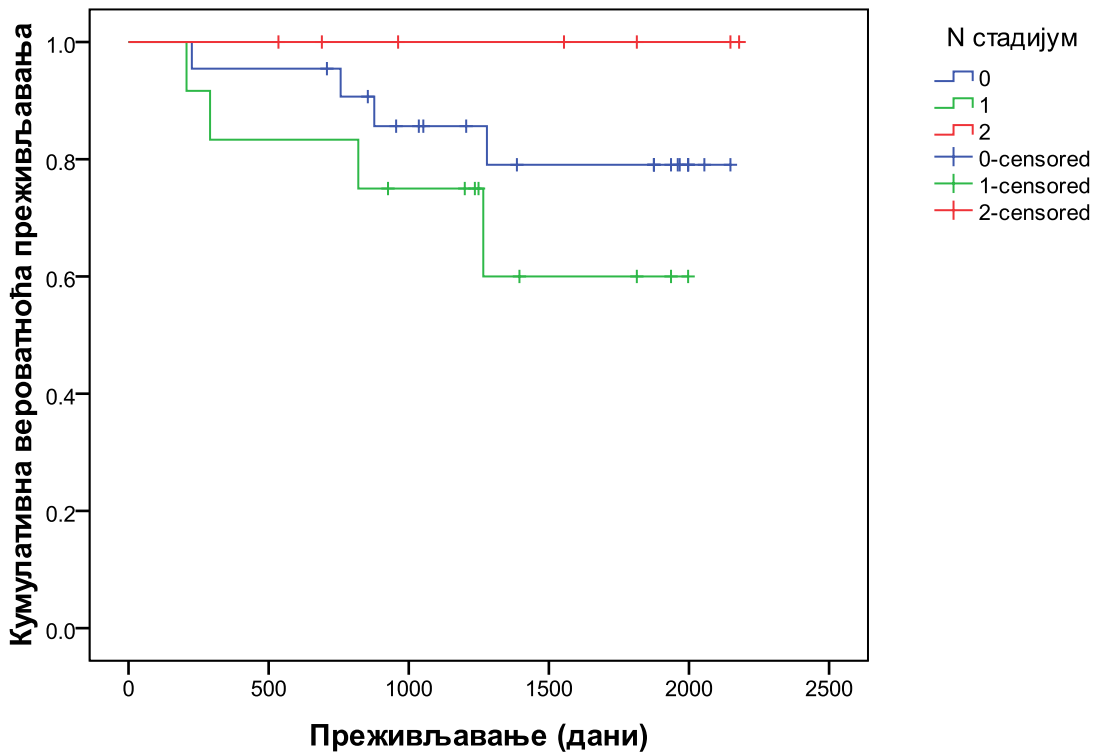
	N стадијум	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	N0	26	12	14 (53,8)	1230,6 (926,0 -1535,3)	p=0,983*
	N1	8	3	5 (62,5)	1026,8 (533,6 -1520,1)	
	N2	10	4	6 (60,0)	1353,6 (794,9 -1912,3)	
Сквamoцелуларни карцином	N0	22	4	18 (81,8)	Не може да се уради, сви N2 пацијенти censored	p=0,216*
	N1	12	4	8 (66,7)		
	N2	7	-	7 (100,0)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

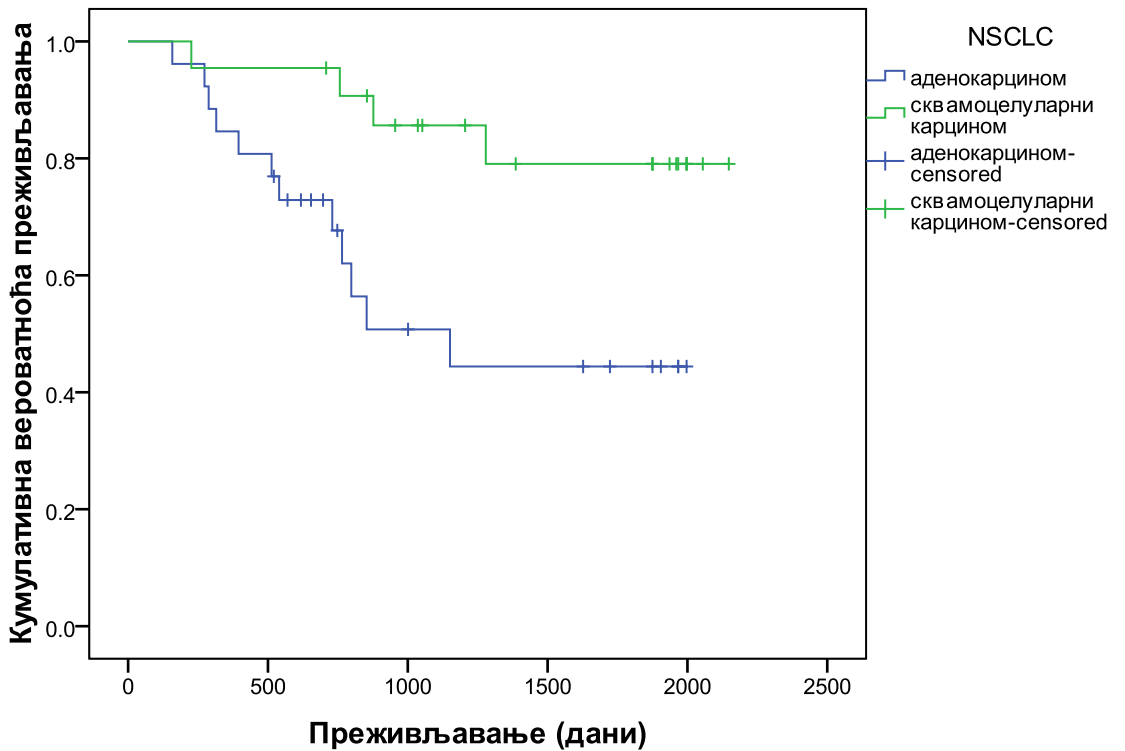
**Графикон 22.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на N стадијум према TNM категоријама



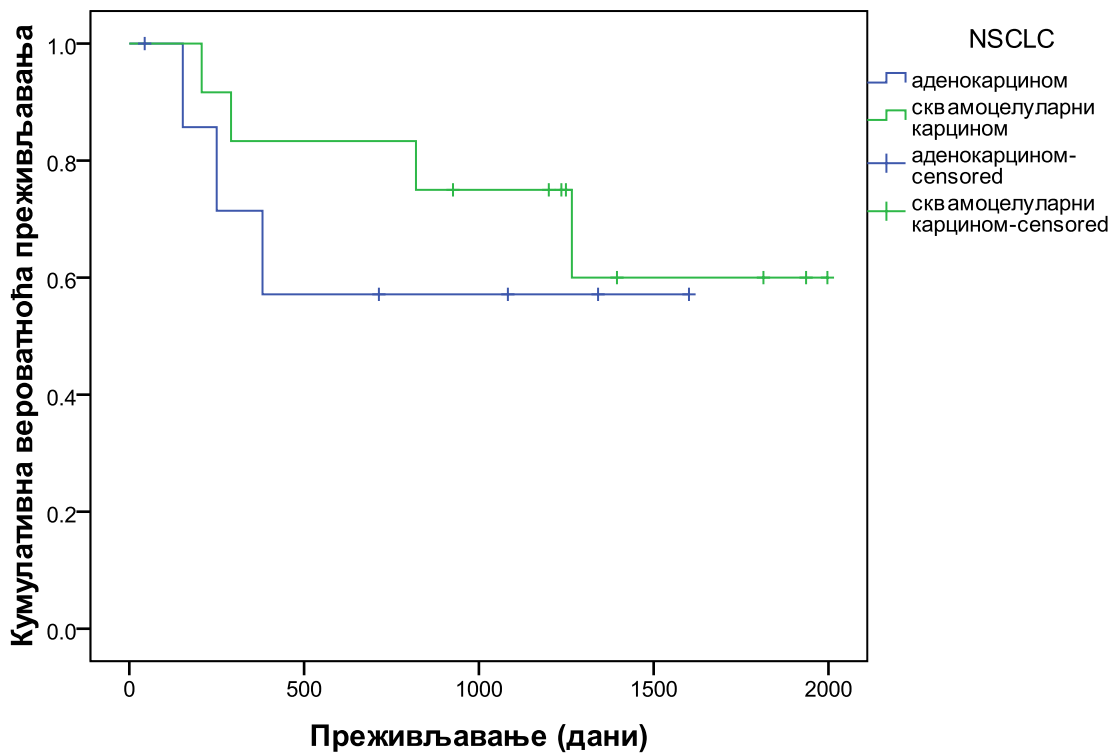
**Графикон 23.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на N стадијум према TNM категоријама



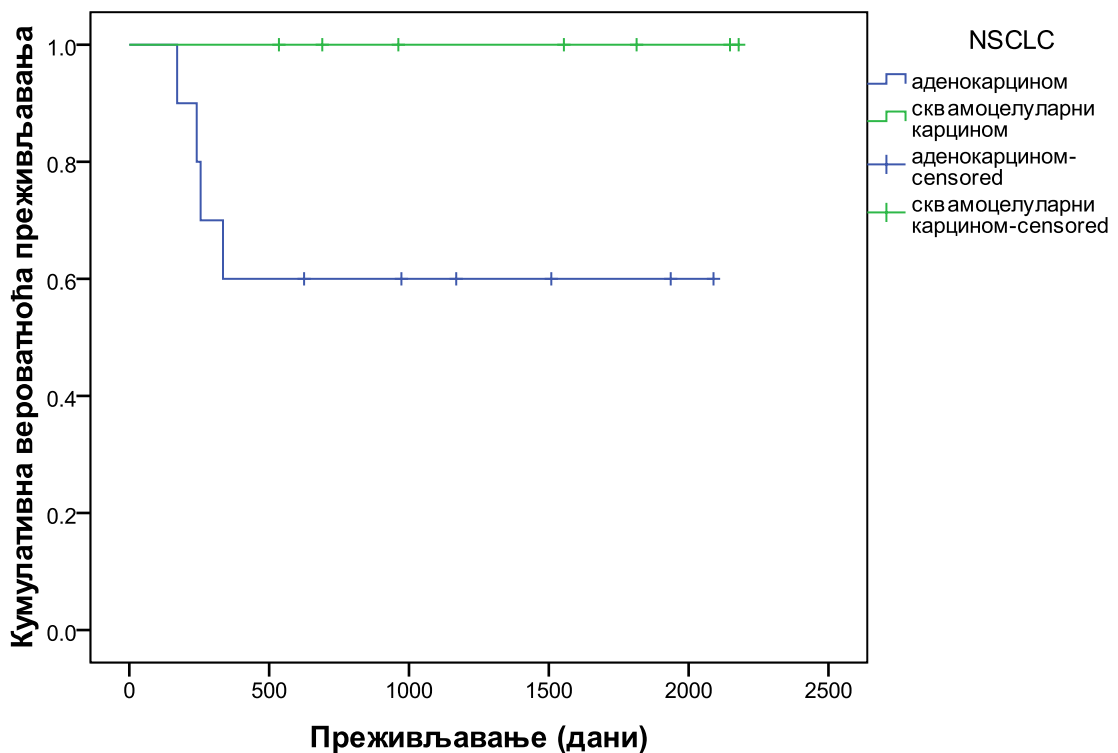
**Графикон 24.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на N стадијум према TNM категоријама (N0)



**Графикон 25.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на N стадијум према TNM категоријама (N1)



**Графикон 26.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на N стадијум према TNM категоријама (N2)





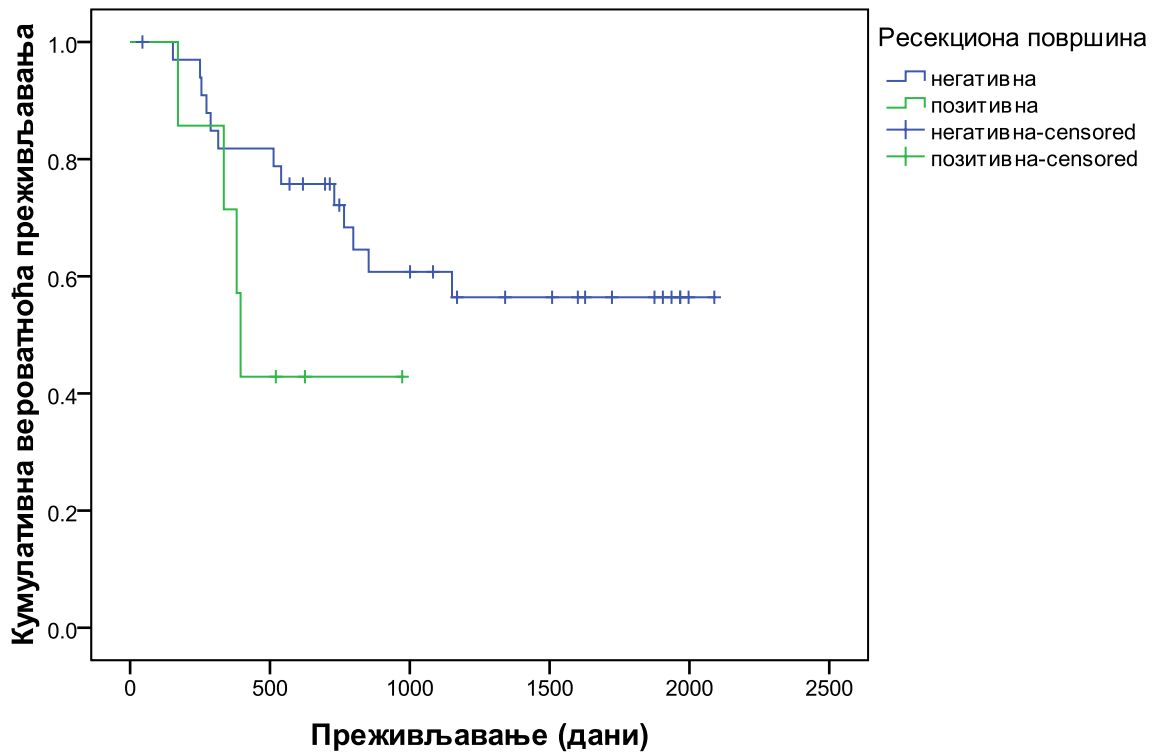
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од ресекционе површине је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на ресекциону површину, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,134$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 37, графикон 27 и 28) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,692$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са негативном ресекционом површином у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,037$ ) (графикон 29), а оваква разлика није показана за позитивну ресекциону површину (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,406$ ) (графикон 30).

**Табела 37.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на ресекциону површину

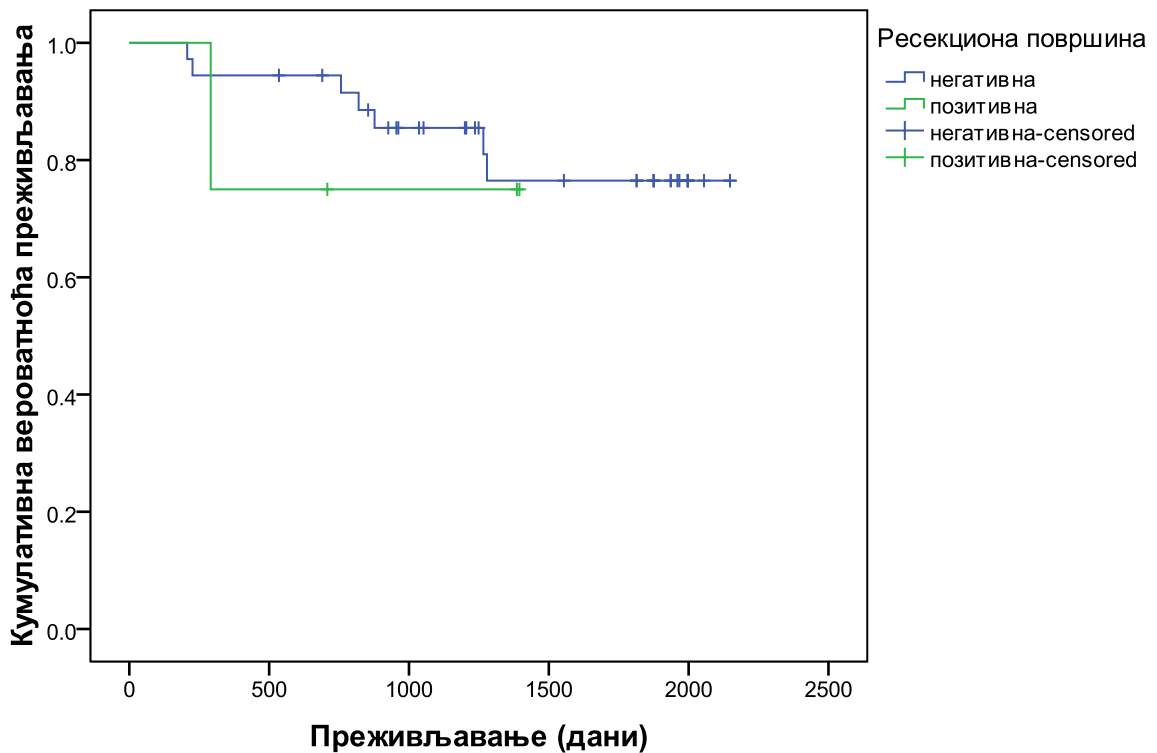
	Ресекциона површина	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативна	34	13	21 (61,8)	1425,0 (1145,6 -1704,4)	$p=0,134^*$
	Позитивна	7	4	3 (42,9)	600,1 (355,8 -844,5)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативна	36	7	29 (80,6)	1842,8 (1639,1 -2046,6)	$p=0,692^*$
	Позитивна	4	1	3 (75,0)	1119,0 (650,5 -1587,5)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

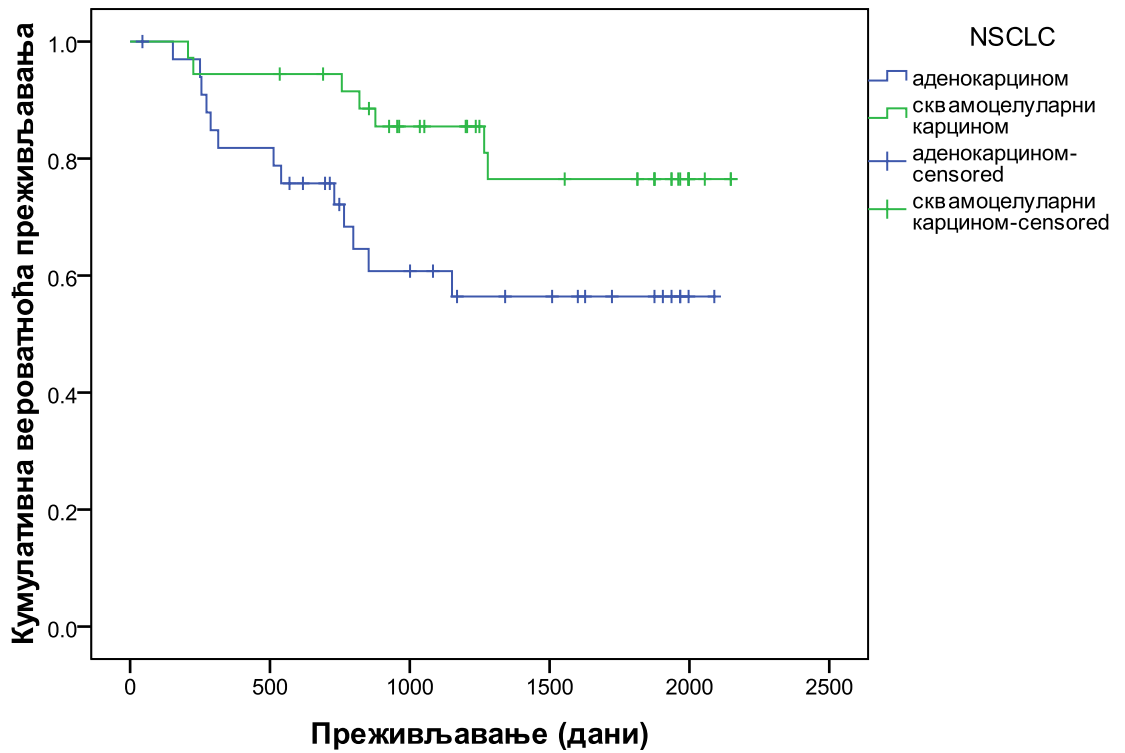
**Графикон 27.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на ресекциону површину



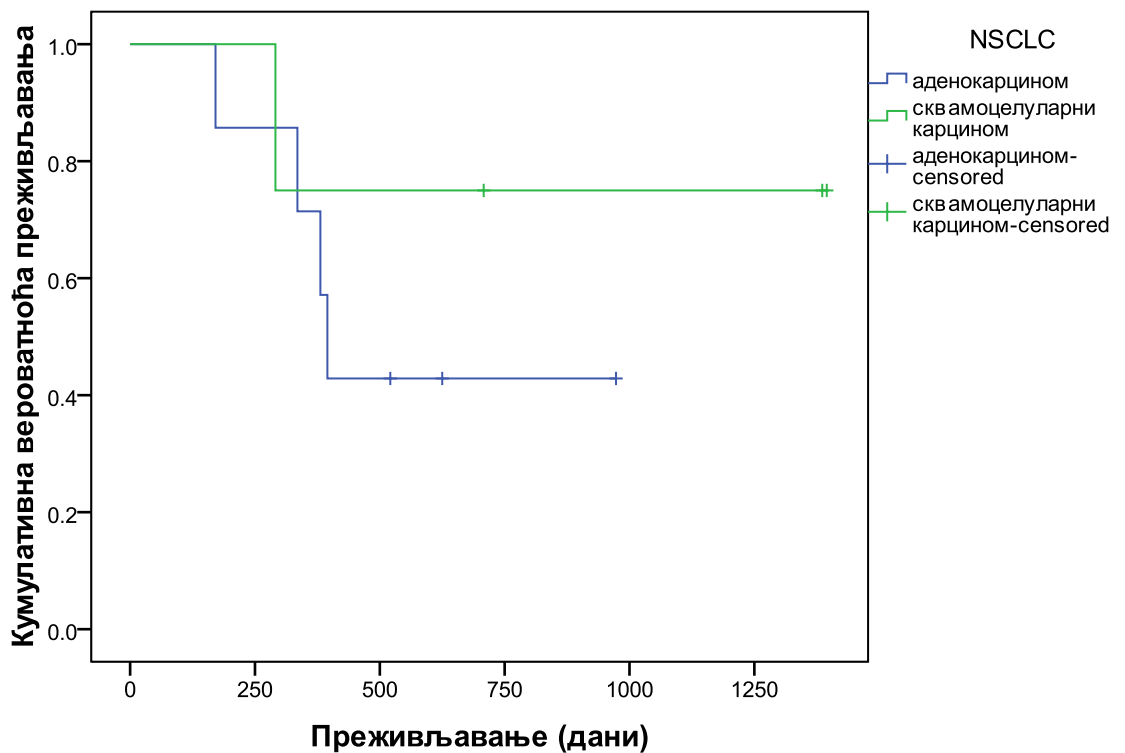
**Графикон 28.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на ресекциону површину



**Графикон 29.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на ресекциону површину (негативна ресекциона површина)



**Графикон 30.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на ресекциону површину (позитивна ресекциона површина)



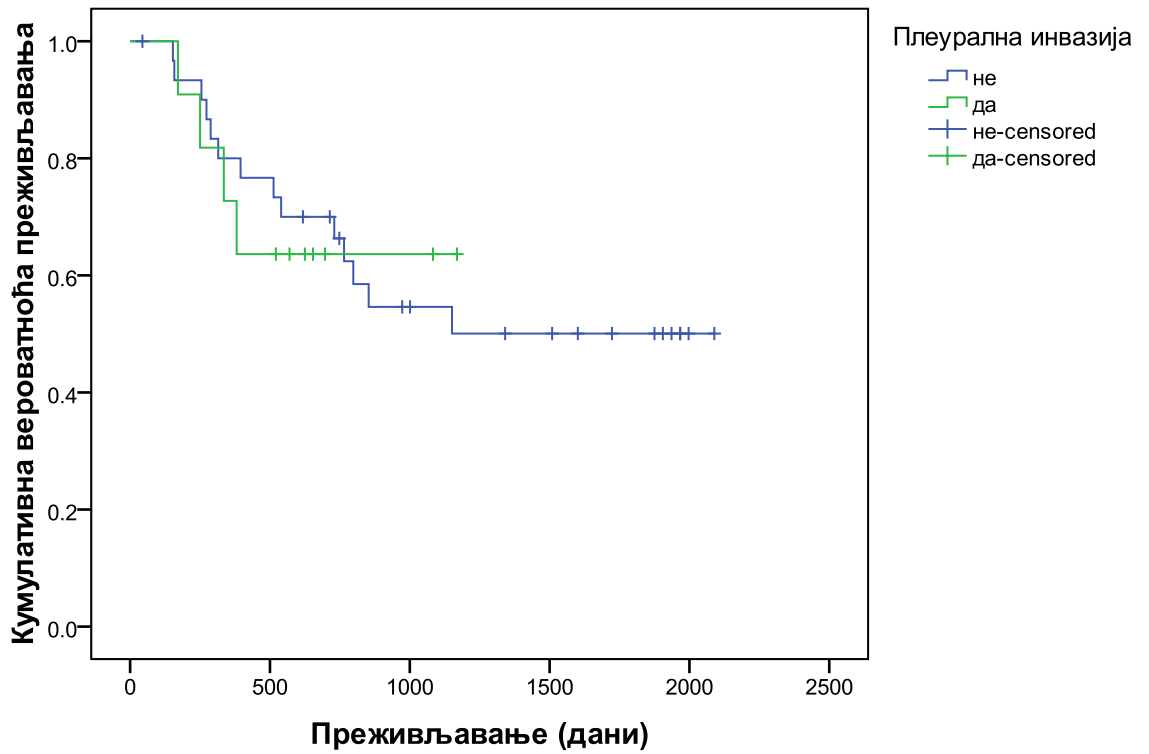
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од плеуралне инвазије је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на плеуралну инвазију, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,909$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 38, графикон 31 и 32) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,113$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са негативном плеуралном инвазијом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,007$ ) (графикон 33), а оваква разлика није показана за позитивну плеуралну инвазију (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,880$ ) (графикон 34).

**Табела 38.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на плеуралну инвазију

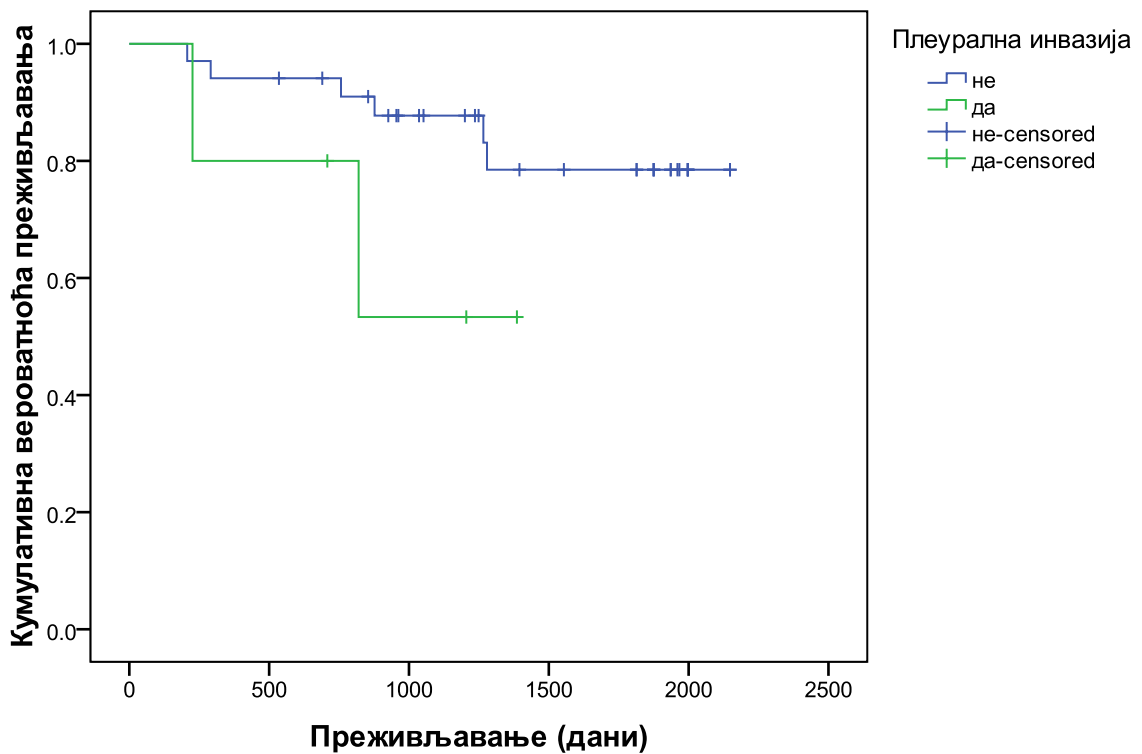
	Плеурална инвазија	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативна	31	14	17 (54,8)	1315,6 (1019,0 -1612,3)	$p=0,909^*$
	Позитивна	11	4	7 (63,6)	847,3 (594,1 -1100,4)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативна	34	6	28 (82,4)	1870,5 (1668,0 -2073,0)	$p=0,113^*$
	Позитивна	5	2	3 (79,5)	1003,1 (585,5 -1420,6)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

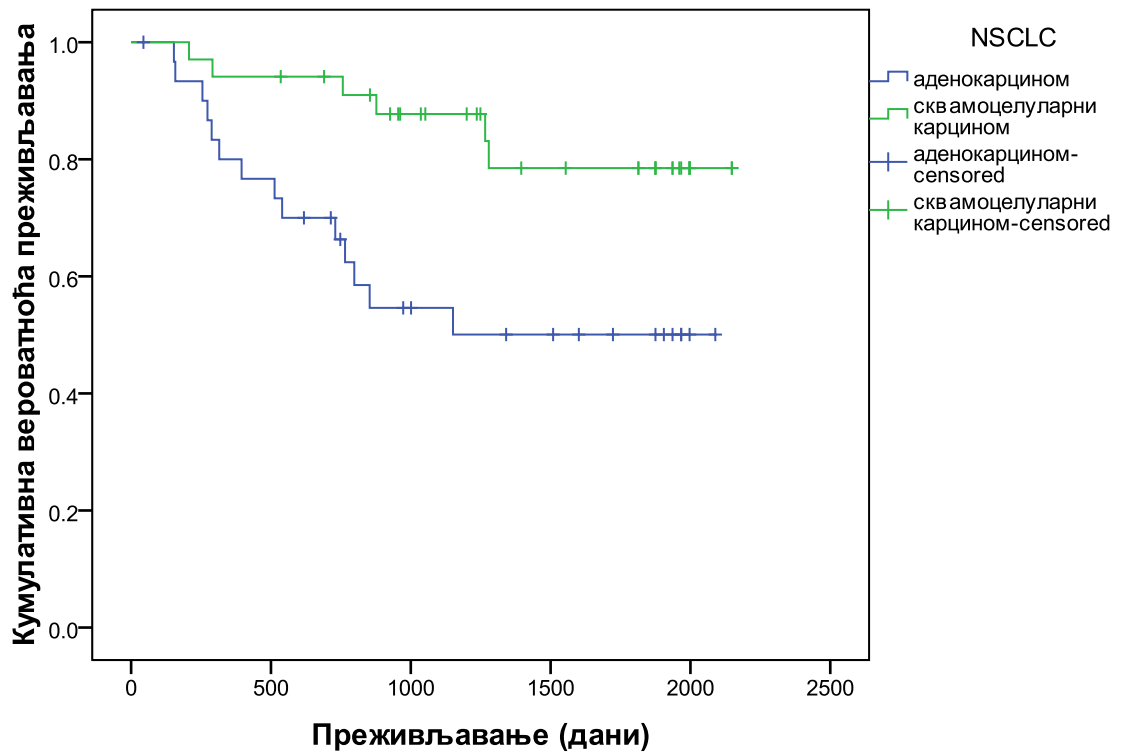
**Графикон 31.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на плеуралну инвазију



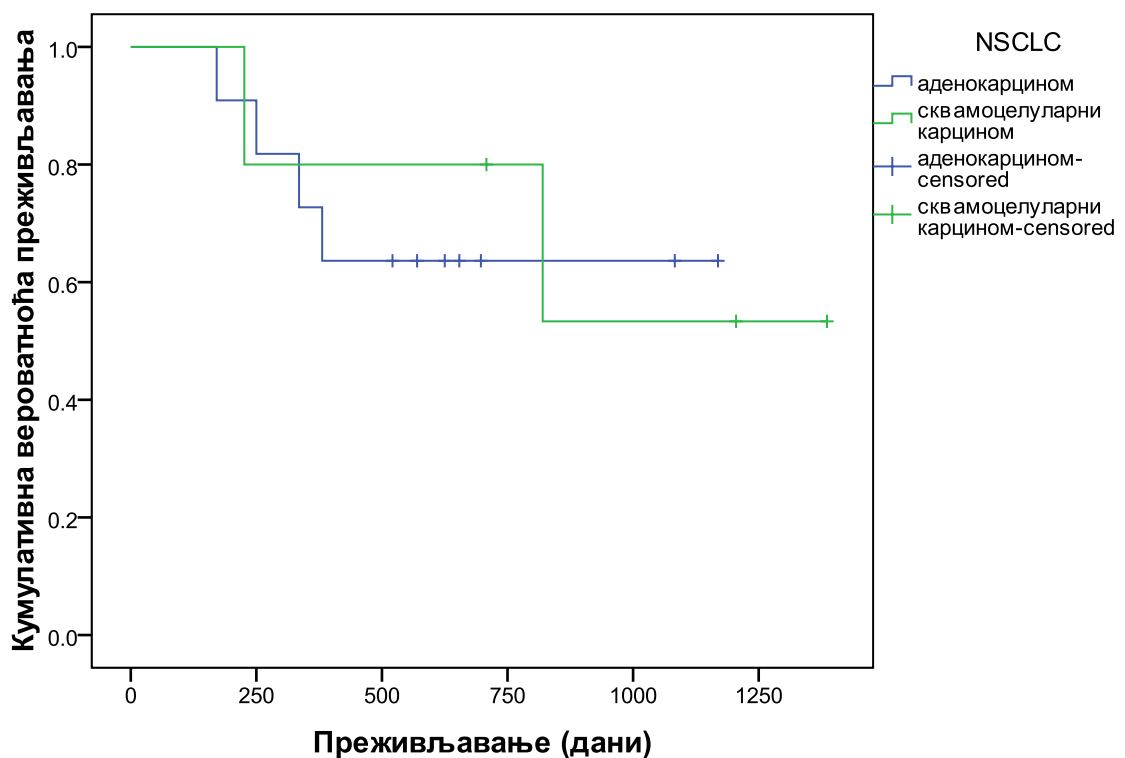
**Графикон 32.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на плеуралну инвазију



**Графикон 33.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на плеуралну инвазију (негативна плеурална инвазија)



**Графикон 34.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на плеуралну инвазију (позитивна плеурална инвазија)



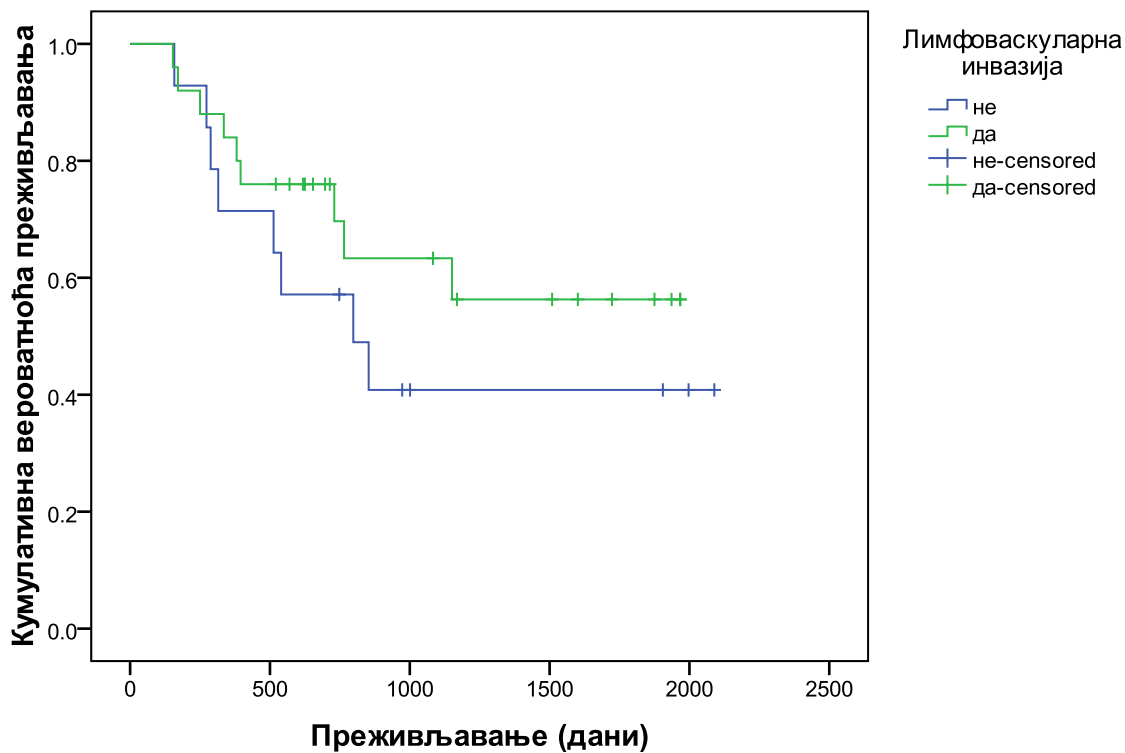
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од лимфоваскуларне инвазије је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,301$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 39, графикон 35 и 36) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,303$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са негативном лимфоваскуларном инвазијом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,012$ ) (графикон 37), а оваква разлика није показана за позитивну лимфоваскуларну инвазију (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,221$ ) (графикон 38).

**Табела 39.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на лимфоваскуларну инвазију

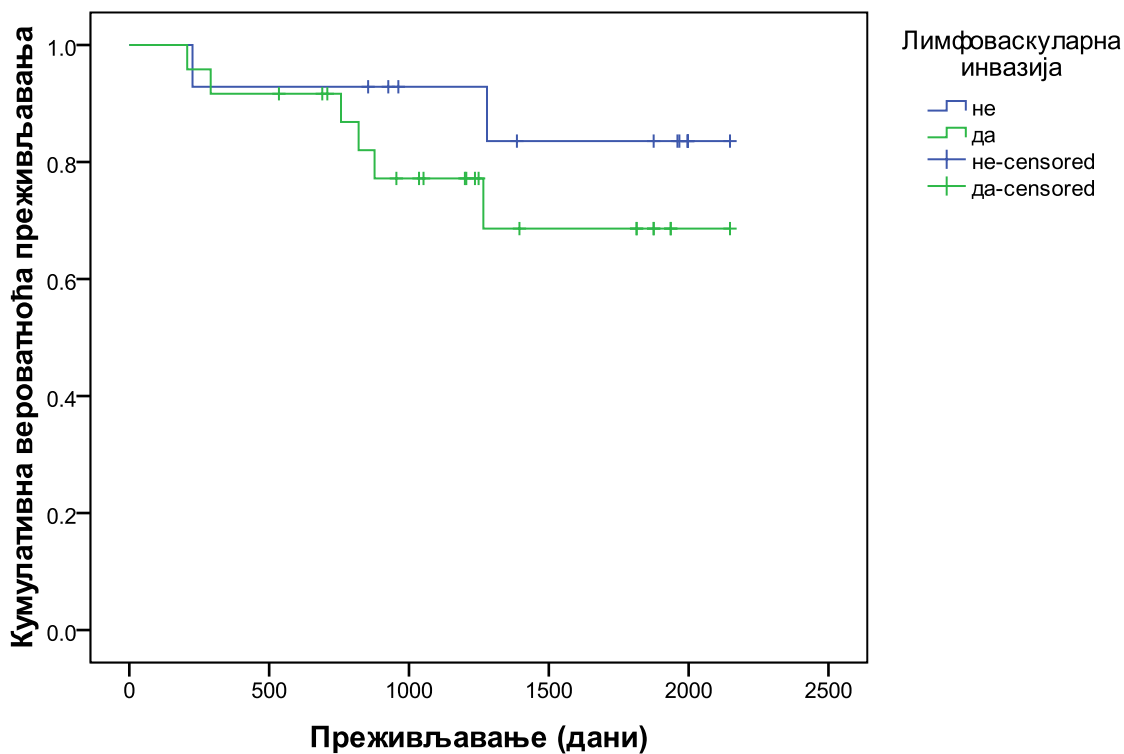
	Лимфоваскуларна инвазија	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	14	8	6 (42,9)	1136,5 (702,2 -1570,8)	$p=0,301^*$
	Да	25	9	16 (64,0)	1350,4 (1034,4 -1666,4)	
Сквамоцелуларни карцином	Не	14	2	12 (85,7)	1930,0 (1640,5 -2219,5)	$p=0,303^*$
	Да	24	6	18 (75,0)	1721,6 (1429,2 -2013,9)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 35.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на лимфоваскуларну инвазију

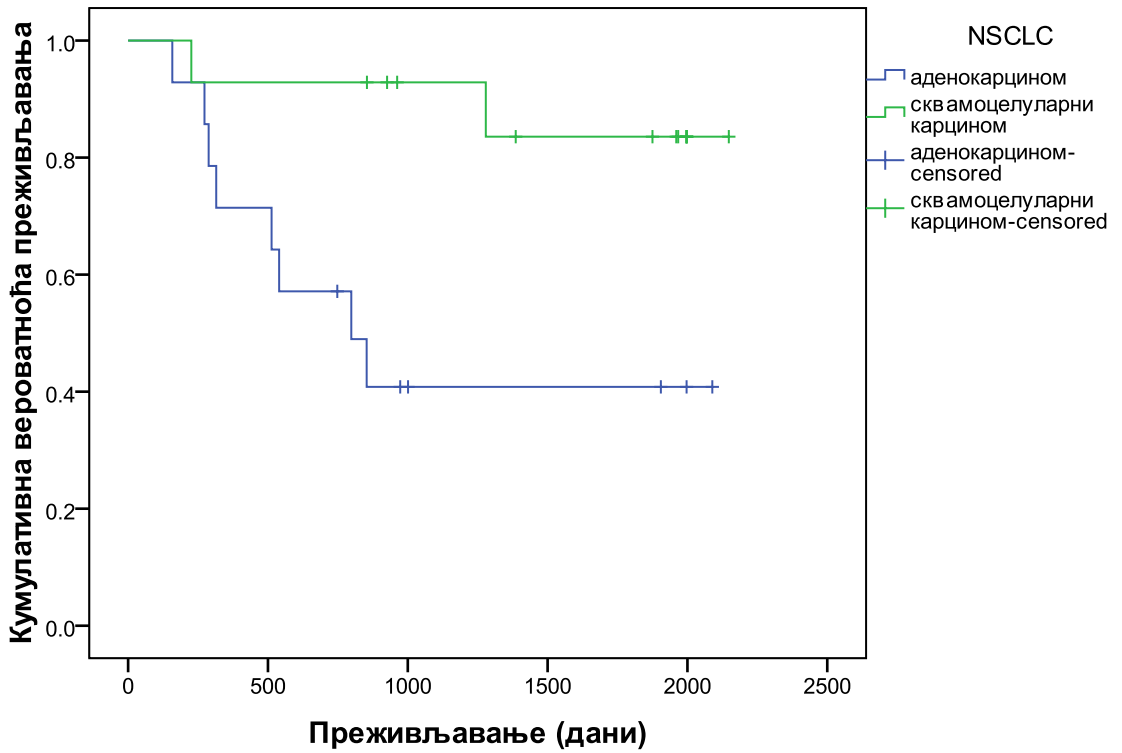


**Графикон 36.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на лимфоваскуларну инвазију

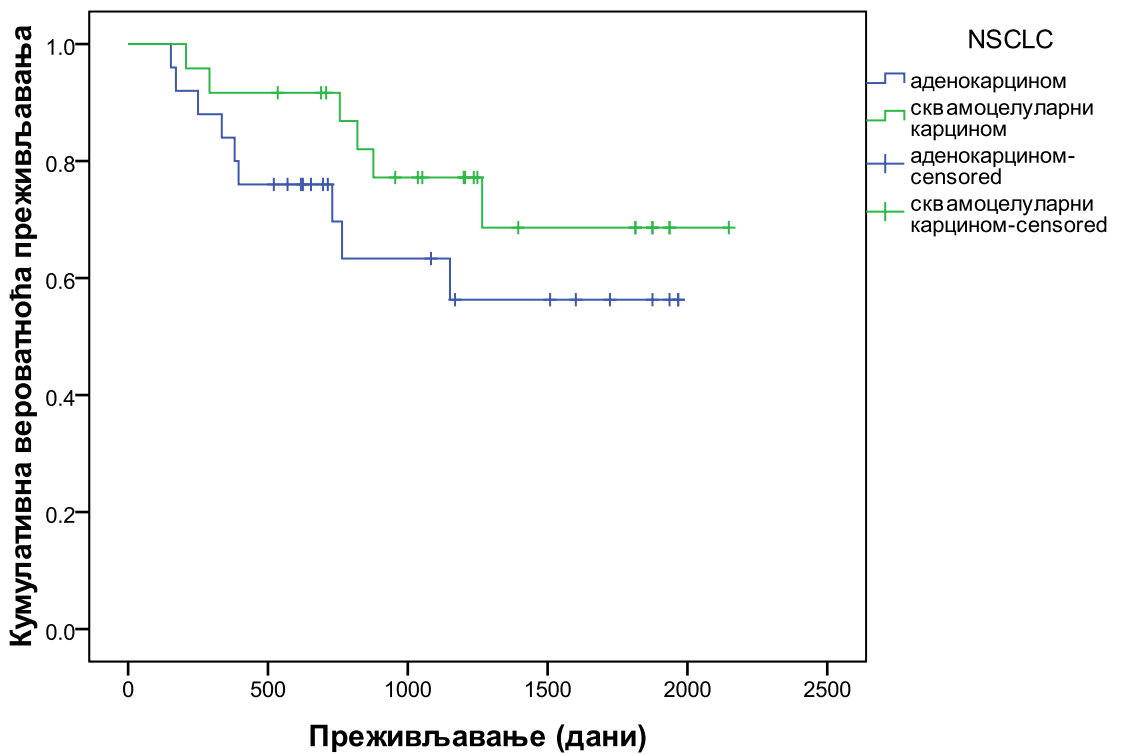




**Графикон 37.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на лимфоваскуларну инвазију (негативна лимфоваскуларна инвазија)



**Графикон 38.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на лимфоваскуларну инвазију (позитивна лимфоваскуларна инвазија)



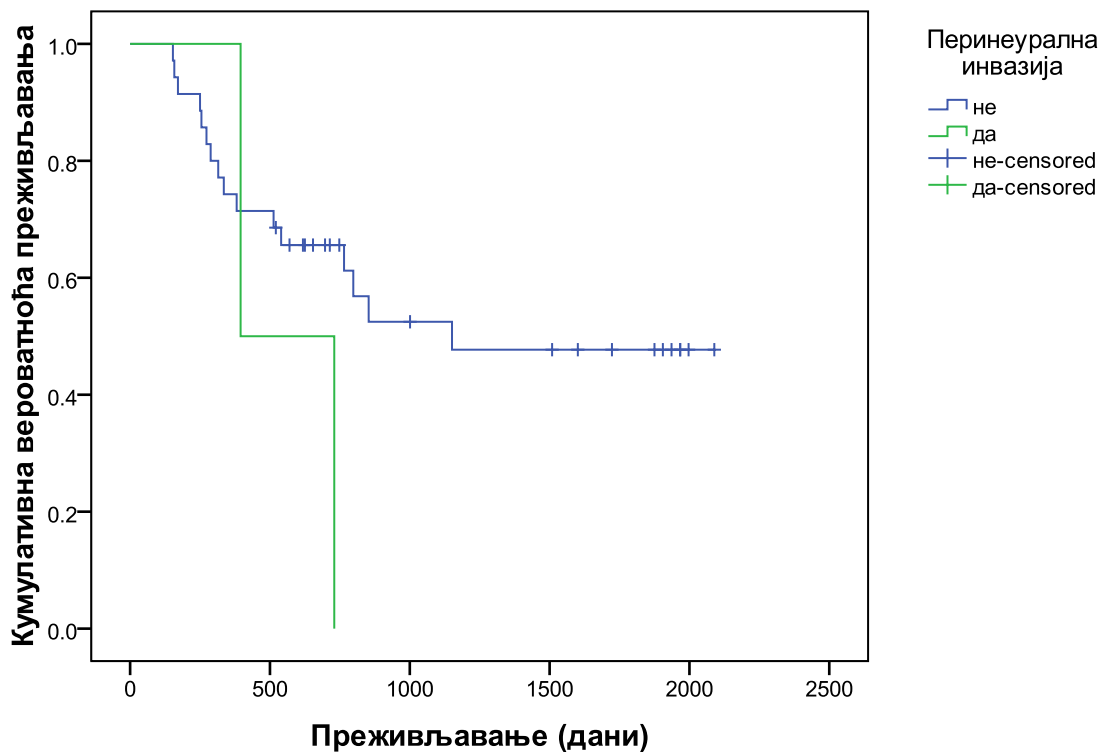
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од перинеуралне инвазије је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,187$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 40, графикон 39 и 40) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,231$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са негативном и позитивном перинеуралном инвазијом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином у групи са негативном перинеуралном инвазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,011$ ) (графикон 41), а иста разлика је показана и за позитивну перинеуралну инвазију (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,033$ ) (графикон 42).

**Табела 40.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на перинеуралну инвазију

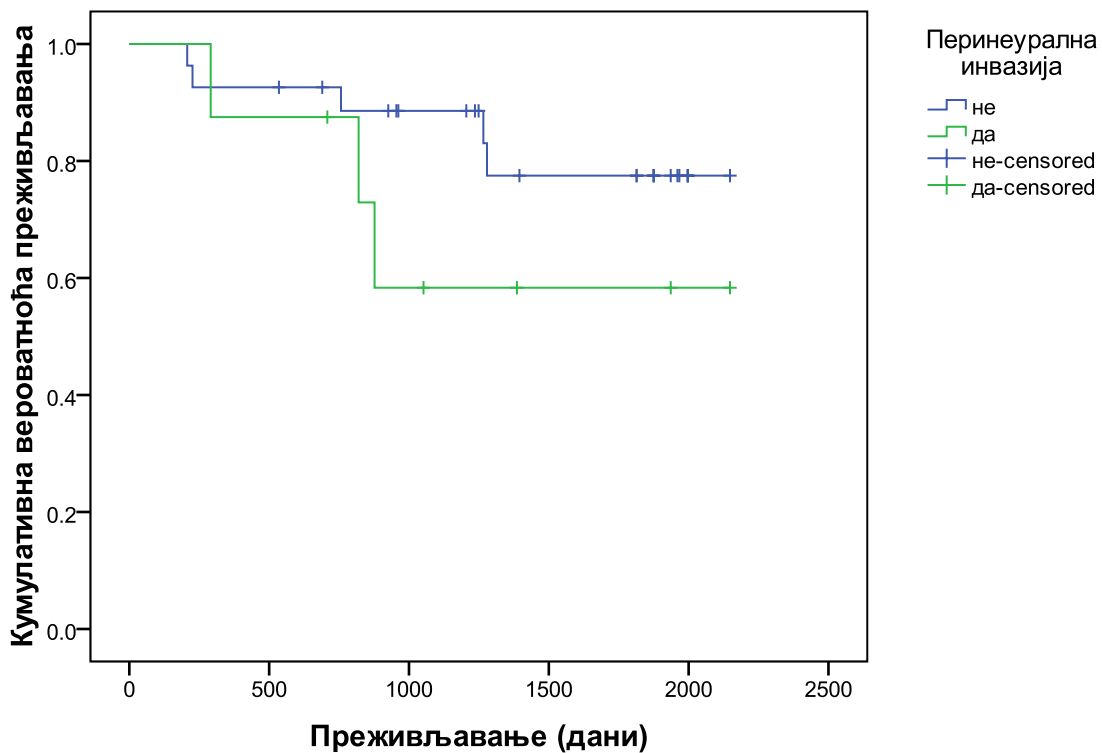
	Перинеурална инвазија	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	35	16	19 (54,3)	1261,5 (968,3 -1554,6)	$p=0,187^*$
	Да	2	2	-	562,5 (234,2 -890,8)	
Сквамоцелуларни карцином	Не	27	5	22 (81,5)	1852,0 (1615,3 -2088,7)	$p=0,231^*$
	Да	8	3	5 (62,5)	1536,8 (997,8 -2075,9)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

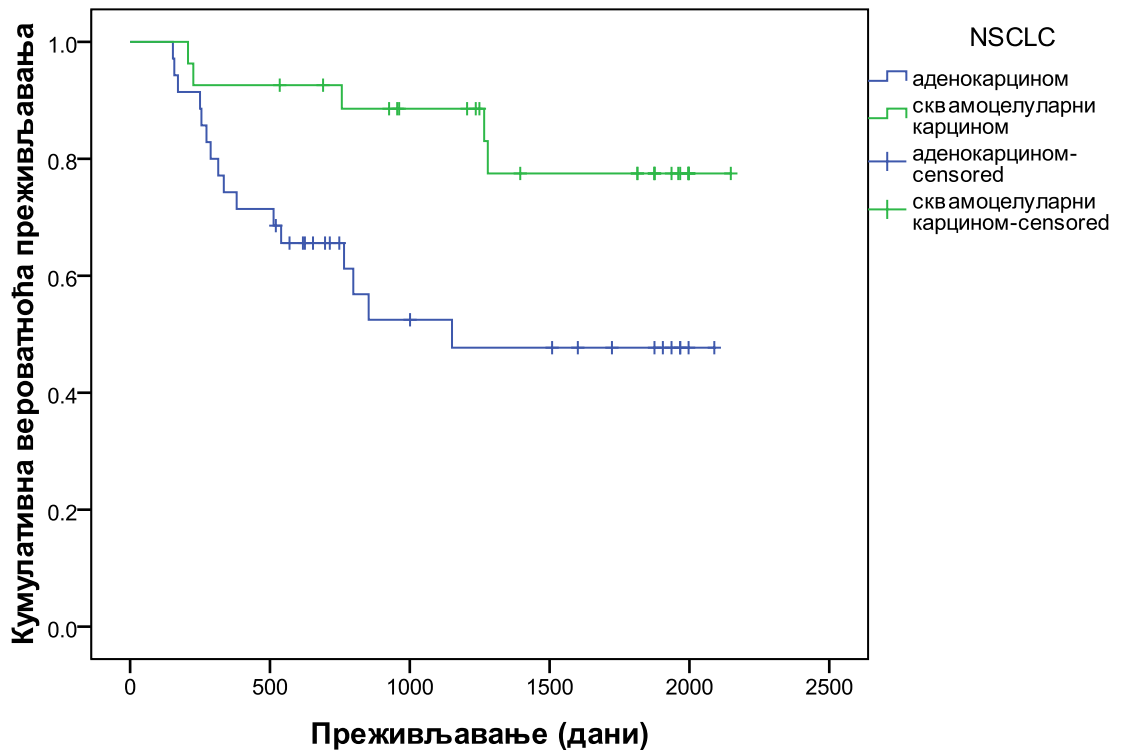
**Графикон 39.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на перинеуралну инвазију



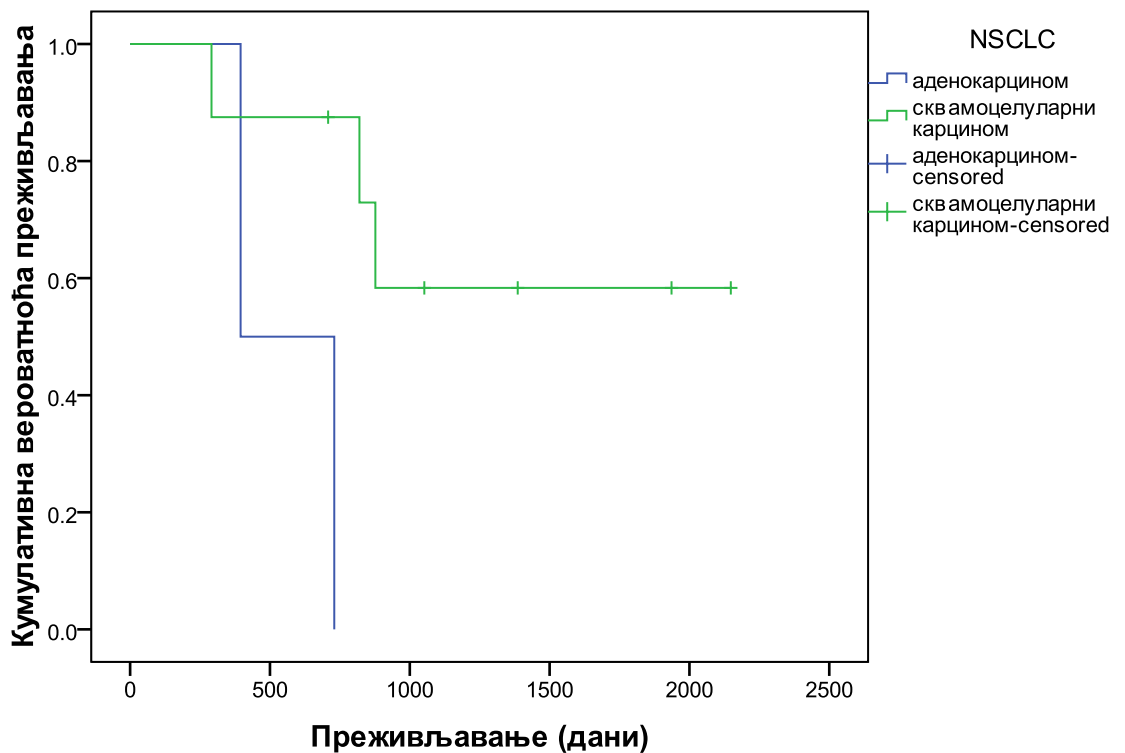
**Графикон 40.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на перинеуралну инвазију



**Графикон 41.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на перинеуралну инвазију (негативна перинеурална инвазија)



**Графикон 42.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на перинеуралну инвазију (позитивна перинеурална инвазија)



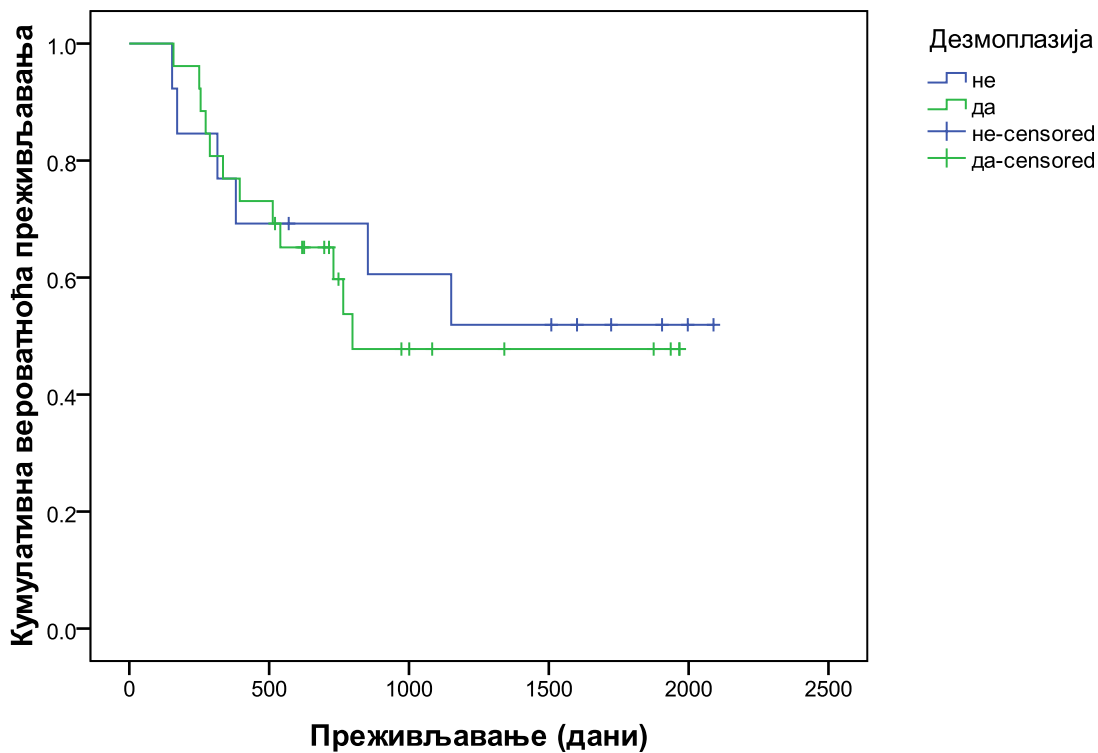
Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од дезмоплазије је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,757$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 41, графикон 43 и 44) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,202$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената са негативном и позитивном дезмоплазијом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином и у групи са негативном дезмоплазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,033$ ) (графикон 45), и у групи са позитивном дезмоплазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,078$ ), али ова разлика није била статистички значајна (графикон 46).

**Табела 41.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на дезмоплазију

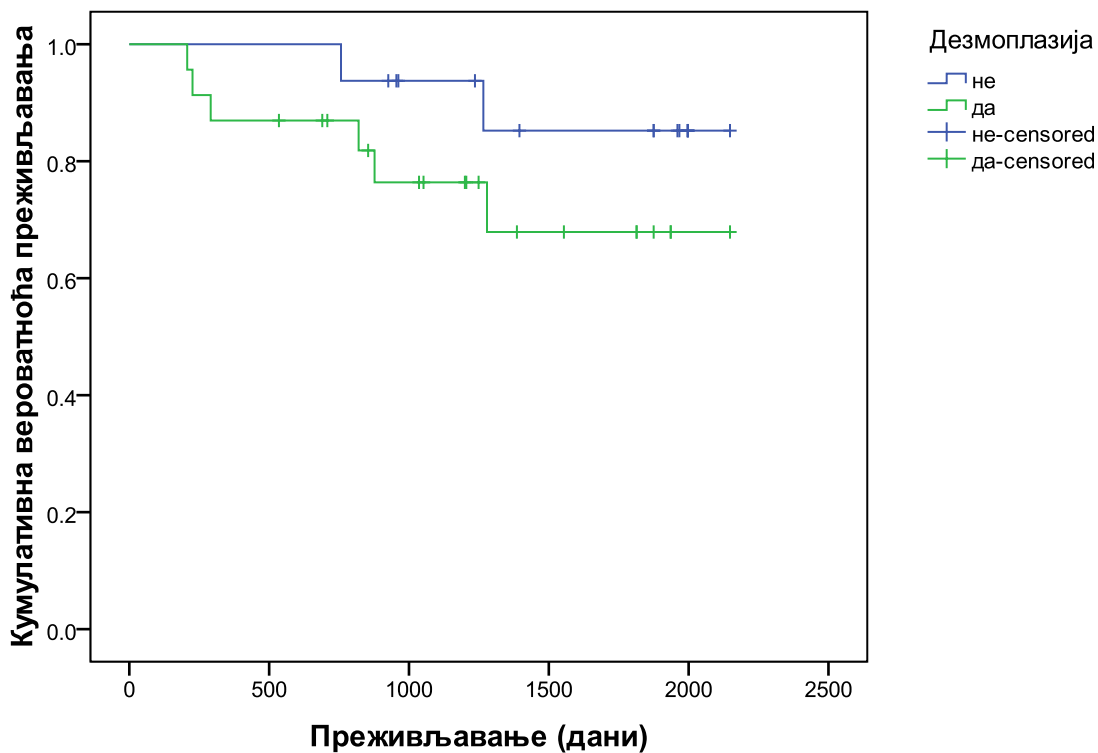
	Дезмоплазија	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	13	6	7 (53,8)	1336,6 (881,9 -1791,2)	$p=0,757^*$
	Да	26	12	14 (53,8)	1189,7 (873,5 -1506,0)	
Сквамоцелуларни карцином	Не	16	2	14 (87,5)	1985,9 (1776,3 -2195,4)	$p=0,202^*$
	Да	23	6	17 (73,9)	1688,3 (1374,6 -2001,9)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

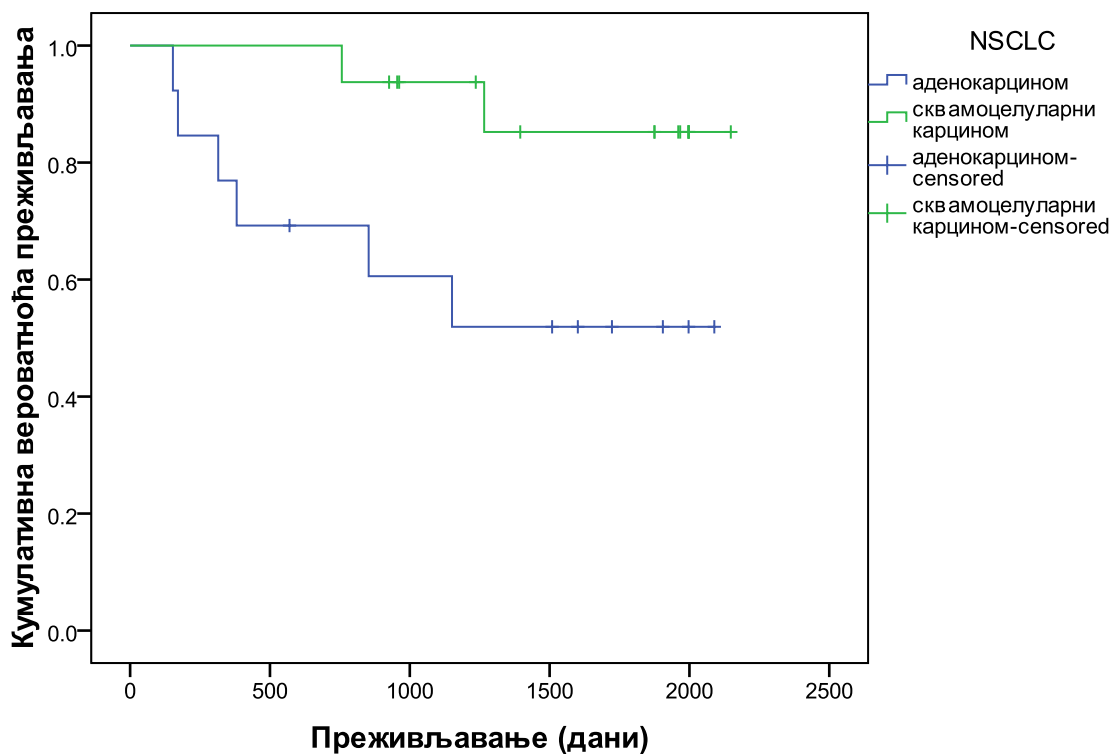
**Графикон 43.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на дезмоплазију



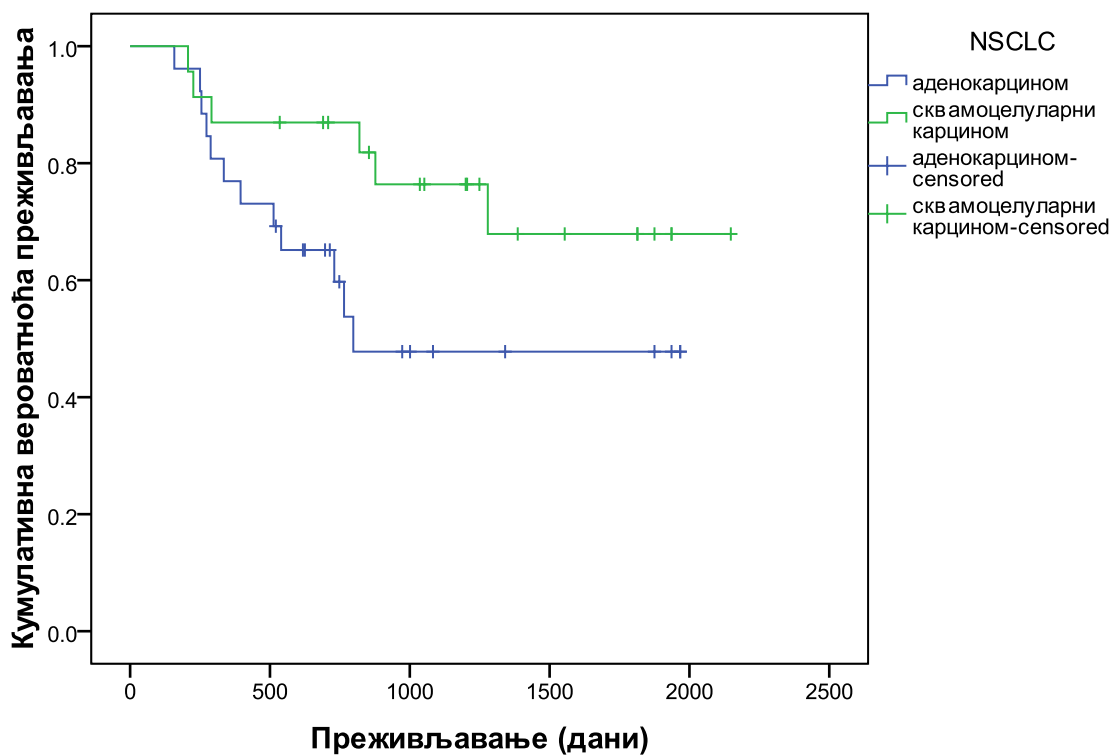
**Графикон 44.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на дезмоплазију



**Графикон 45.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на дезмоплазију (негативна дезмоплазија)



**Графикон 46.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на дезмоплазију (позитивна дезмоплазија)



Анализа преживљавања пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од нуклеарног градуса је показала да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,878$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 42, графикон 47 и 48) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,247$ ). Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената у односу на степен нуклеарног градуса између два типа карцинома, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином у групи са другим и трећим степеном нуклеарног градуса (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,047$ ;  $p=0,039$ ) (графикон 50 и 51), док таква разлика није показана код првог степена (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,128$ ) (графикон 49).

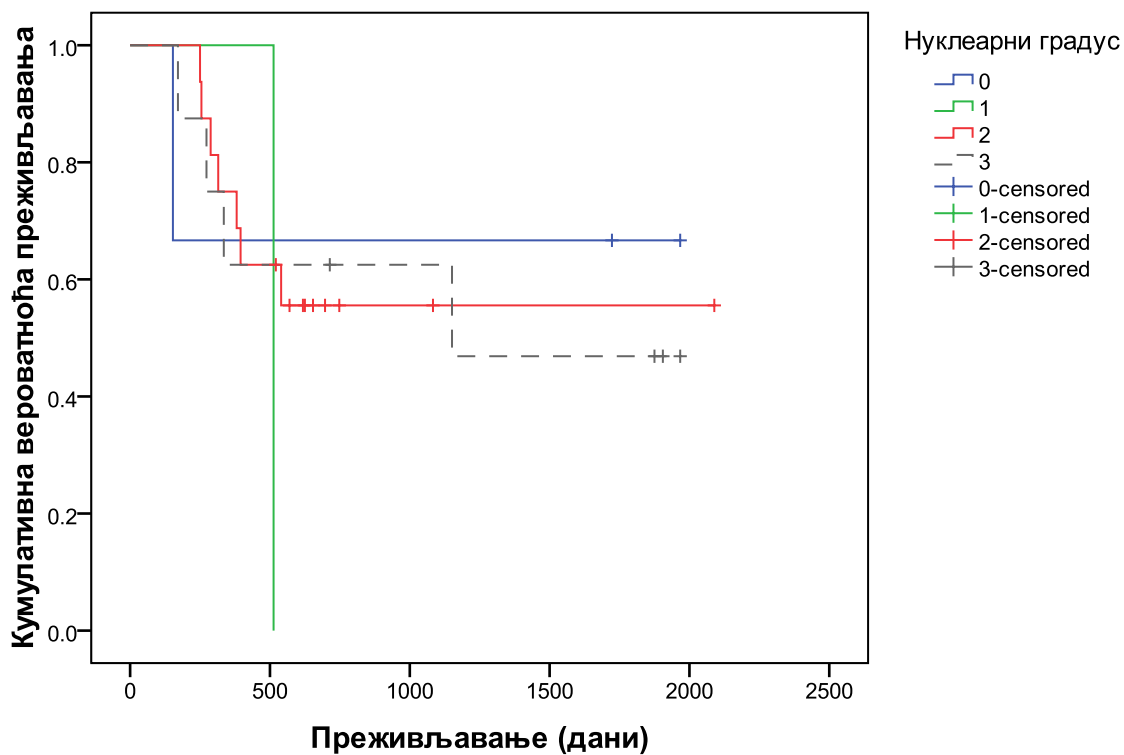
**Табела 42.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на нуклеарни градус

	Нуклеарни градус	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0 степен	3	1	2 (66,7)	1362,3 (394,7 -2330,0)	$p=0,878^*$
	1.степен	1	1	-	513,0 (513,0 -513,0)	
	2.степен	16	7	9 (56,3)	1315,8 (886,4 -1745,2)	
	3.степен	8	4	4 (50,0)	1199,2 (649,7 -1748,8)	
Сквамоцелуларни карцином	0 степен	-	-	-	-	$p=0,247^*$
	1.степен	7	3	4 (57,1)	Не може да се уради, сви пацијенти са 3. степеном су censored	
	2.степен	21	5	16 (76,2)		
	3.степен	7	-	7 (100,0)		

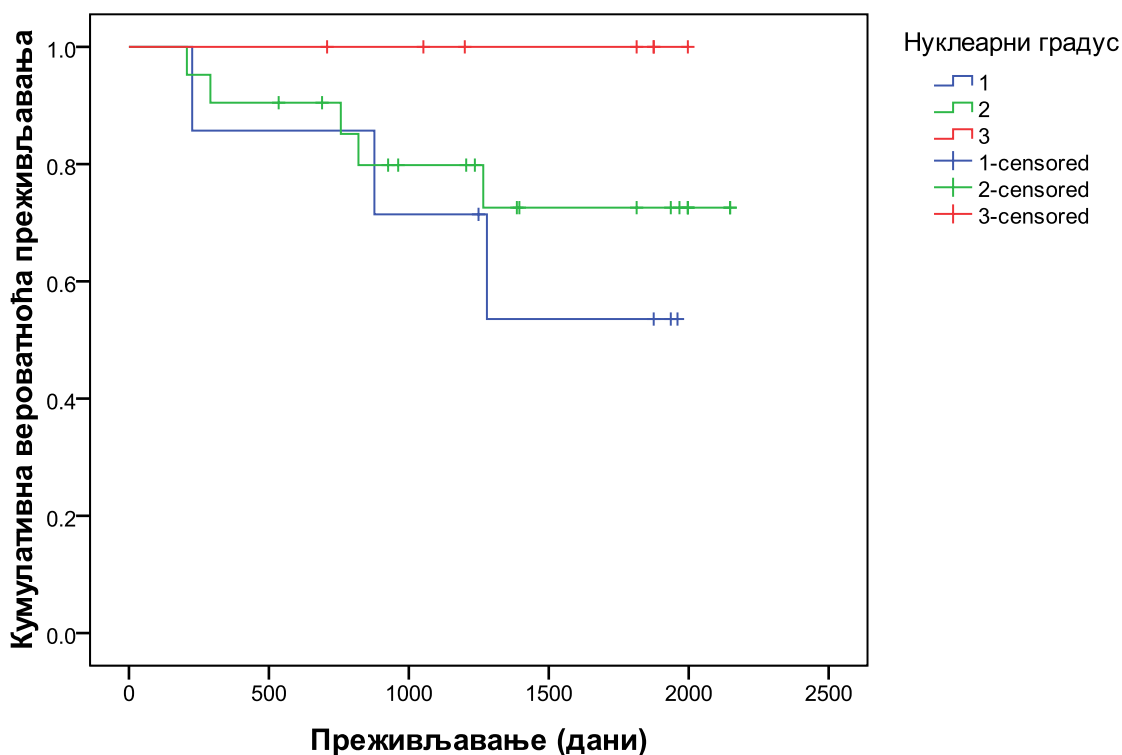
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења



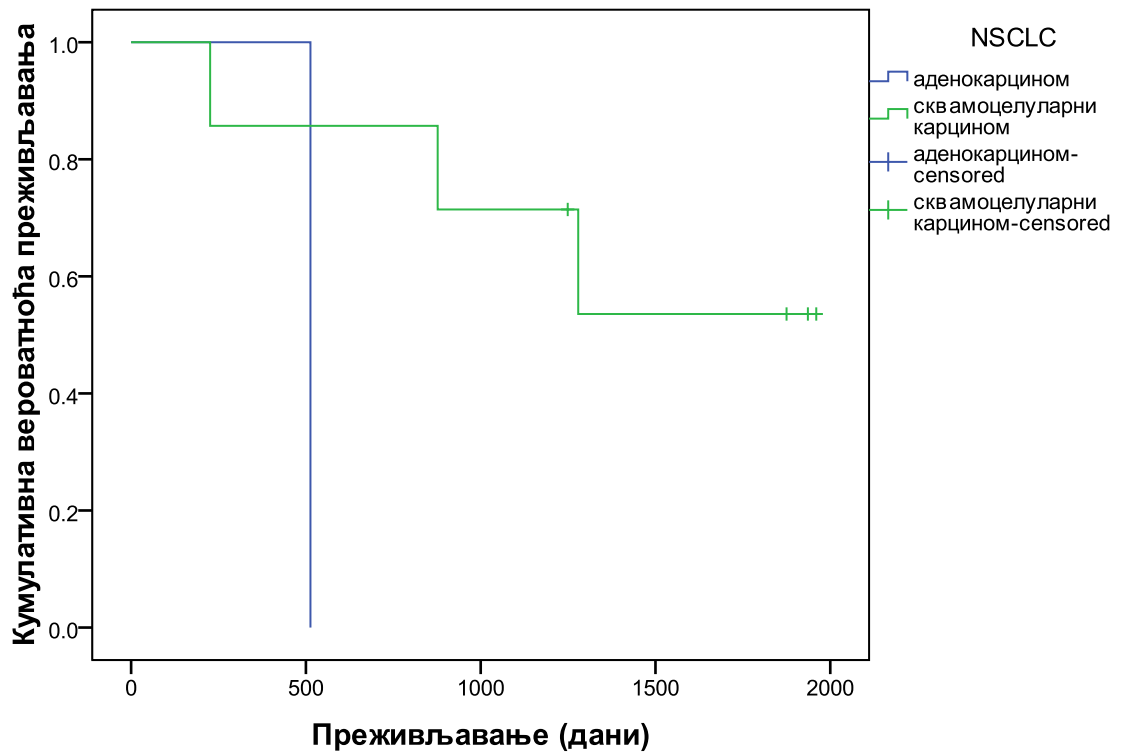
**Графикон 47.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на нуклеарни градус



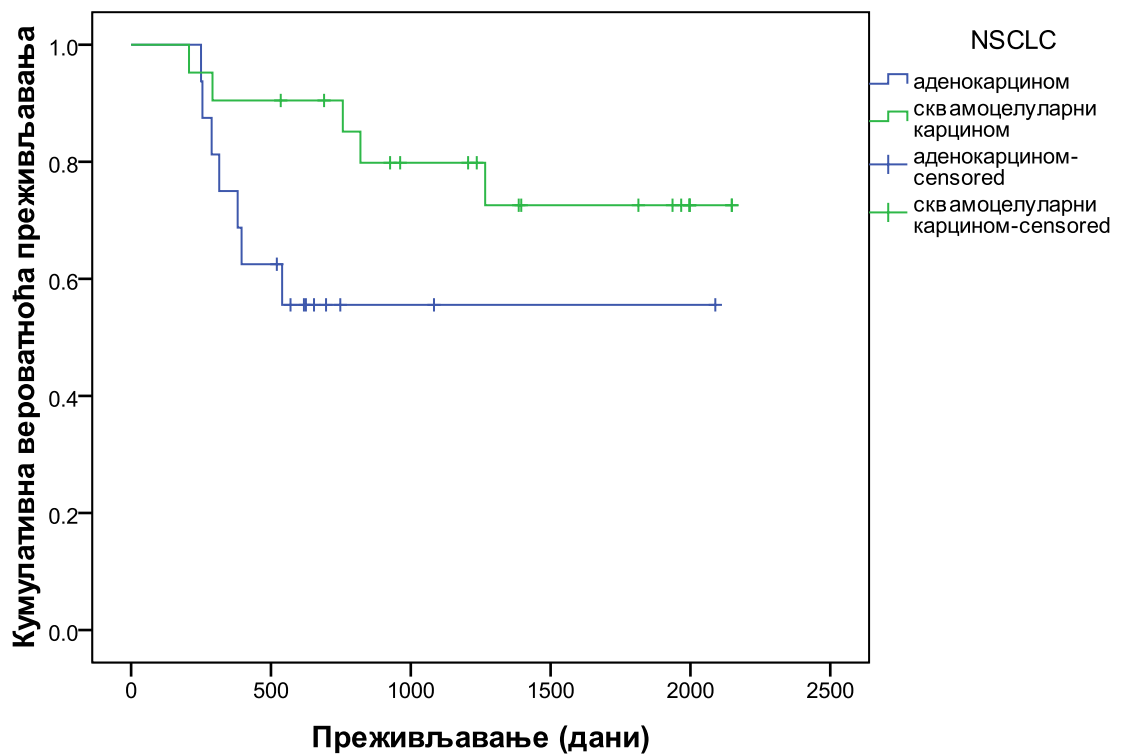
**Графикон 48.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на нуклеарни градус



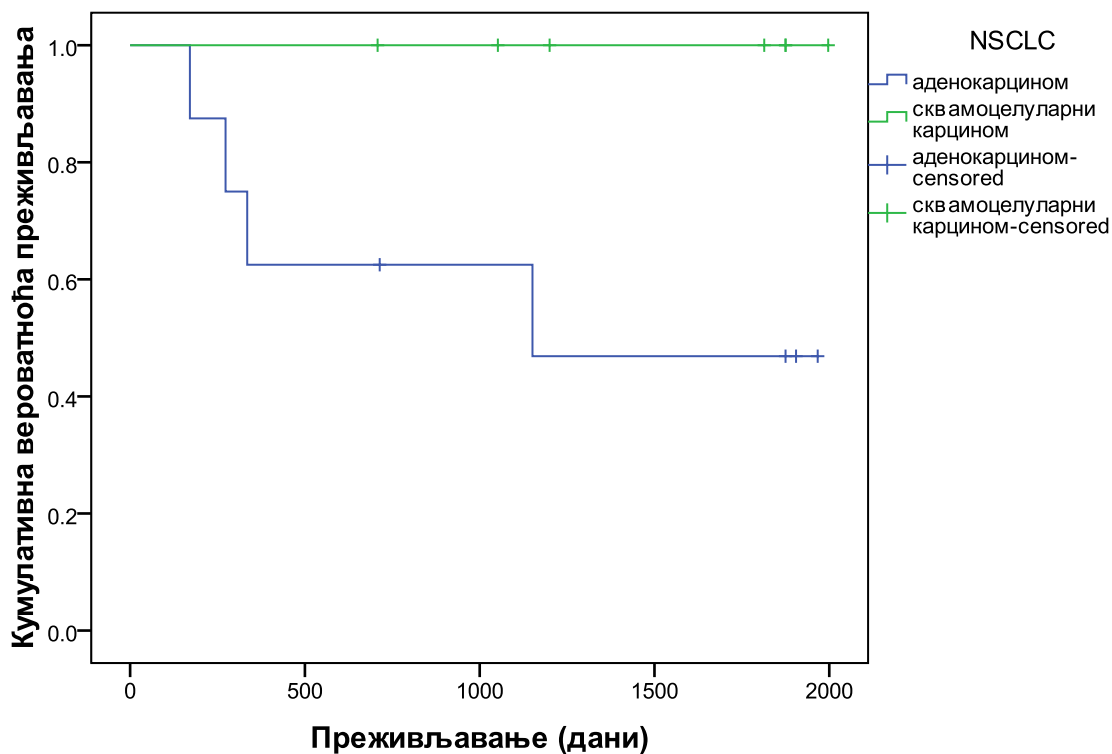
**Графикон 49.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (1. степен)



**Графикон 50.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (2. степен)



**Графикон 51.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (3. степен)



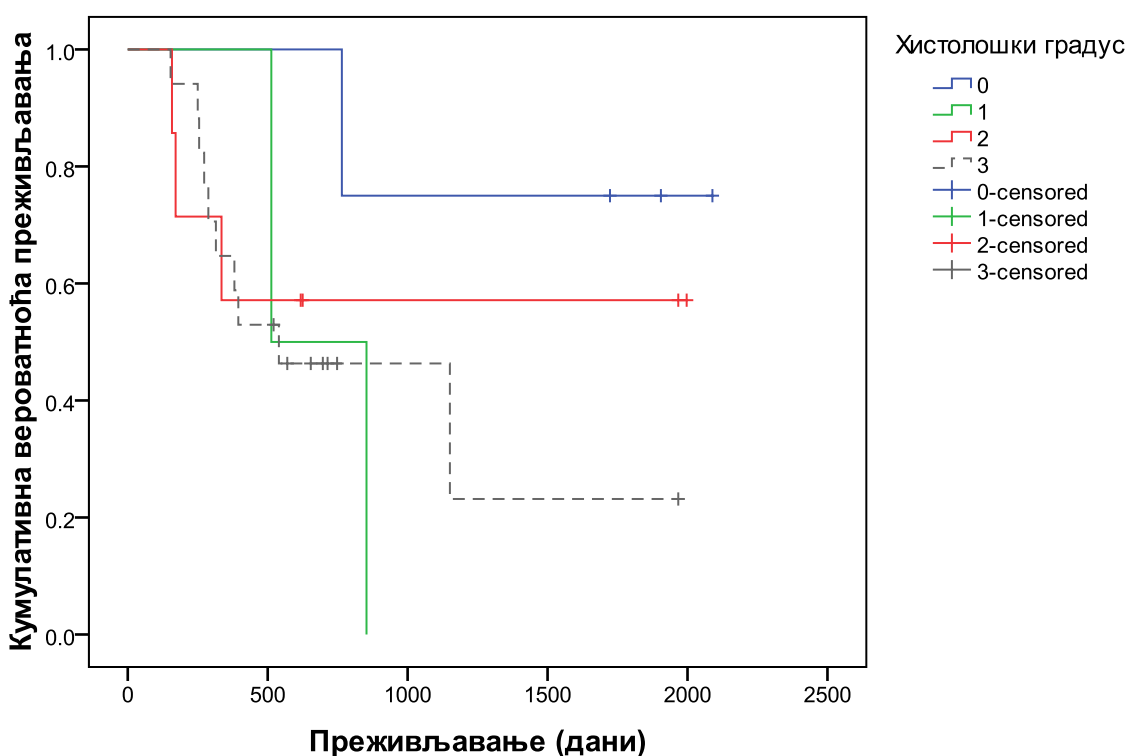
Анализа преживљавања пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од хистолошког градуса је показала да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,374$ ), тако и код сквамоцелуларног карцинома (табела 43, графикон 52 и 53) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,837$ ). С друге стране, ако се упореди преживљавање пацијената у односу на степен хистолошког градуса између два типа карцинома, онда се види да не постоји статистички значајна разлика ни у једном градусу између аденокарцинома и сквамоцелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,107$ ;  $p=0,344$ ;  $p=0,458$ ; редом од првог до трећег степена) (графикони 54, 55 и 56).

**Табела 43.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на хистолошки градус

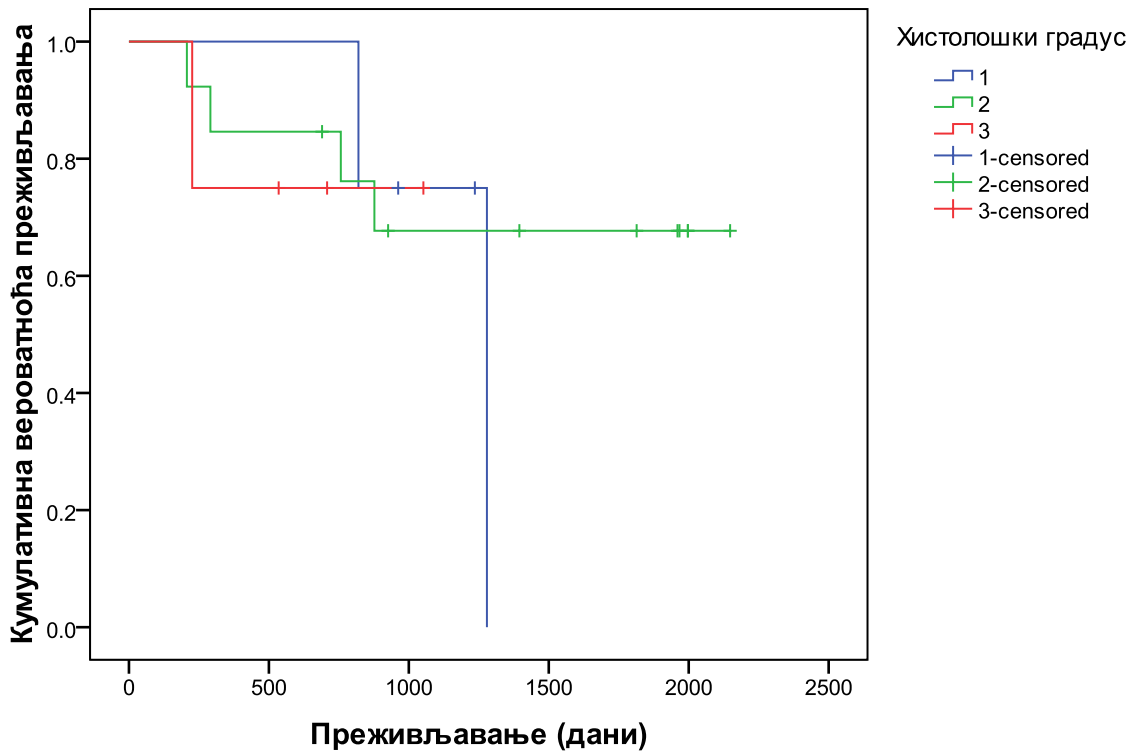
	Хистолошки градус	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0 степен	4	1	3 (75,0)	1758,0 (1196,1 -2319,8)	p=0,374*
	1.степен	2	2	-	683,0 (349,8 -1016,2)	
	2.степен	7	3	4 (57,1)	1236,0 (583,9 -1888,1)	
	3.степен	17	10	7 (41,2)	893,8 (496,3 -1291,3)	
Сквamoцелуларни карцином	0 степен	-	-	-	-	p=0,837*
	1.степен	4	2	2 (50,0)	1164,2 (888,8 -1439,7)	
	2.степен	13	4	9 (69,2)	1630,6 (1205,4 -2055,8)	
	3.степен	4	1	3 (75,0)	845,5 (495,0 -1196,0)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

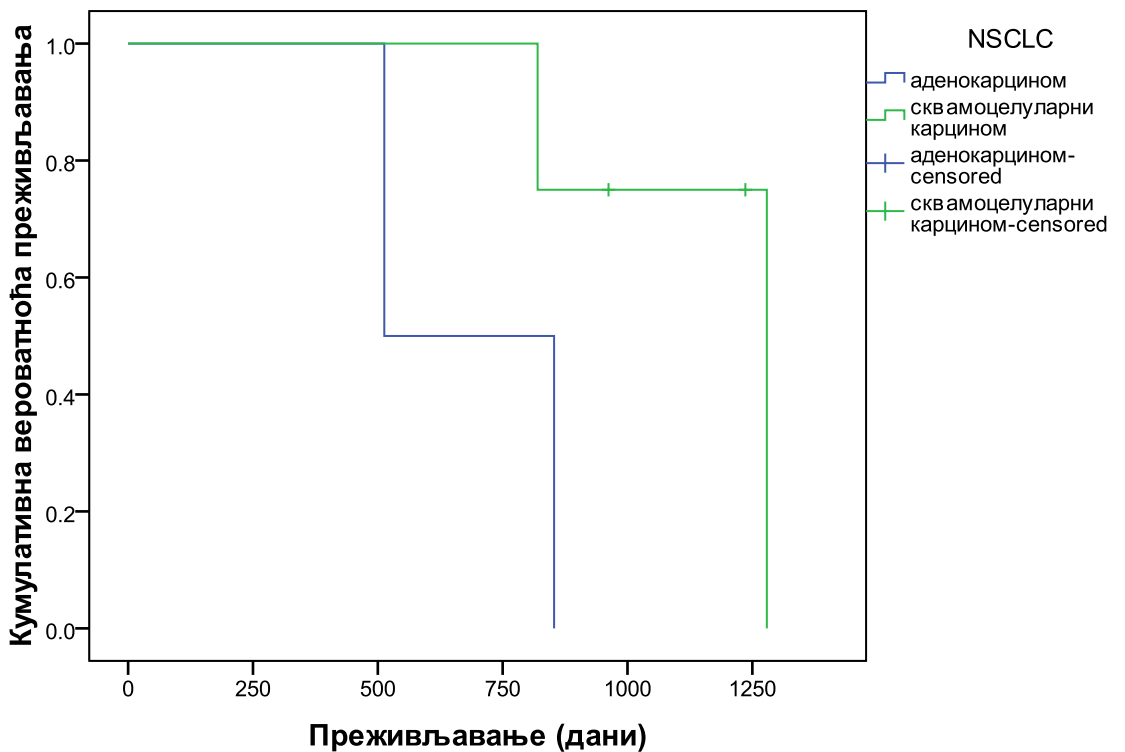
**Графикон 52.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на хистолошки градус



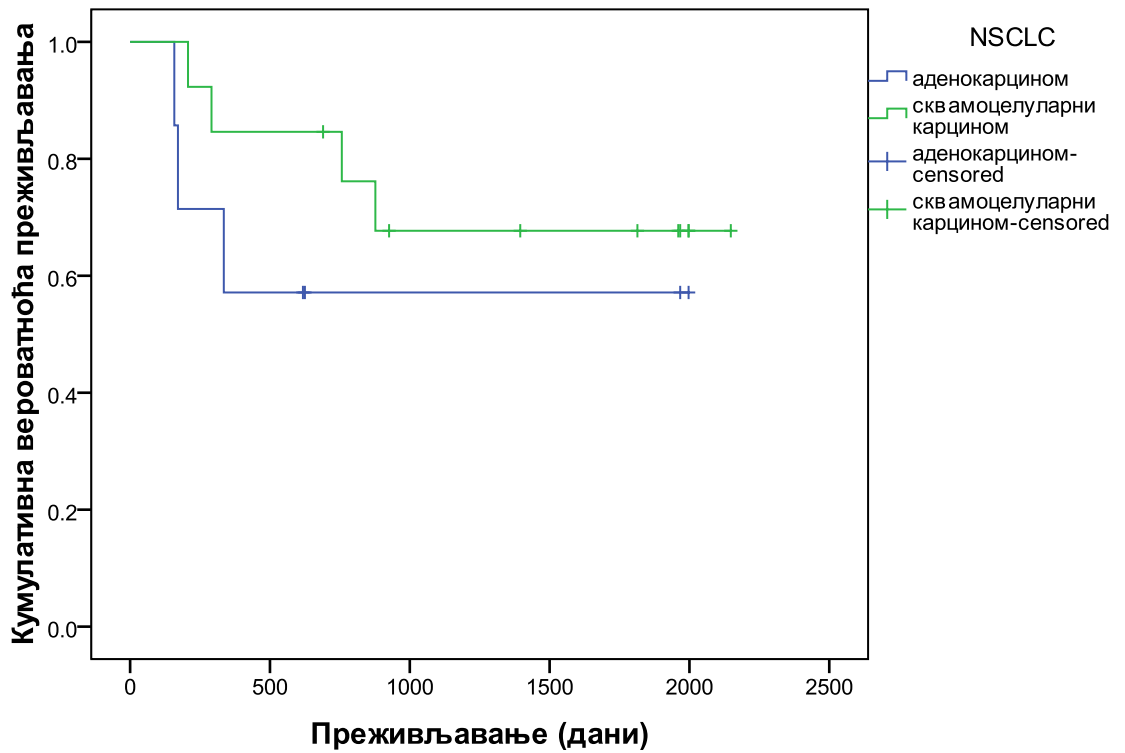
**Графикон 53.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на хистолошки градус



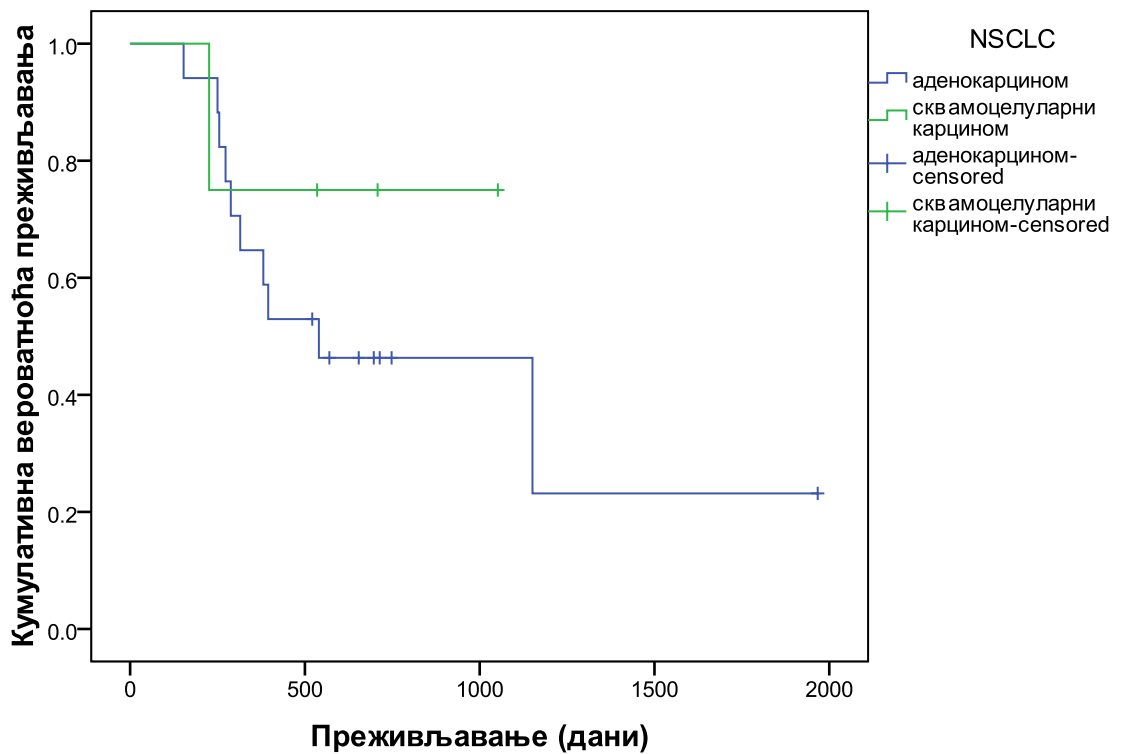
**Графикон 54.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на хистолошки градус (1. степен)



**Графикон 55.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на хистолошки градус (2. степен)



**Графикон 56.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на хистолошки градус (3. степен)



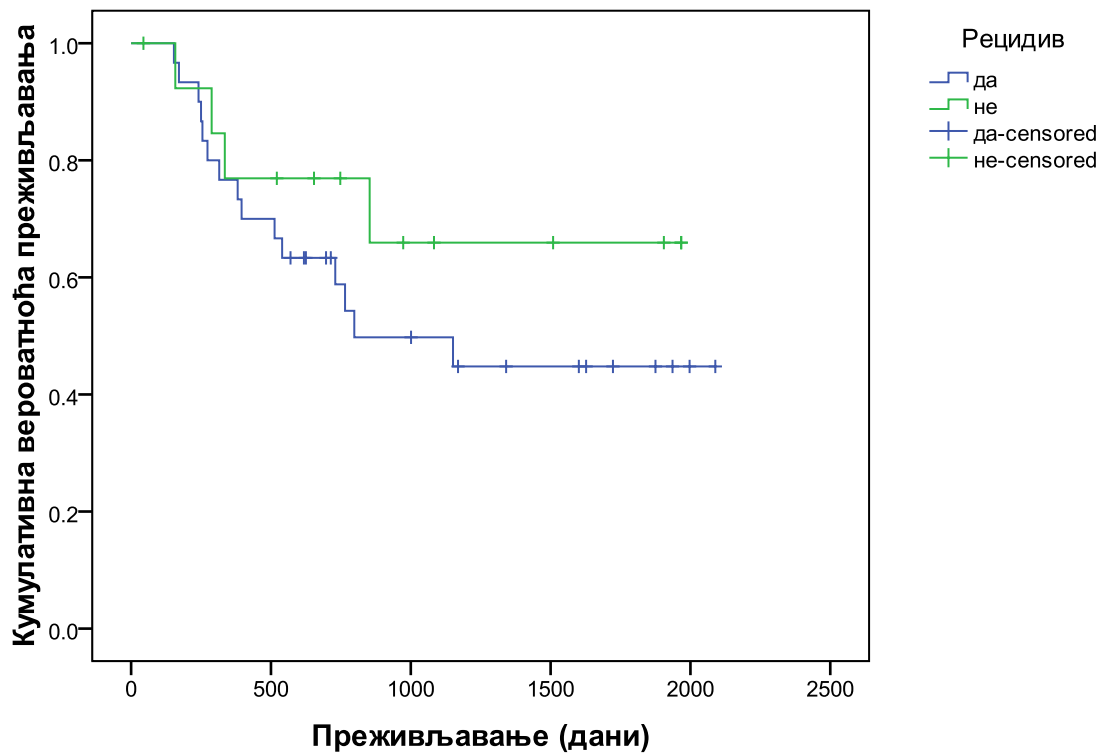
Анализа преживљавања пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од постојања рецида болести је показала да не постоји значајна разлика у преживљавању, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,295$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (табела 44, графикони 57 и 58) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,772$ ). С друге стране, ако се упореди преживљавање пацијената у односу на постојање рецидива између два типа карцинома, онда се види да постоји статистички значајна разлика између пацијената са рецидивом болести у односу на хистопатолошки тип тумора (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,032$ ) (графикон 59), у корист краћег преживљавања пацијената са аденокарциномом који имају рецидив болести. С друге стране, у групи без рецидива није нађена значајна разлика између два хистопатолошка ентитета (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,252$ ) (графикон 60).

**Табела 44.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на појаву рецидива

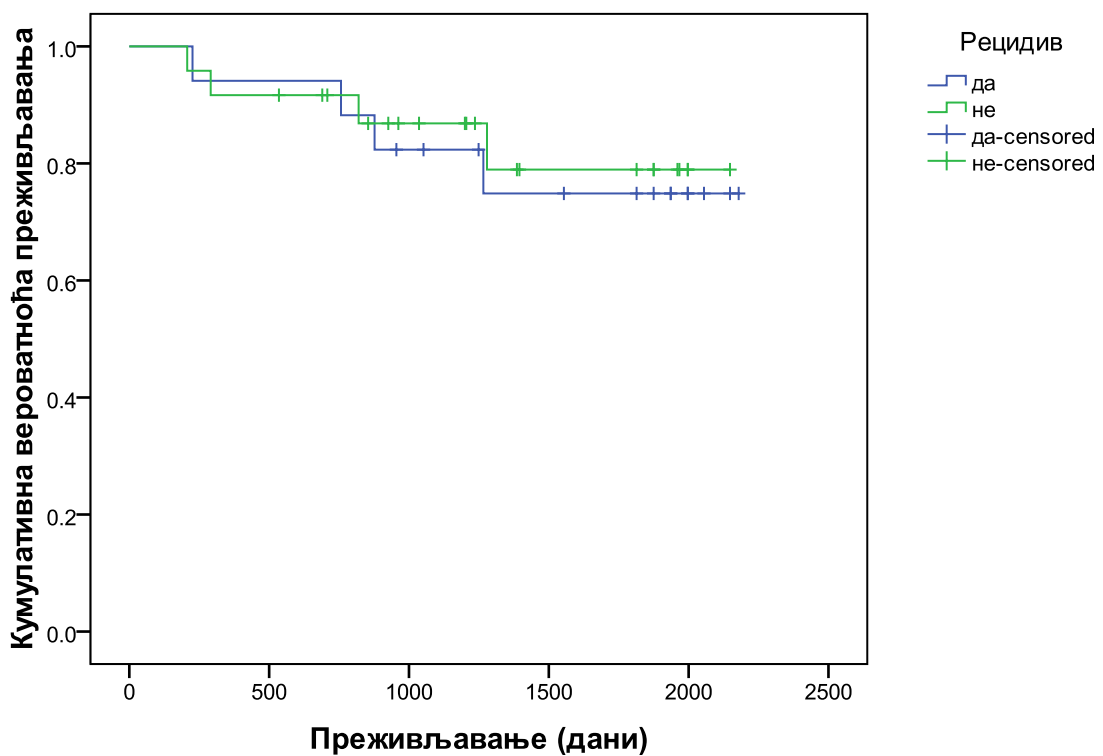
	Рецидив	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	да	30	15	15 (50,0)	1212,8 (903,3 -1522,3)	$p=0,295^*$
	не	14	4	10 (71,4)	1450,7 (1032,0 -1869,5)	
Сквамоцелуларни карцином	да	17	4	13 (76,5)	1835,5 (1533,8 -2137,3)	$p=0,772^*$
	не	24	4	20 (83,3)	1857,1 (1597,6 -2116,5)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 57.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу појаву рецидива

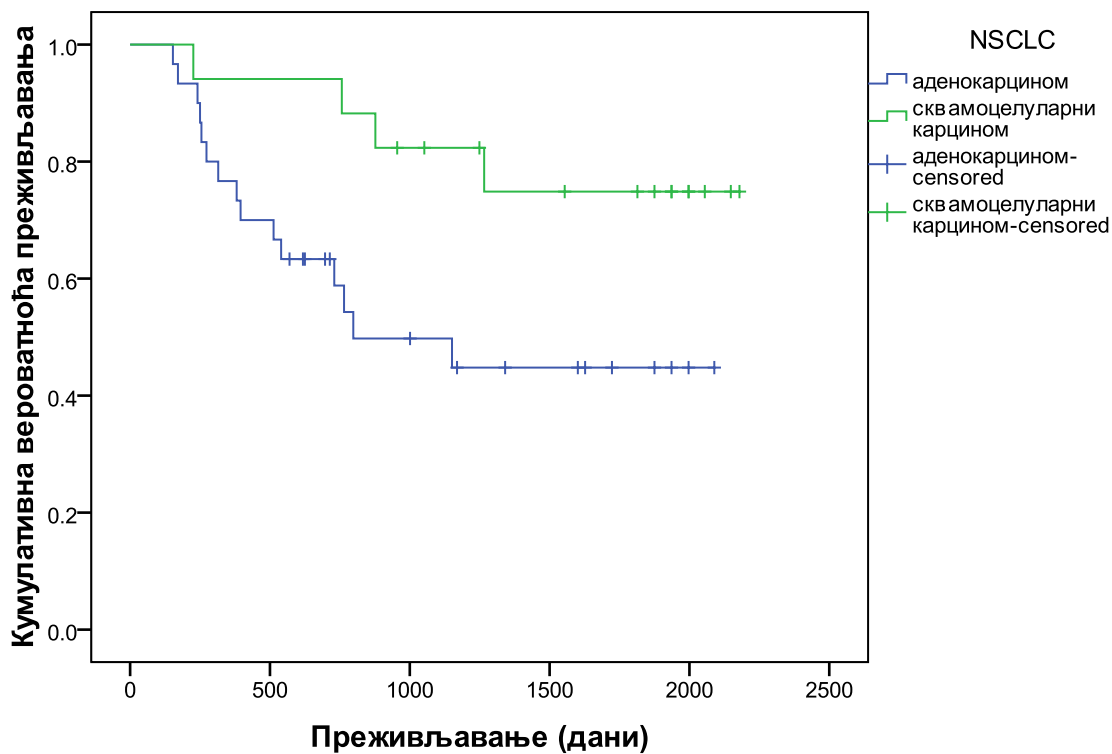


**Графикон 58.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу појаву рецидива

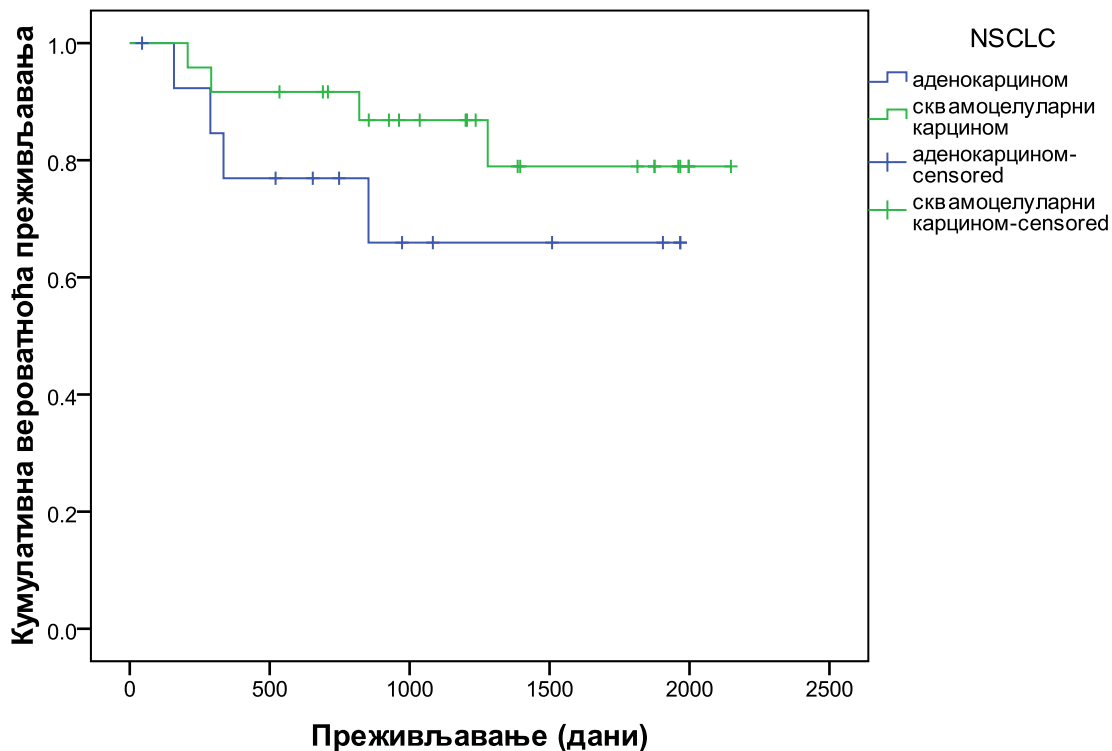




**Графикон 59.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на појаву рецидива (са рецидивом)



**Графикон 60.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на појаву рецидива (без рецидива)



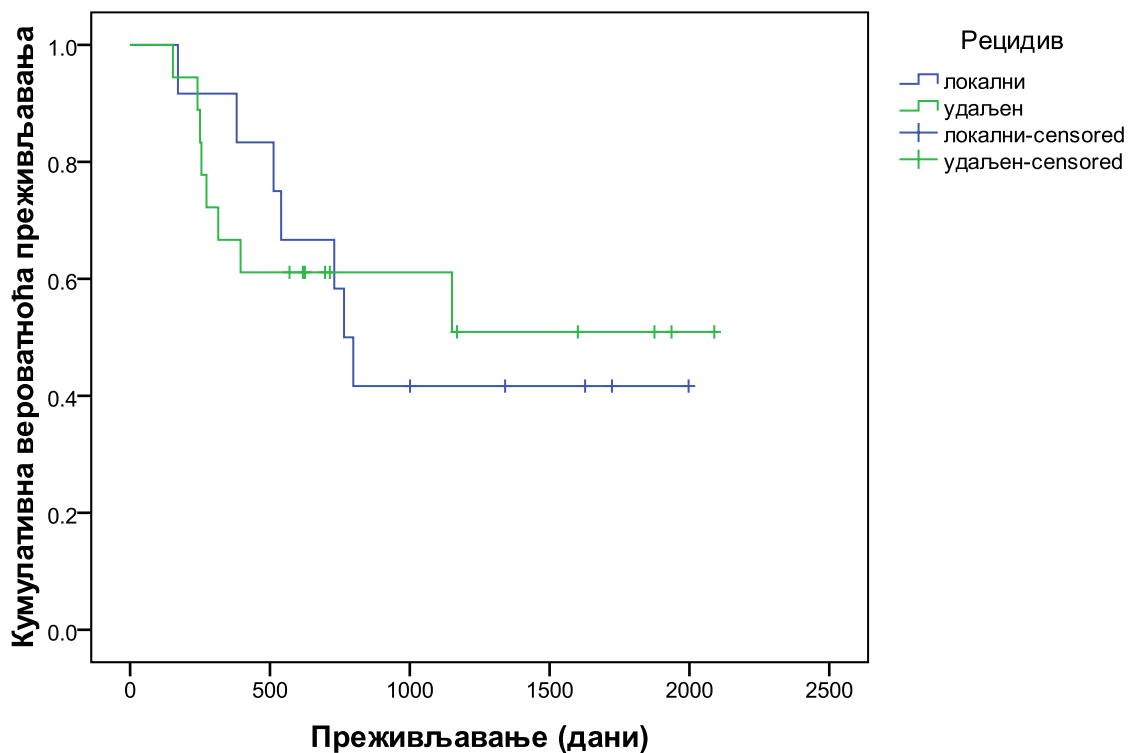
Анализа преживљавања пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од постојања локалног или удаљеног рецида болести није показала да постоји значајна разлика у преживљавању код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,919$ ), али ни код сквамозелуларног карцинома (табела 45, графикони 61 и 62) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,240$ ). С друге стране, ако се упореди преживљавање пацијената у односу на постојање локалног или удаљеног рецидива између два типа карцинома, онда се види да не постоји статистички значајна разлика између пацијената са локалним рецидивом болести у односу на хистопатолошки тип тумора (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,071$ ) (графикон 63), али ни између пацијената са удаљеним рецидивом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,210$ ) (графикон 64).

**Табела 45.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на појаву рецидива

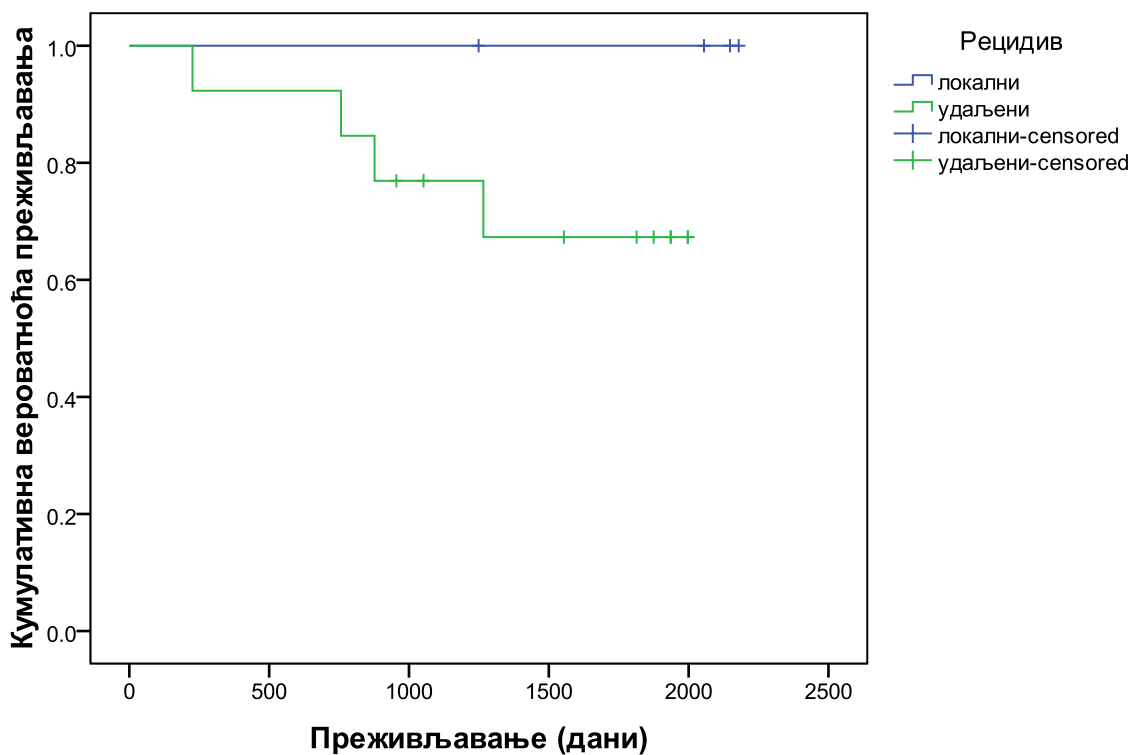
	Рецидив	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	локални	12	7	5 (41,7)	1156,9 (744,9 -1568,9)	$p=0,919^*$
	удаљени	18	8	10 (55,6)	1285,6 (873,3 -1698,0)	
Сквамоцелуларни карцином	локални	4	-	4 (100,0)	Не може да се уради, сви пацијенти са локалним рецидивом су censored	$p=0,240^*$
	удаљени	13	4	9 (69,2)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

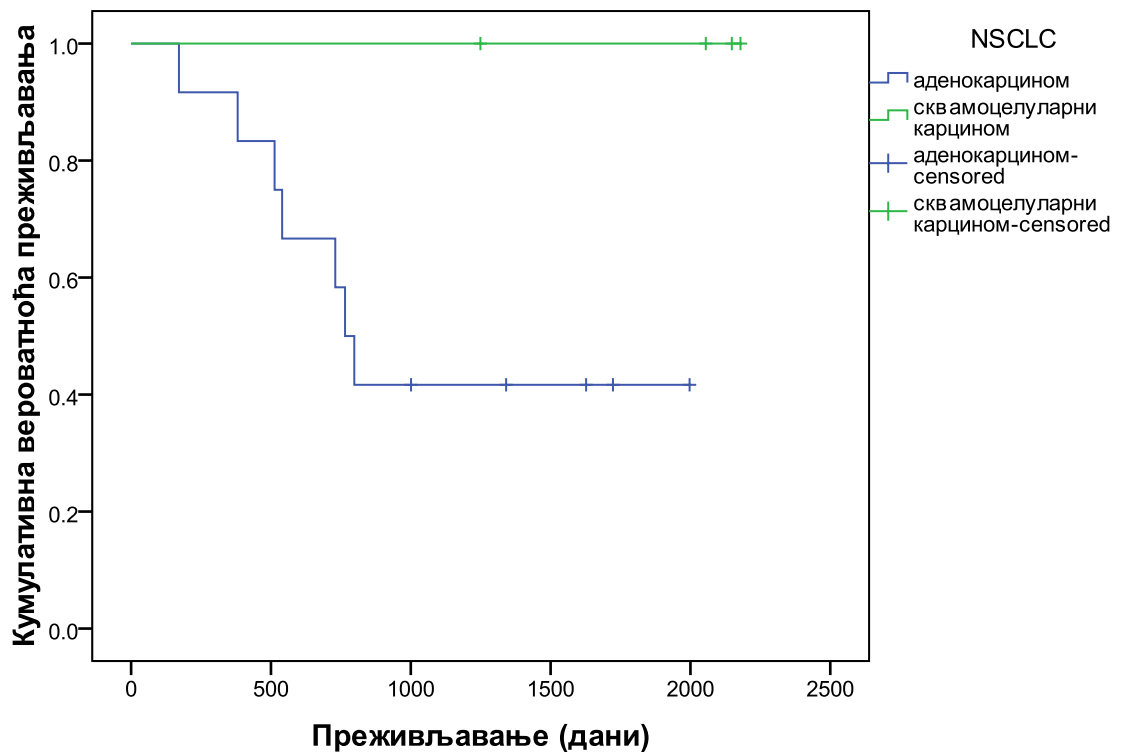
**Графикон 61.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу појаву рецидива



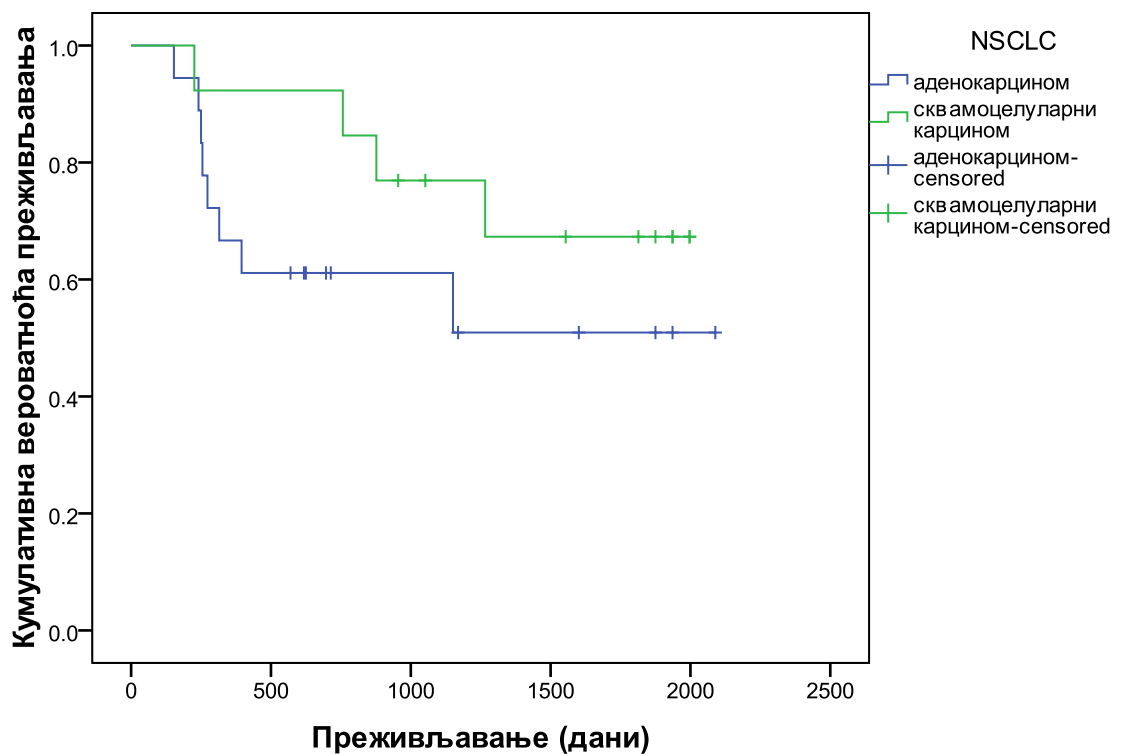
**Графикон 62.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу појаву рецидива



**Графикон 63.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на појаву рецидива (са локалним рецидивом)



**Графикон 64.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са NSCLC у односу на појаву рецидива (са удаљеним рецидивом)



#### 4.10.Анализа времена до појаве рецидива код пацијената са NSCLC

Укупно време до појаве рецидива је посматрано од тренутка операције пацијената па све до појаве рецидива, у групи где се он јавио, односно у групи где се он није јавио до краја периода праћења. Пацијенти где се рецидив није јавио до краја периода праћења су цензорисани пацијенти, јер они немају посматрани исход до краја периода праћења.

Ако се посматра укупно време до појаве рецидива болести у односу на хистопатолошки тип карцинома, онда се види да је ово време значајно краће код аденокарцинома у односу на сквамoцелуларни карцином (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p < 0,001$ ) (табела 46, графикон 65). У просеку, код сквамoцелуларног карцинома, укупно време до појаве рецидива је дуже око 1500 дана у односу на аденокарцином.

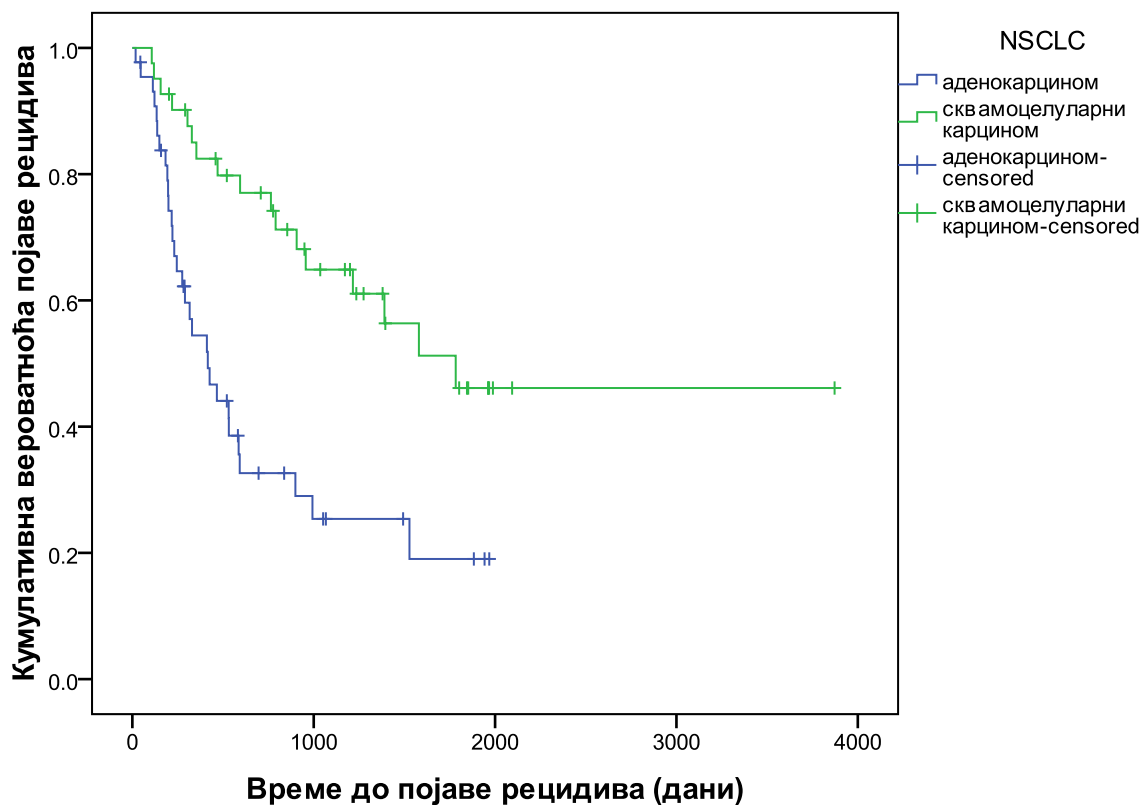
**Табела 46.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на хистопатолошки тип тумора

	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
			Број (%)		
Аденокарцином	44	30	14 (31,8)	736,9 (511,8 -962,0)	<b><math>p &lt; 0,001</math>*</b>
Сквaмoцелуларни карцином	41	17	24 (58,5)	2242,9 (1683,6 -2802,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на пол за оба хистопатолошка типа карцинома, онда се види да не постоје значајне разлике између мушкараца и жена како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p = 0,319$ ), тако и код сквамoцелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p = 0,849$ ) (табела 47, графикони 66 и 67). С друге стране, код мушкараца краће је време до појаве рецидива код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p = 0,014$ ), док код жена та разлика није показана (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p = 0,134$ ) (графикони 68 и 69), у односу на сквамoцелуларни карцином.

**Графикон 65.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на хистопатолошки тип тумора

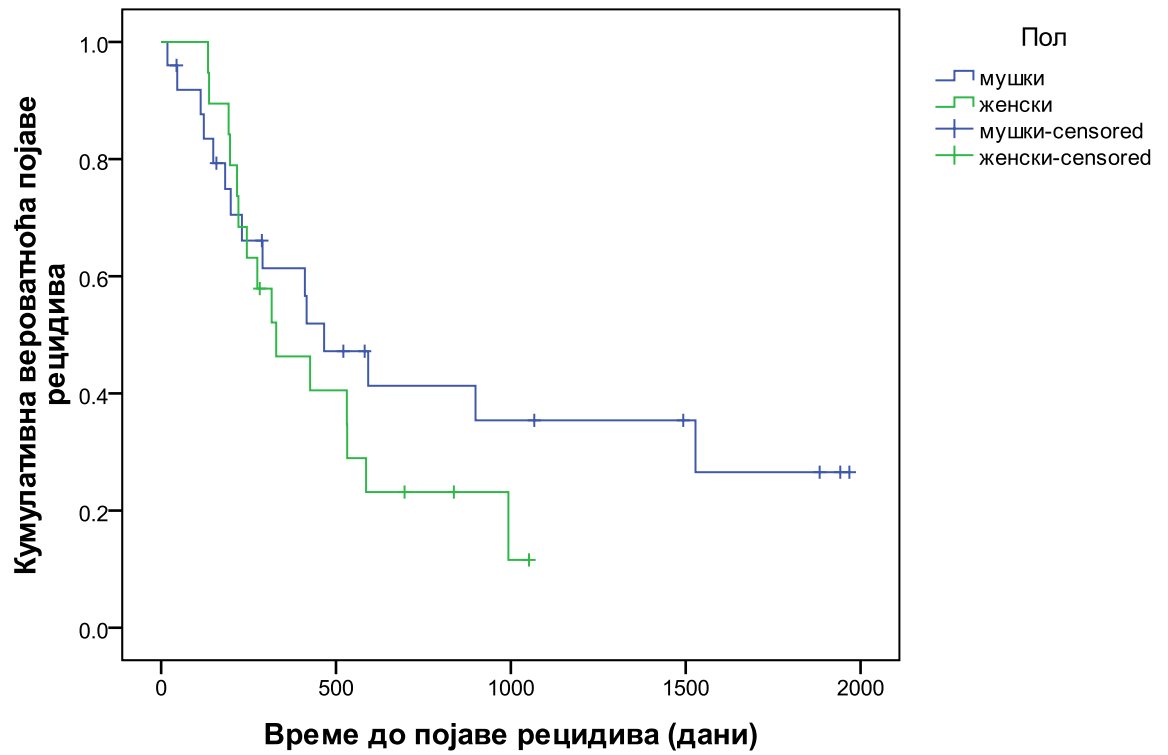


**Табела 47.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на пол

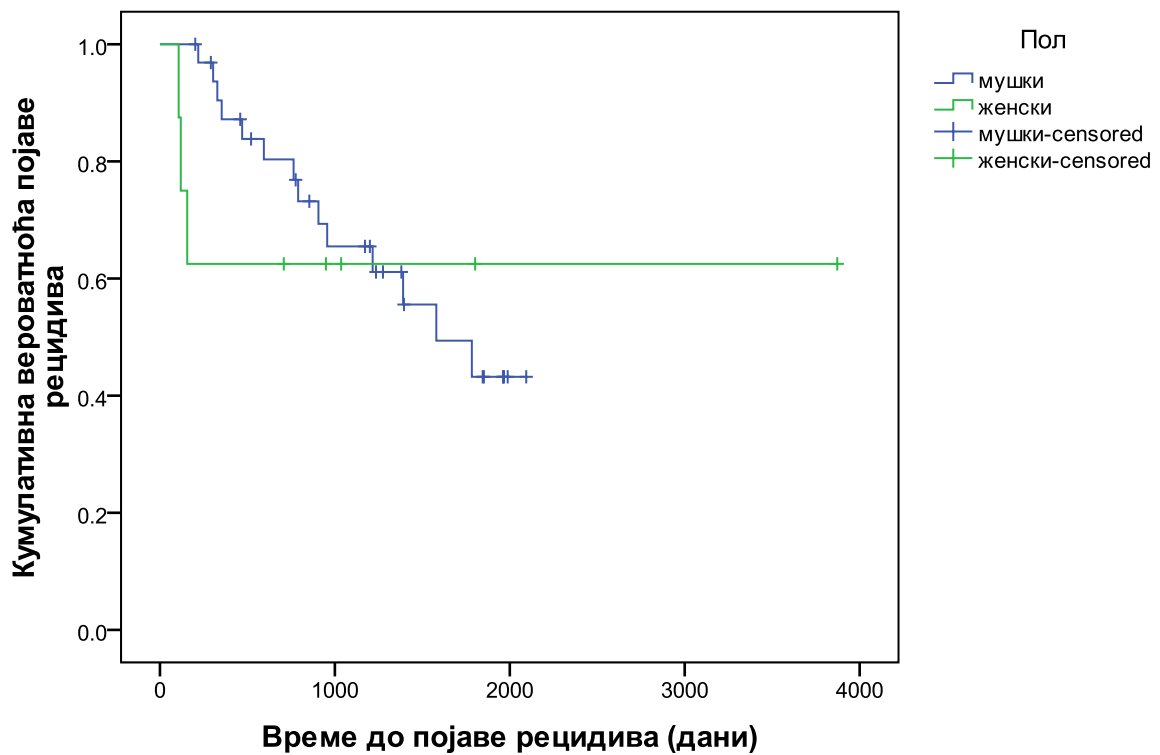
	Пол	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Мушкарци	25	15	10 (40,0)	866,2 (535,4 -1197,0)	p=0,319*
	Жене	19	15	4 (21,1)	479,5 (329,8 -629,2)	
Сквамоцелуларни карцином	Мушкарци	33	14	19 (57,6)	1445,3 (1188,8 -1701,9)	p=0,849*
	Жене	8	3	5 (62,5)	2467,7 (1211,6 -3724,0)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

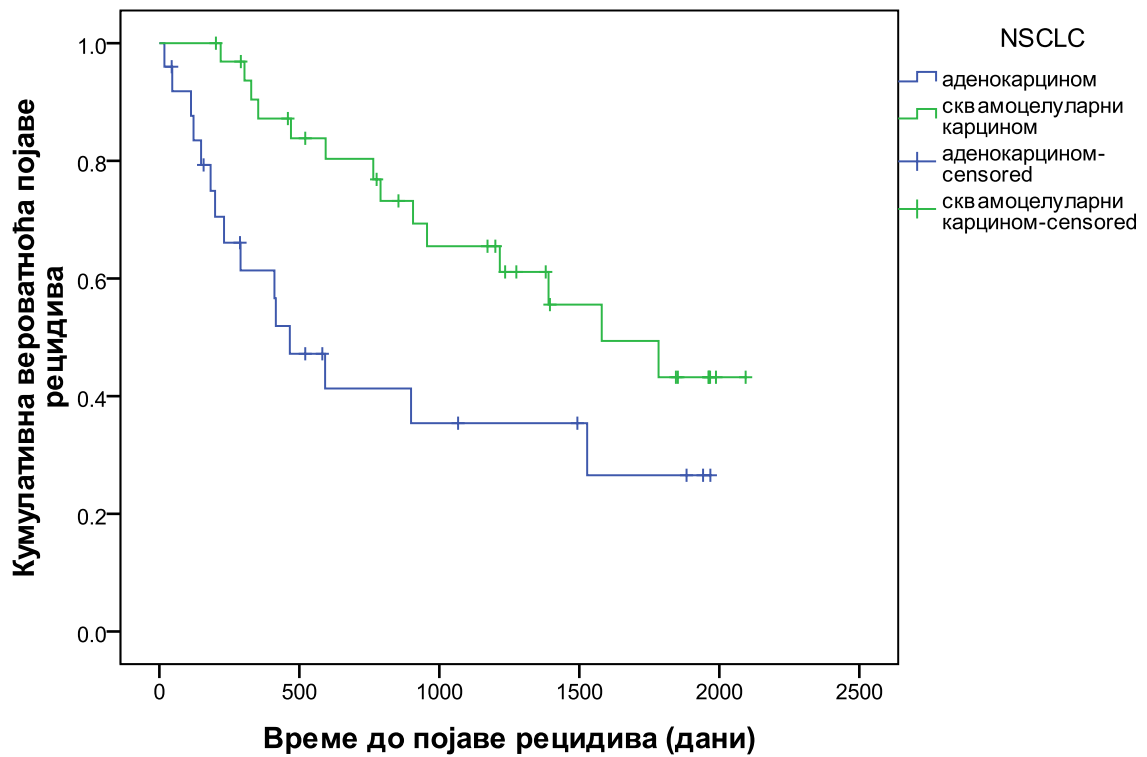
**Графикон 66.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на пол



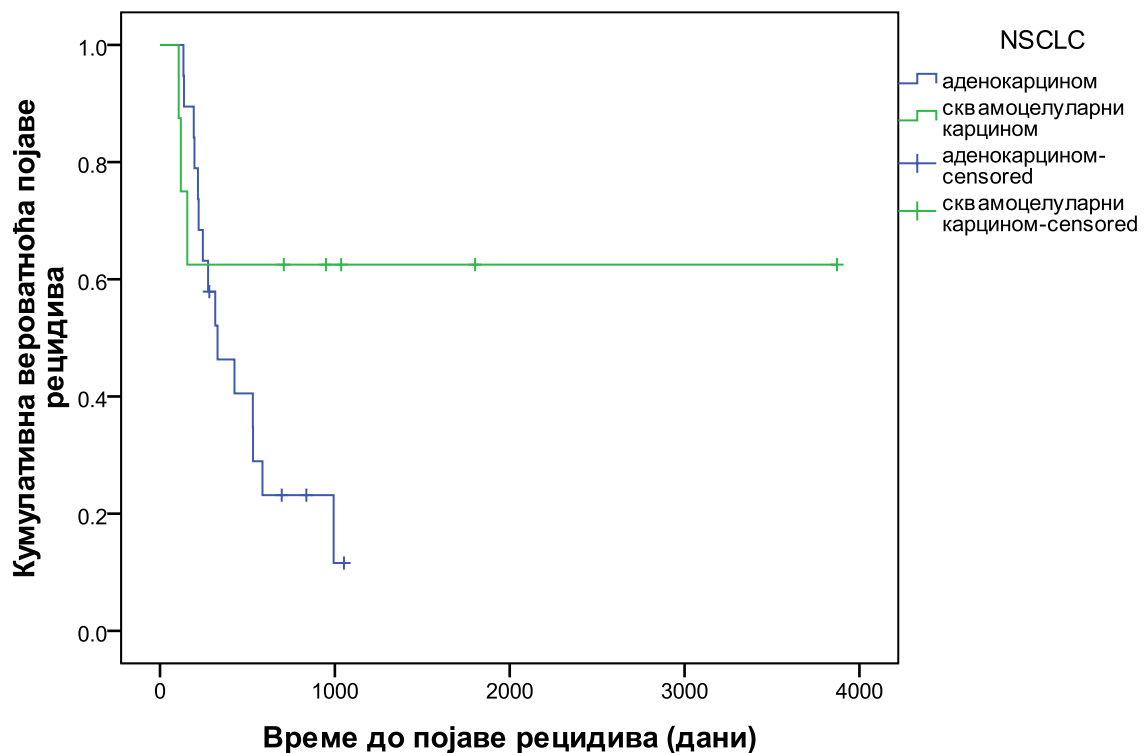
**Графикон 67.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на пол



**Графикон 68.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код мушкараца



**Графикон 69.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код жена





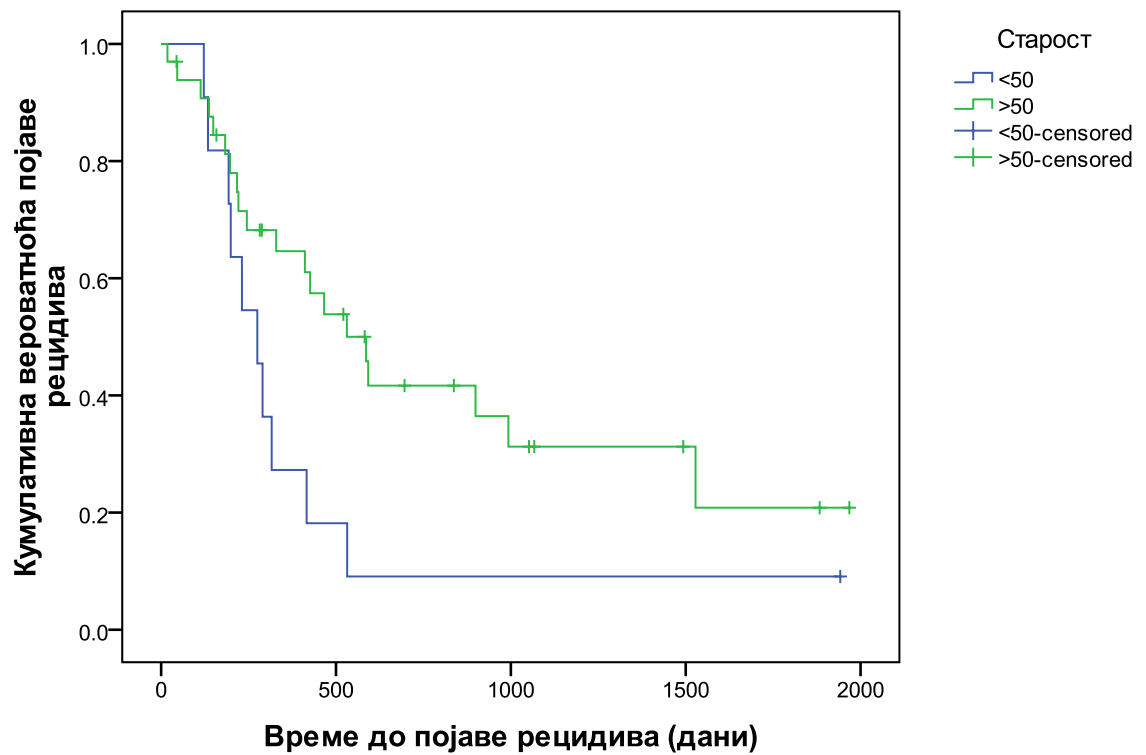
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на старост у тренутку постављања дијагнозе болести за оба хистопатолошка типа карцинома, онда се види да не постоје значајне разлике у односу на старосне категорије (<50 и >50 година) како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,055$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,858$ ) (табела 48, графикони 70 и 71). Код пацијената старијих од 50 година са аденокарциномом краће је време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,006$ ), док та разлика није показана у групи млађој од 50 година (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,129$ ) (графикони 72 и 73).

**Табела 48.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе

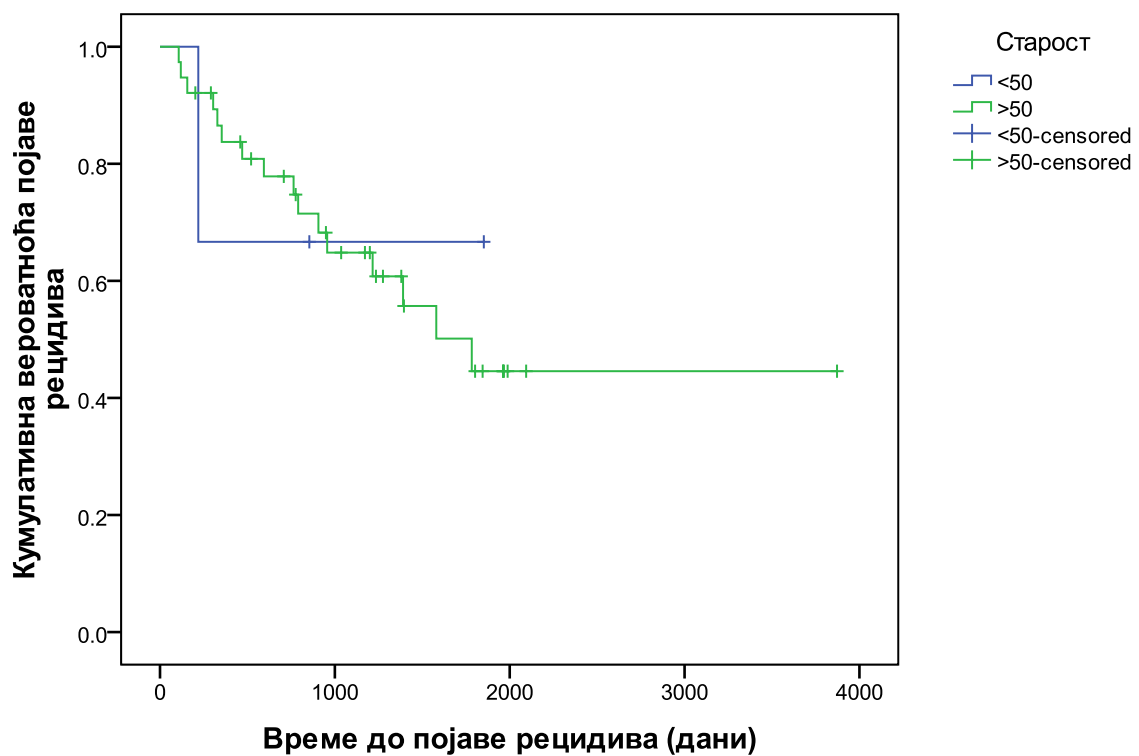
	Старост	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	<50	11	10	1 (9,1)	422,7 (130,8 -714,7)	$p=0,055^*$
	>50	33	20	13 (39,4)	844,9 (571,0 -1118,8)	
Сквамоцелуларни карцином	<50	3	1	2 (66,7)	1307,7 (436,5 -2178,8)	$p=0,858^*$
	>50	38	16	22 (57,9)	2213,1 (1634,0 -2792,1)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

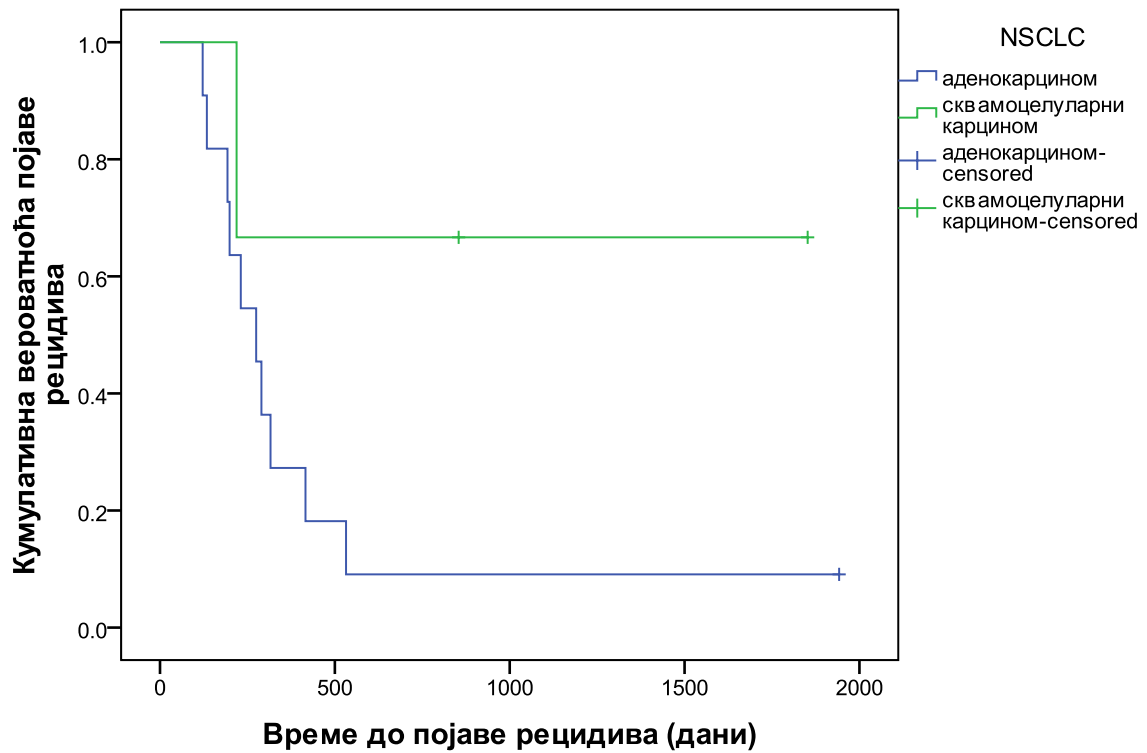
**Графикон 70.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе



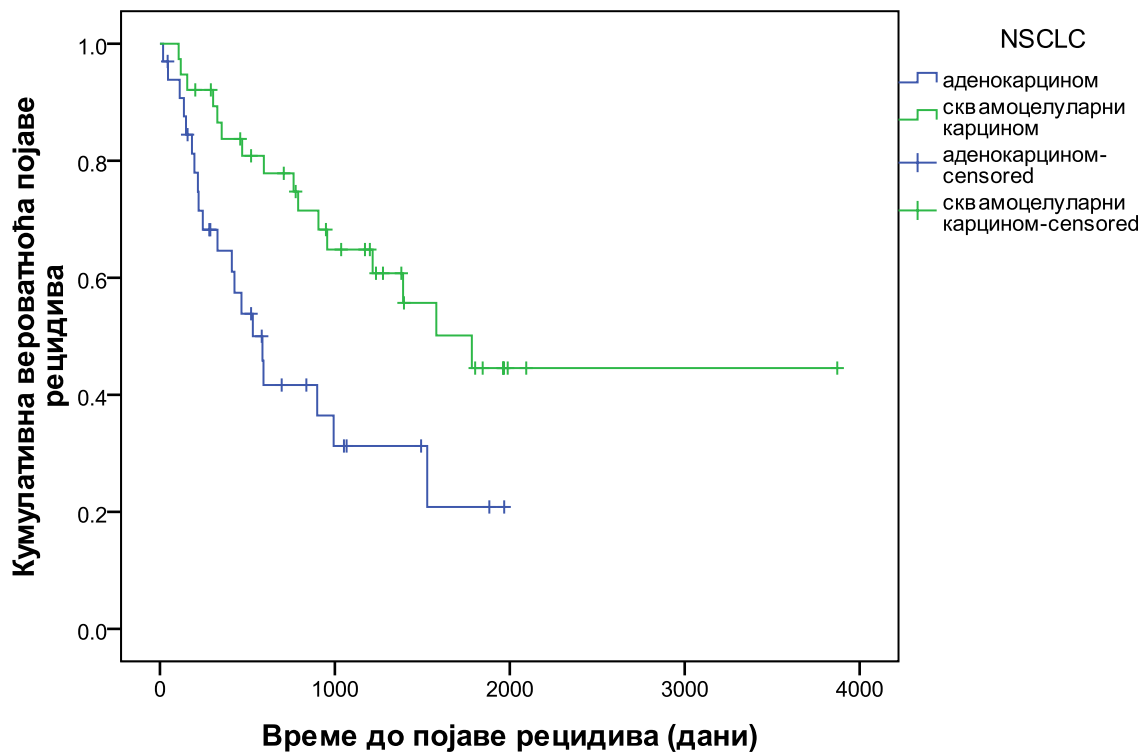
**Графикон 71.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на старост пацијената у тренутку постављања дијагнозе



**Графикон 72.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код пацијената млађих од 50 година



**Графикон 73.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код пацијената старијих од 50 година



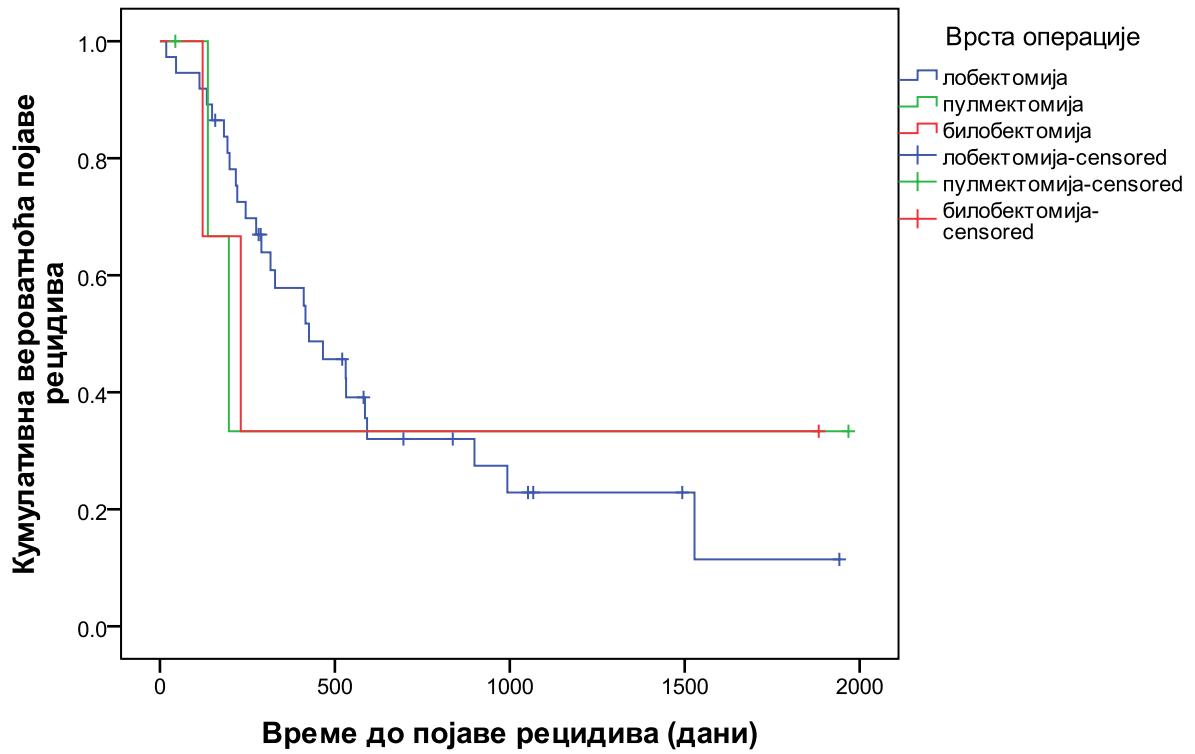
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на врсту хирушког захвата за оба хистопатолошка типа карцинома, онда се види да не постоје значајне разлике у односу на хирушки захват како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,999$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,908$ ) (табела 49, графикони 74 и 75). Код пацијената са лобектомијом са аденокарциномом статистички је значајно краће време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,001$ ) (графикон 76), док та разлика није показана у групама са пулмектомијом и билобектомијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,244$ ;  $p=0,302$ ) (графикони 77 и 78).

**Табела 49.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на врсту хирушког захвата који је урађен

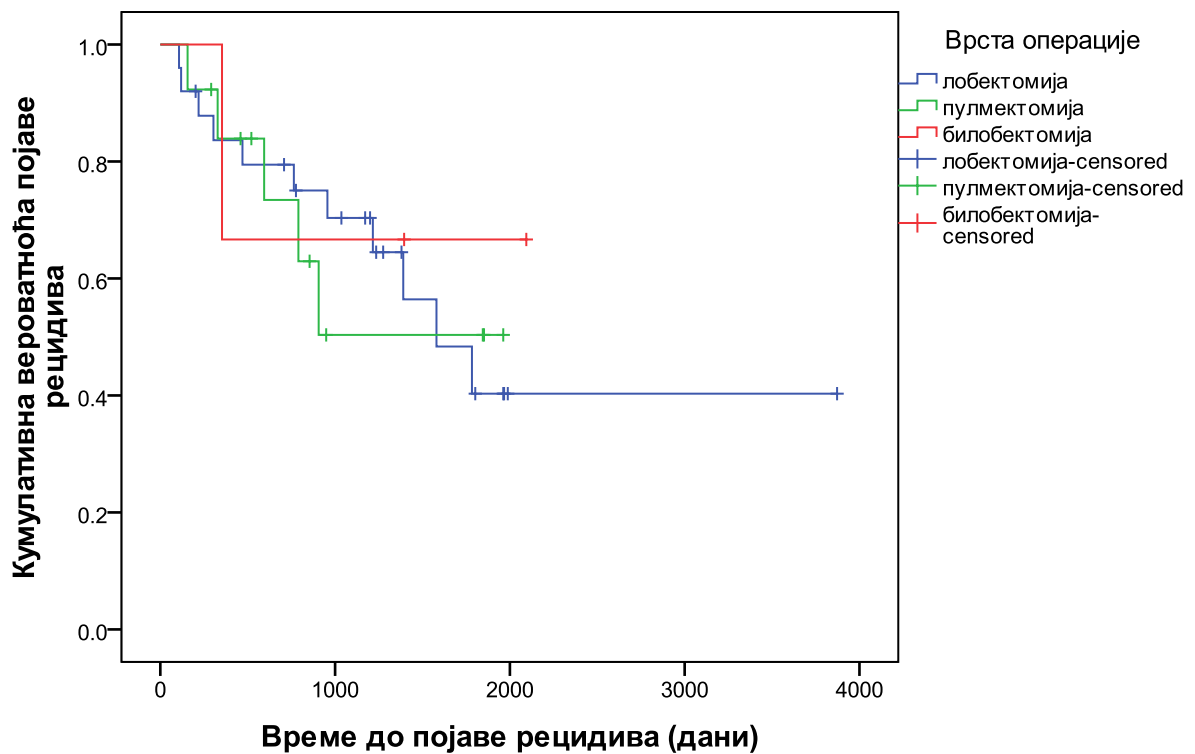
	Врста операције	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Лобектомија	37	26	11 (29,7)	695,8 (472,4 -919,2)	$p=0,999^*$
	Пулмектомија	4	2	2 (50,0)	767,3 (0,0 -1728,5)	
	Билобектомија	3	2	1 (33,3)	745,3 (0,0 -1657,0)	
Сквамоцелуларни карцином	Лобектомија	25	11	14 (56,0)	2144,2 (1443,9 -2844,4)	$p=0,908^*$
	Пулмектомија	13	5	8 (61,5)	1286,6 (850,0 -1723,2)	
	Билобектомија	3	1	2 (66,7)	1513,7 (584,9 -2442,4)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

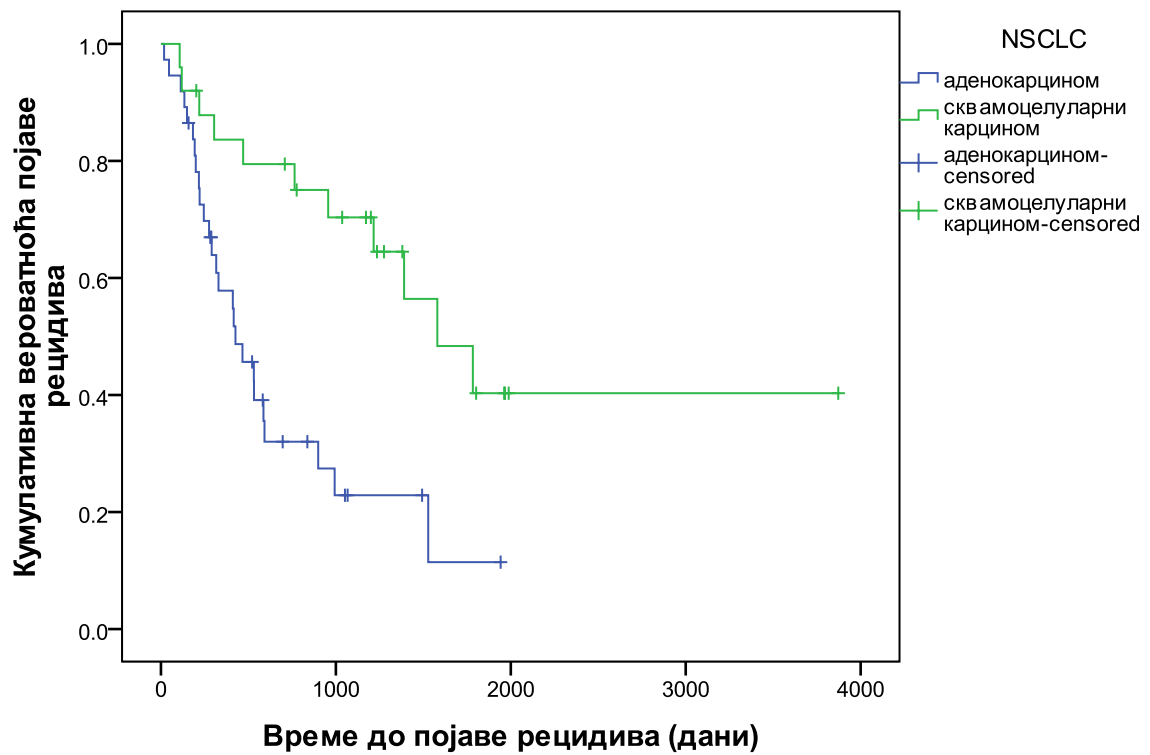
**Графикон 74.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на врсту хирушког захвата



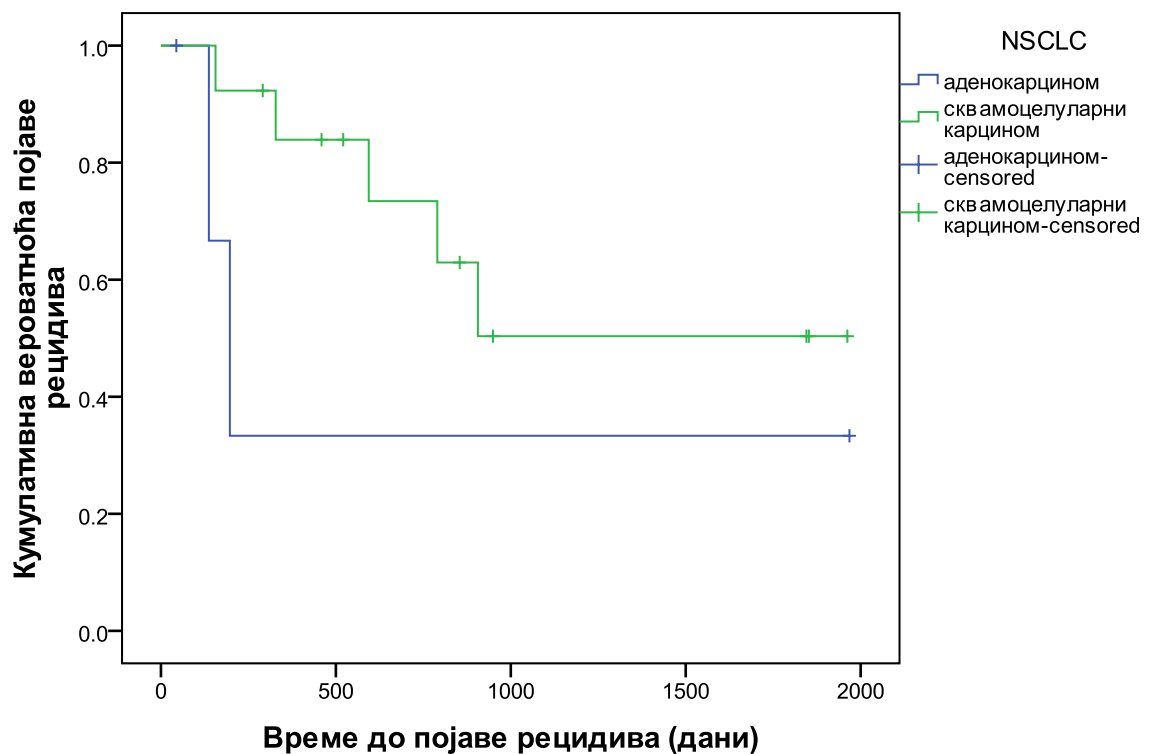
**Графикон 75.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на врсту хирушког захвата



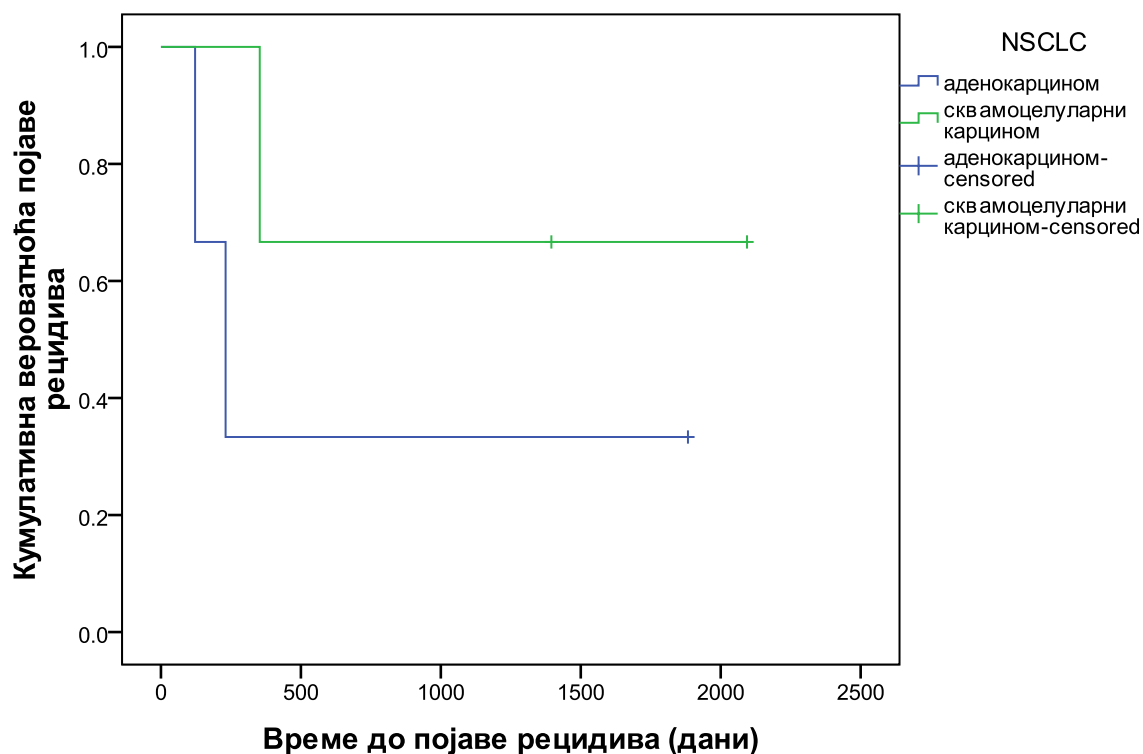
**Графикон 76.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код пацијената са лобектомијом



**Графикон 77.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код пацијената са пулмектомијом



**Графикон 78.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC код пацијената са билобектомијом



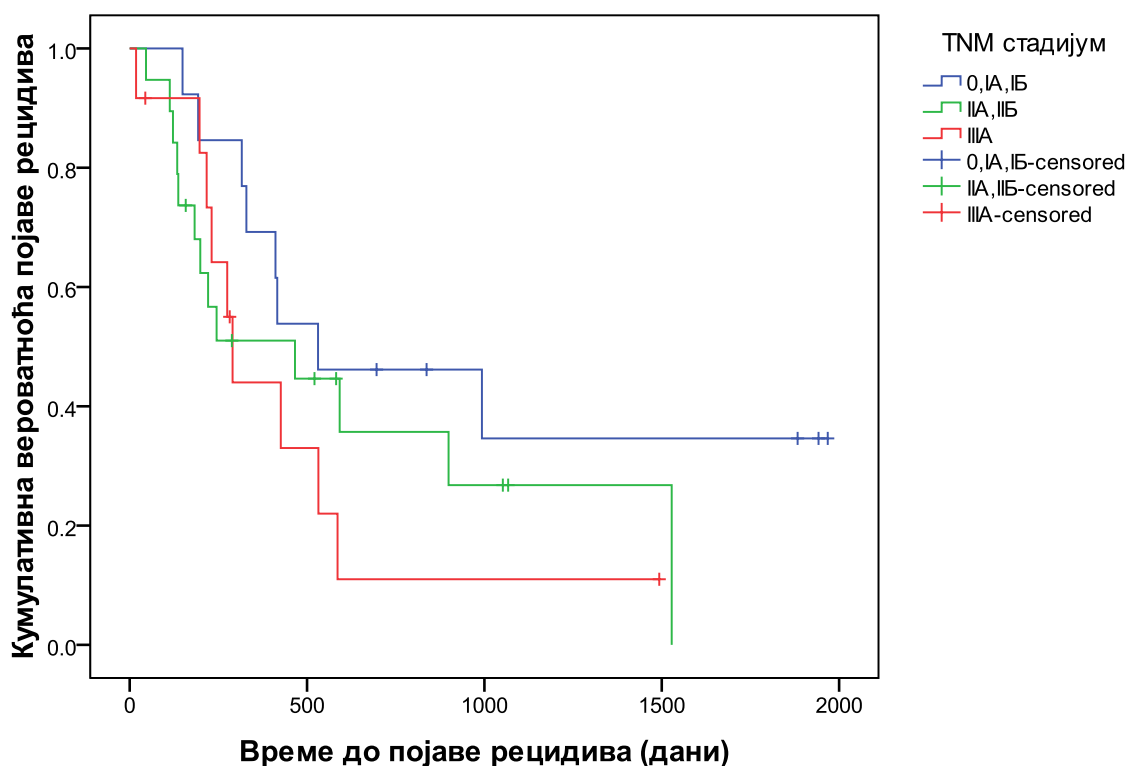
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на TNM стадијум за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на TNM стадијум како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,271$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,124$ ) (табела 50, графикони 79 и 80). Код пацијената са ПА и ПБ TNM стадијумом са аденокарциномом статистички је значајно краће време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,001$ ) (графикон 82), док та разлика није показана у групама са 0, IA и IB, као и са IIIA стадијумом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,278$ ;  $p=0,067$ ) (графикони 81 и 83).

**Табела 50.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на TNM стадијум

	TNM стадијум	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0,IA,IB	13	8	5 (38,5)	976,2 (551,2 -1401,2)	p=0,271*
	IIA,IIБ	19	13	6 (31,6)	649,2 (353,1 -945,2)	
	IIIA	12	9	3 (25,0)	451,8 (201,9 -701,7)	
Сквamoцелуларни карцином	0,IA,IB	10	4	6 (60,0)	2561,2 (1540,9 -3581,5)	p=0,124*
	IIA,IIБ	20	7	13 (65,0)	1427,8 (1151,4 -1704,3)	
	IIIA	11	6	5 (45,5)	865,4 (551,5 -1179,3)	

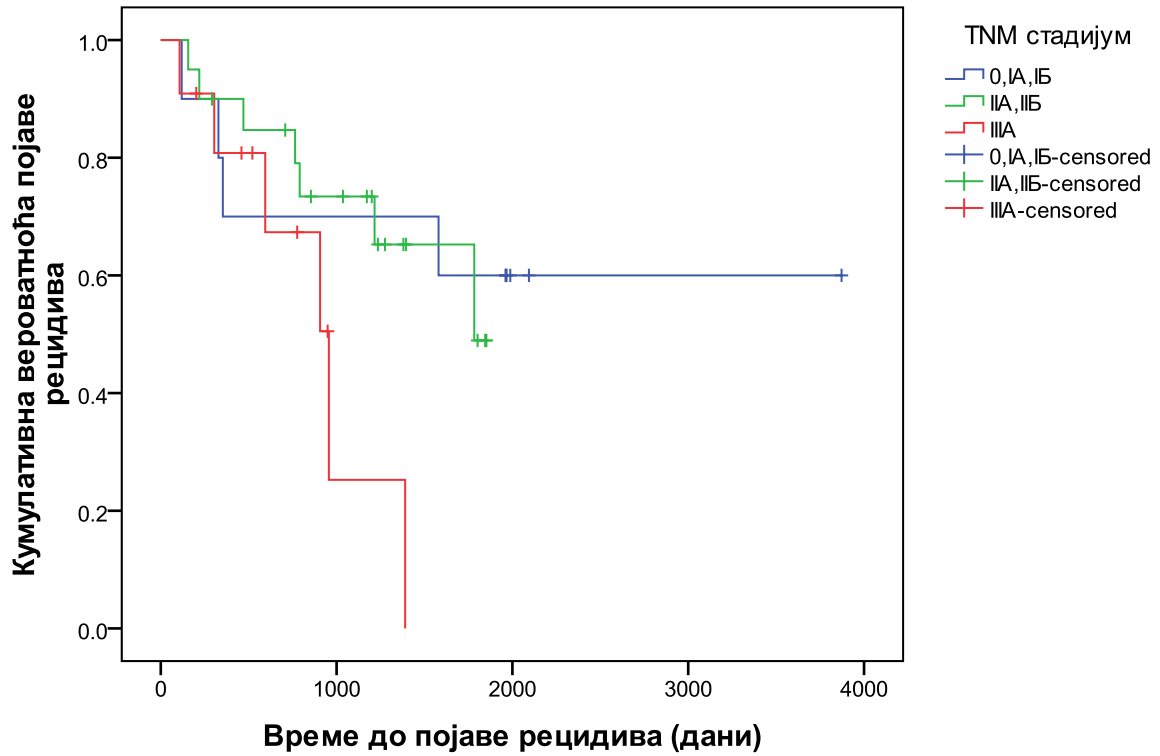
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

**Графикон 79.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на TNM стадијум

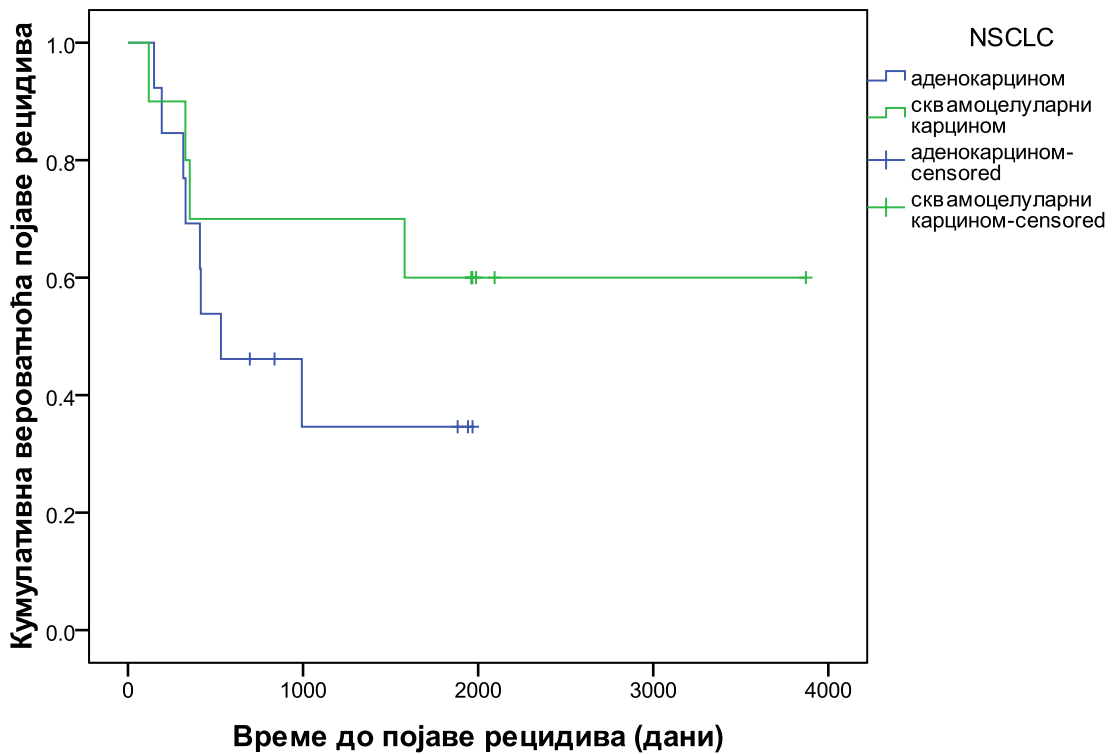




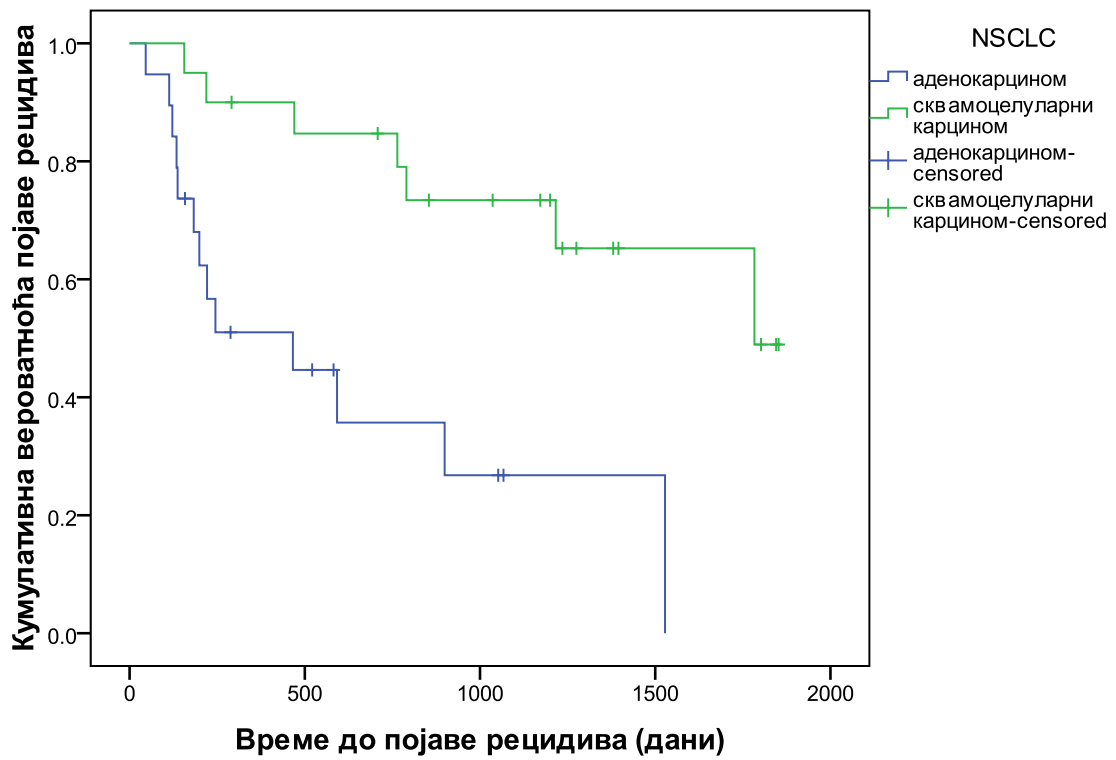
**Графикон 80.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на TNM стадијум



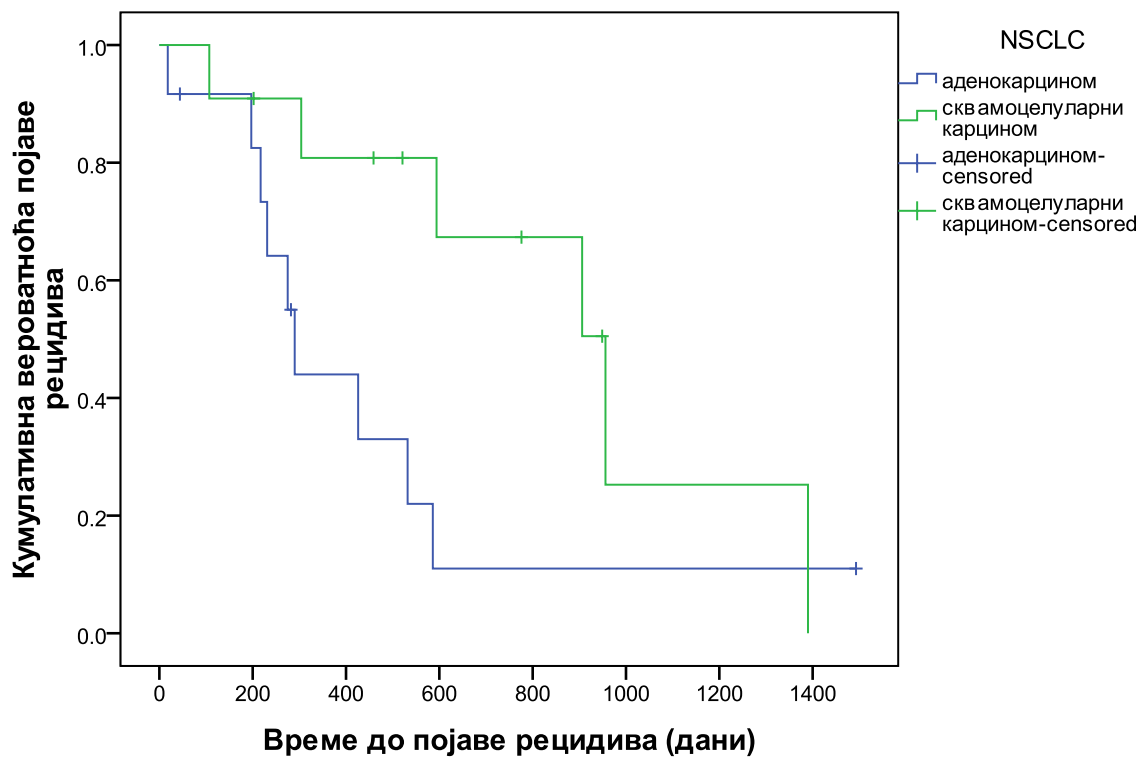
**Графикон 81.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (0, IA, IB)



**Графикон 82.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (IIA,IIБ)



**Графикон 83.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на TNM стадијум (IIIA)



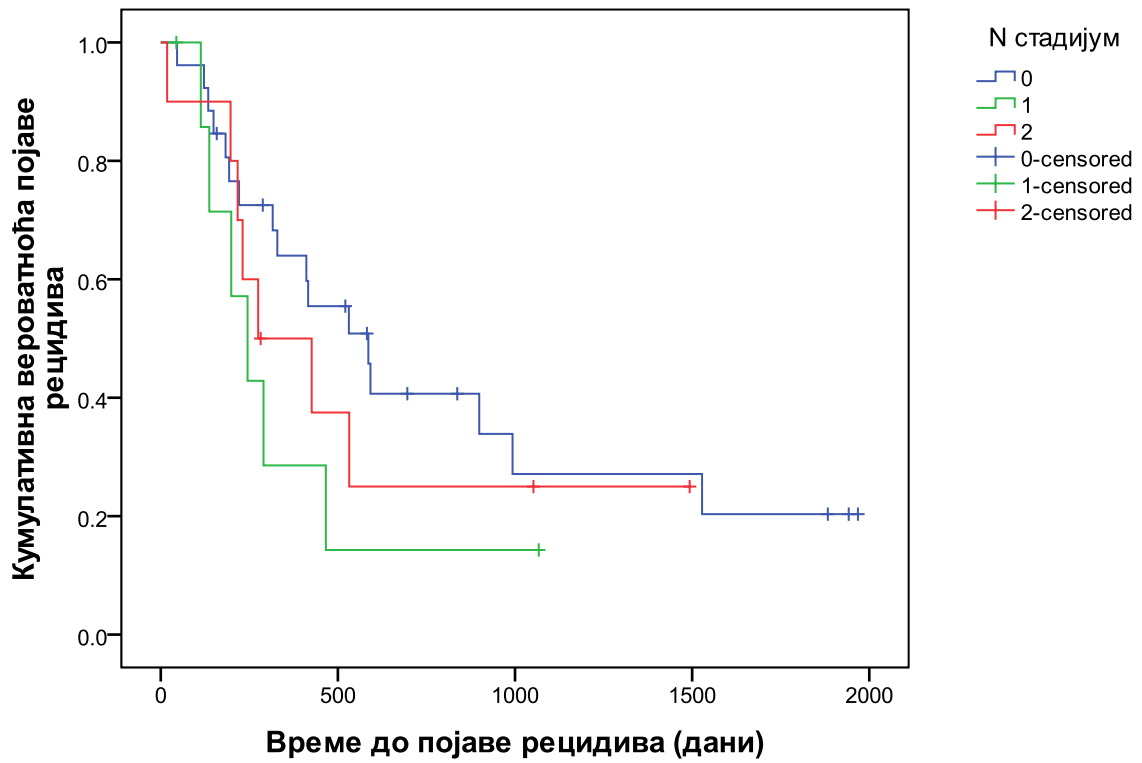
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на N стадијум према TNM класификацији за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на N стадијум како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,332$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,463$ ) (табела 51, графикони 84 и 85). Код пацијената са N0 и N1 стадијумима са аденокарциномом статистички је значајно краће време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,022$ ;  $p=0,004$ ) (графикони 86 и 87), док та разлика није показана у групи са N2 стадијумом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,263$ ) (графикон 88).

**Табела 51.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на N стадијум према TNM класификацији

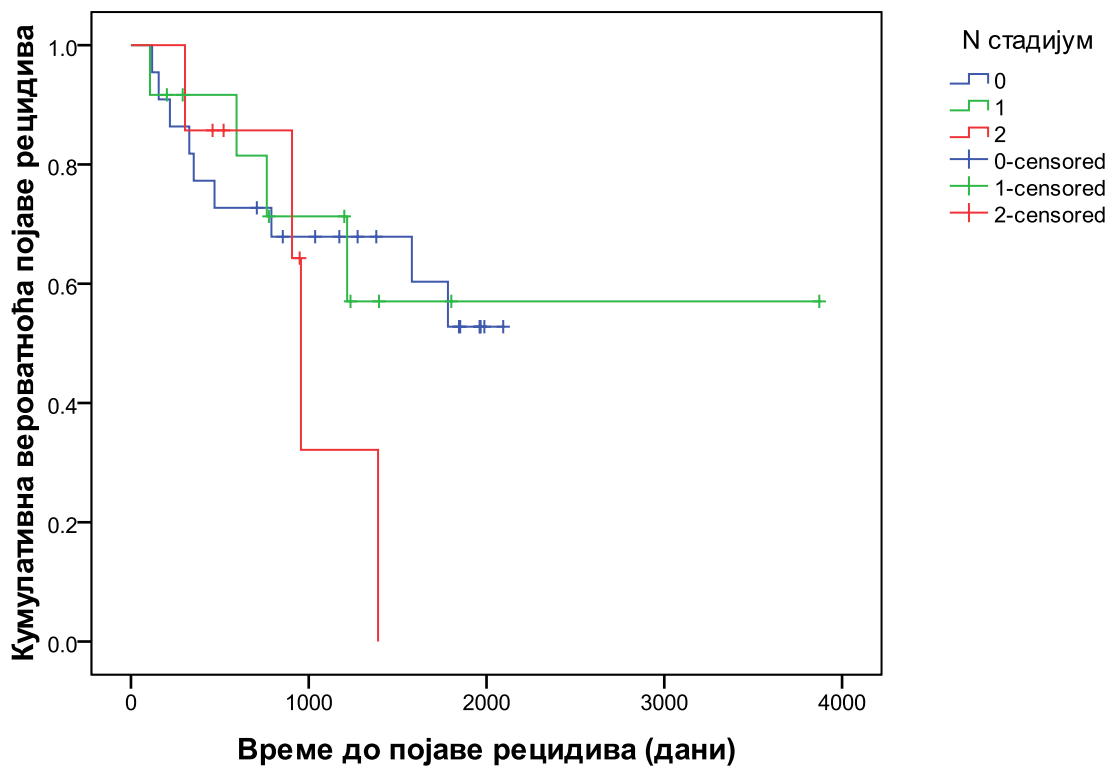
	N стадијум	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	N0	26	17	9 (34,6)	820,7 (526,9 -1114,4)	$p=0,332^*$
	N1	8	6	2 (25,0)	359,6 (131,1 -588,0)	
	N2	10	7	3 (30,0)	586,8 (233,5 -940,0)	
Сквамоцелуларни карцином	N0	22	9	13 (59,1)	1472,2 (1135,6 -1808,9)	$p=0,463^*$
	N1	12	4	8 (66,7)	2529,1 (1503,7 -3554,4)	
	N2	7	4	3 (42,9)	991,6 (645,1 -1338,2)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

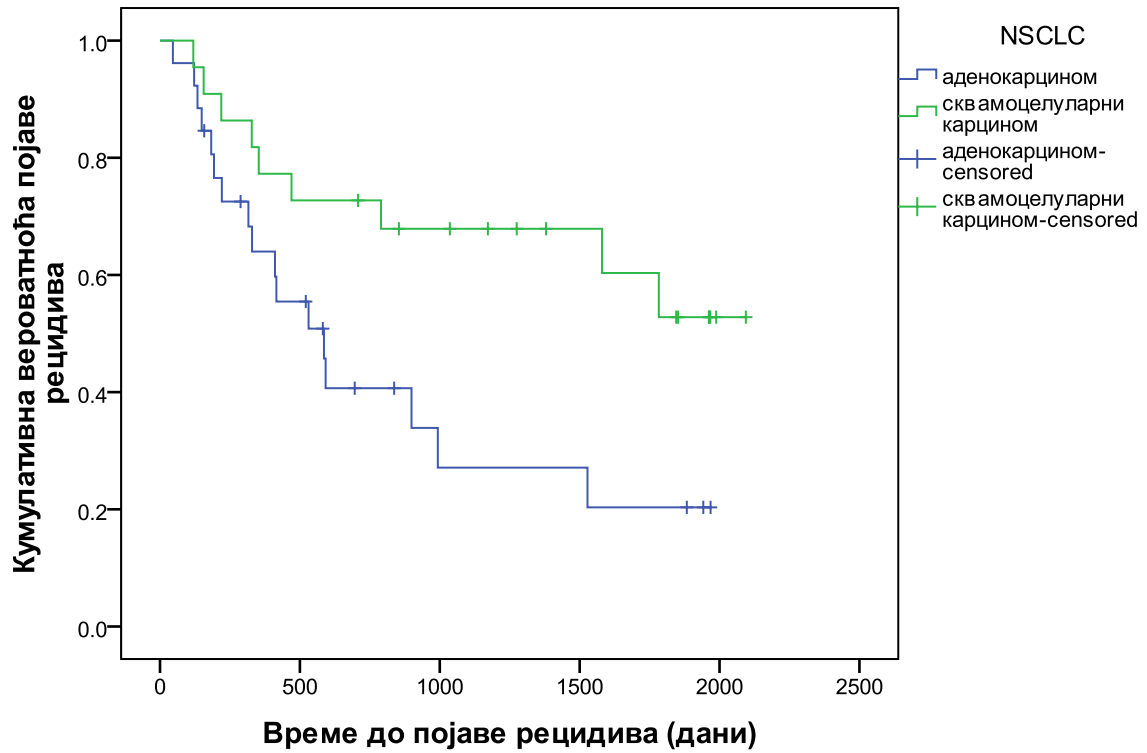
**Графикон 84.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на N стадијум



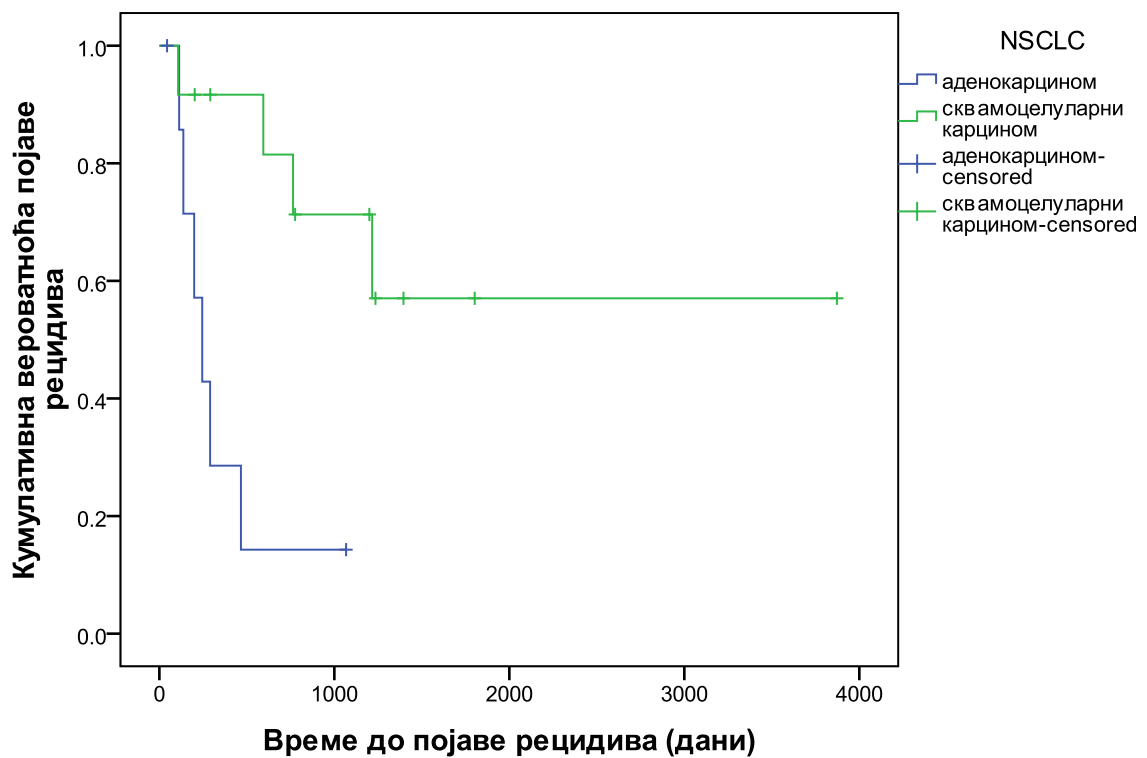
**Графикон 85.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на N стадијум



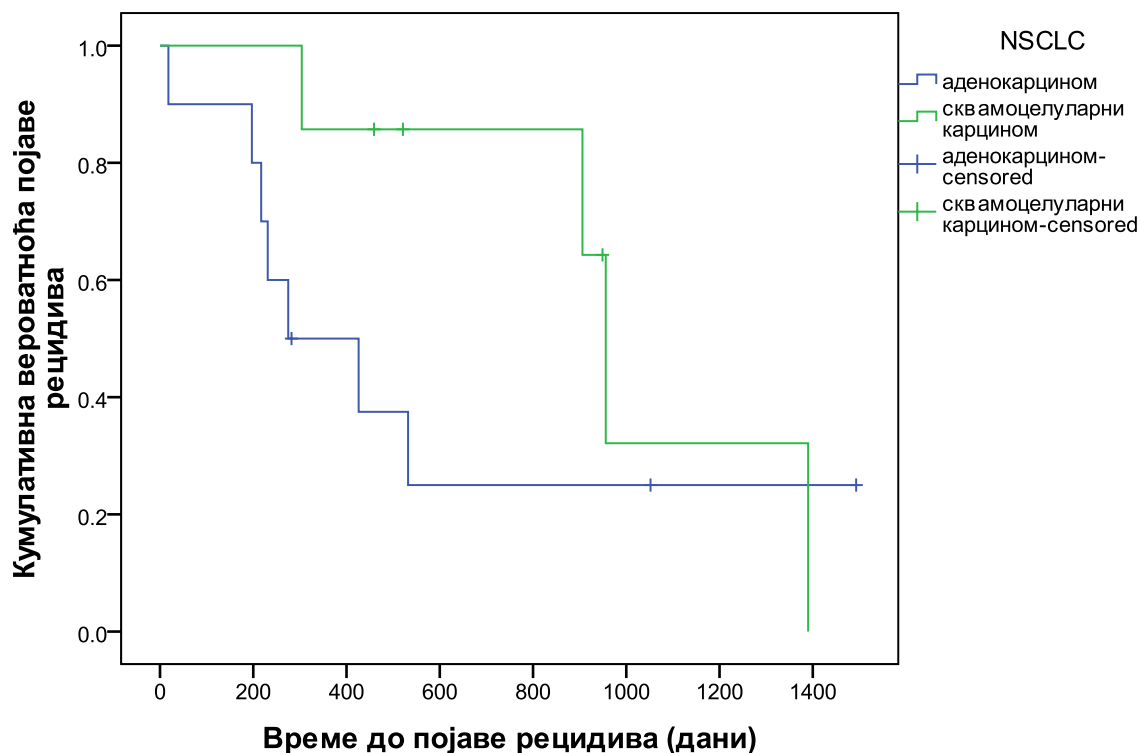
**Графикон 86.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на N стадијум (N0)



**Графикон 87.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на N стадијум (N1)



**Графикон 88.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на N стадијум (N2)



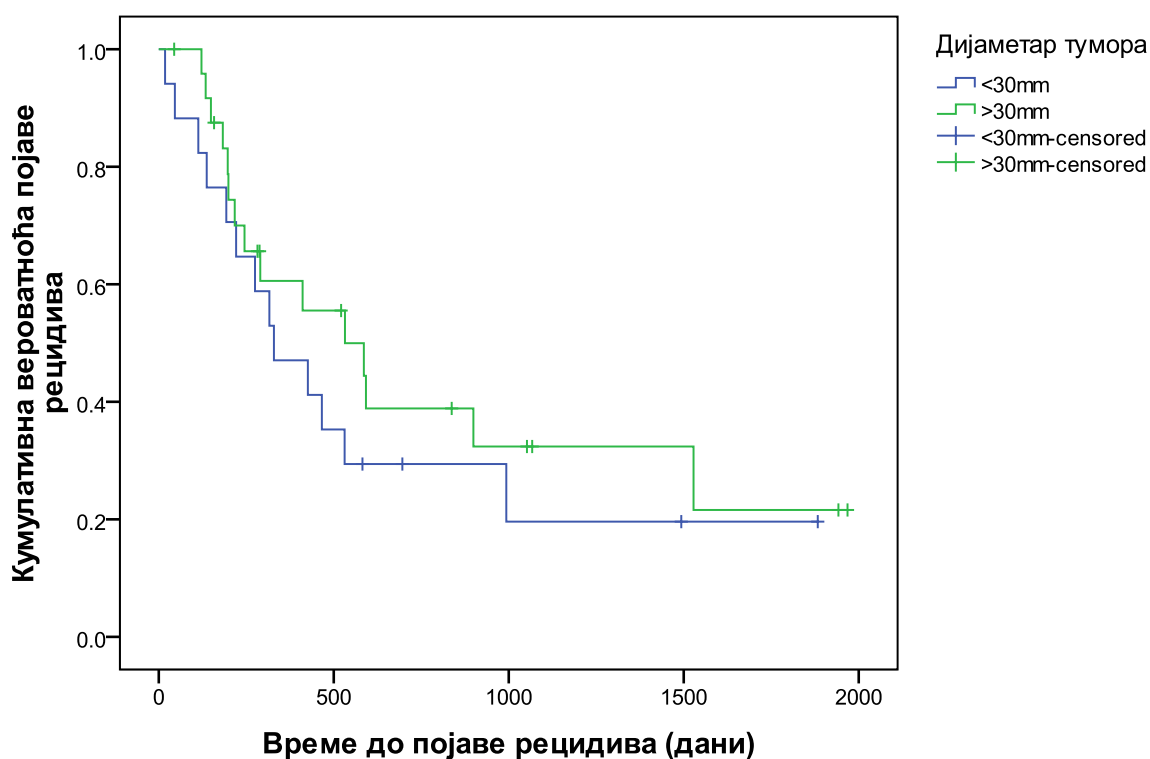
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на дијаметар тумора за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на дијаметар тумора како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,390$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,521$ ) (табела 52, графикони 89 и 90). Међутим, значајна разлика је нађена код обе групе тумора према дијаметру тумора (<30 mm и >30 mm) код пацијената аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,014$ ;  $p=0,030$ ) (графикони 91 и 92), где је показано да је у оба случаја краће време до појаве рецидива код аденокарцинома.

**Табела 52.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на дијаметар тумора

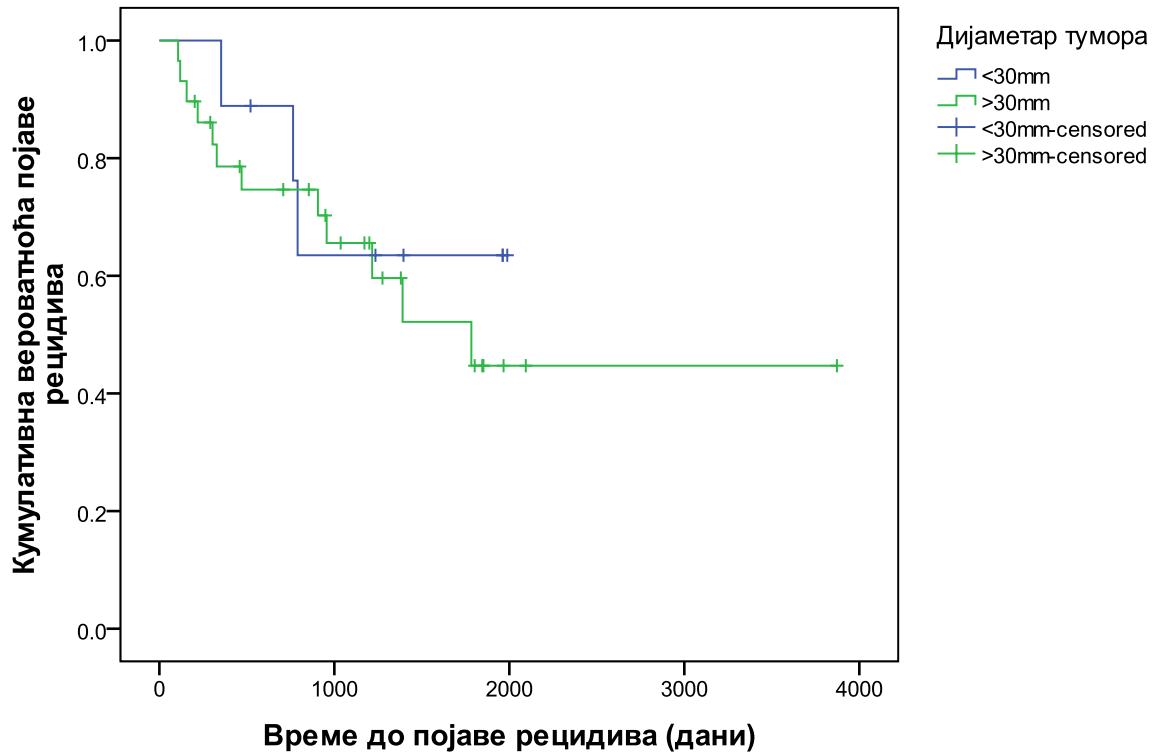
	Дијаметар тумора	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	<30 mm	17	13	4 (23,5)	647,2 (320,9 -973,6)	p=0,390*
	>30 mm	25	15	10 (40,0)	841,0 (522,8 -1159,1)	
Сквamoцелуларни карцином	<30 mm	9	3	6 (66,7)	1498,8 (1051,7 -1945,8)	p=0,521*
	>30 mm	29	12	17 (58,6)	2188,0 (1504,0 -2872,0)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

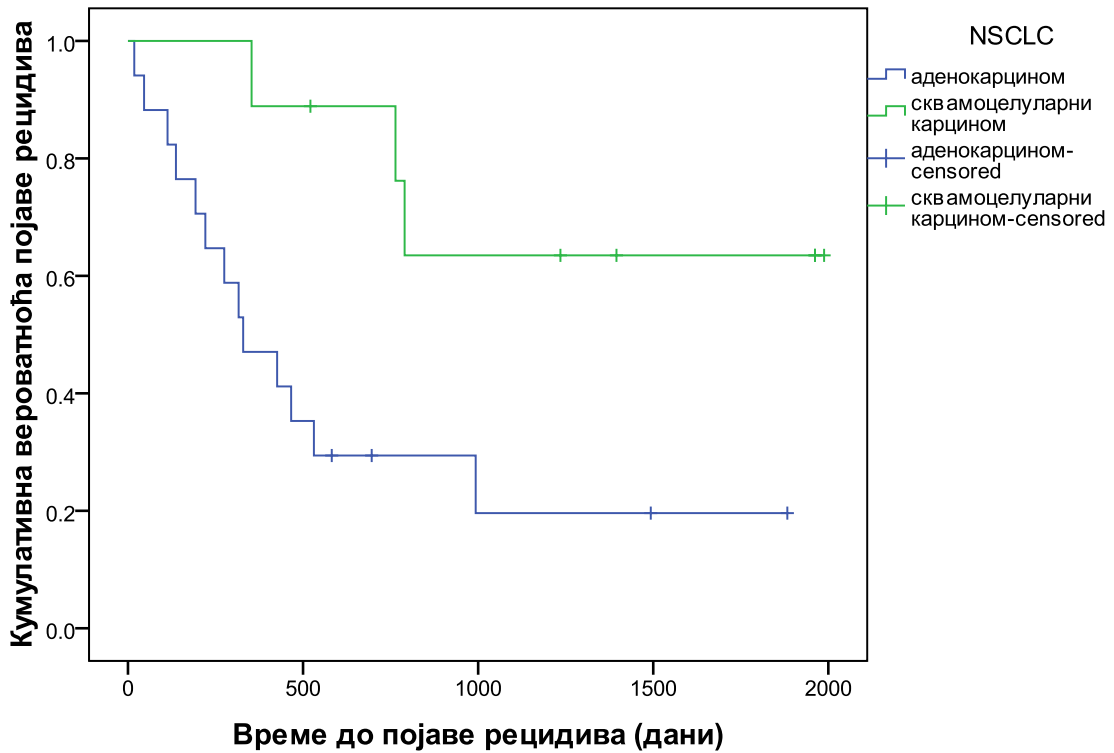
**Графикон 89.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на дијаметар тумора



**Графикон 90.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на дијаметар тумора

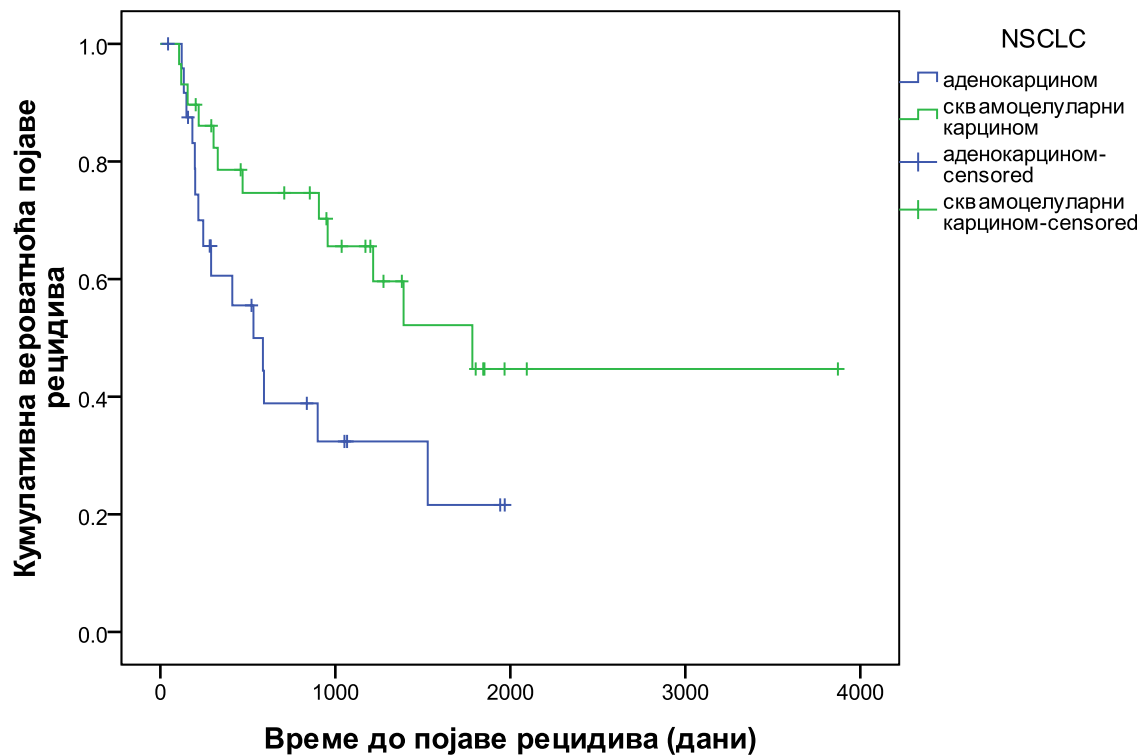


**Графикон 91.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на дијаметар тумора (<30 mm)





**Графикон 92.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на дијаметар тумора (>30 mm)



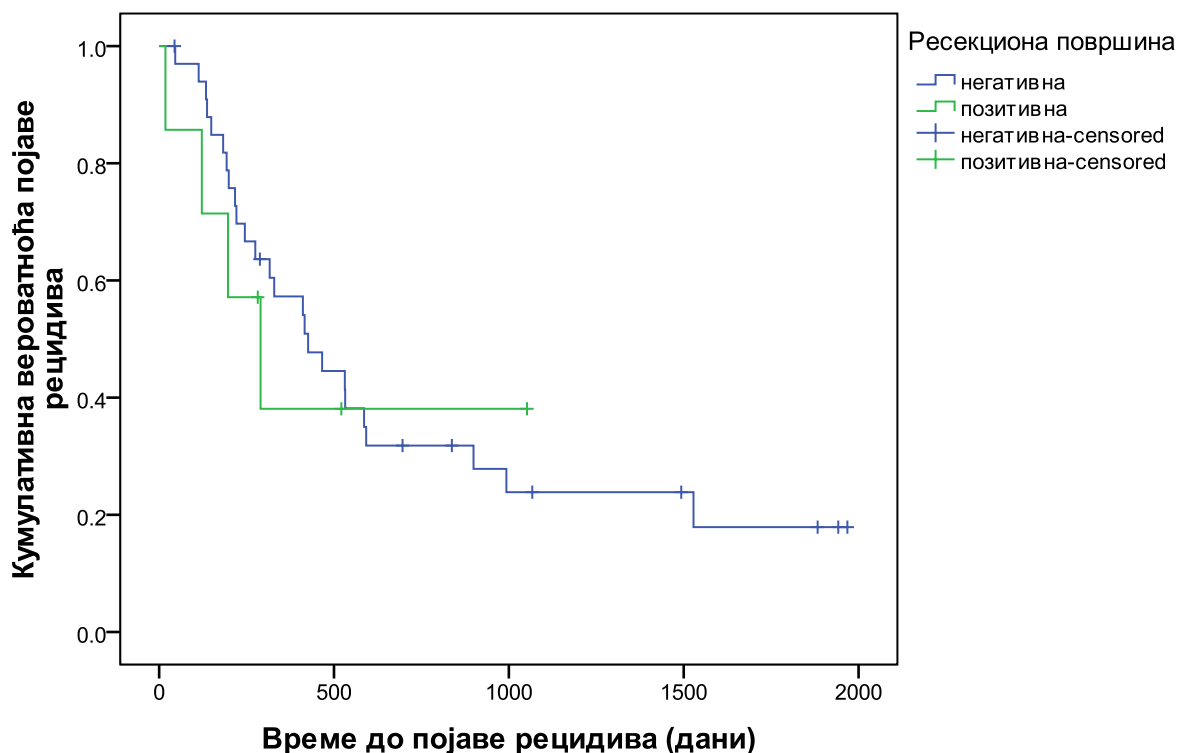
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на ресекциону површину за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на захваћеност ресекционе површине како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,795$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,225$ ) (табела 53, графикони 93 и 94). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са негативном ресекционом површином, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,001$ ) (графикон 95), док таква разлика није показана у групи са позитивним рубом ресекције (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,070$ ) (графикон 96).

**Табела 53.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на ресекциону површину

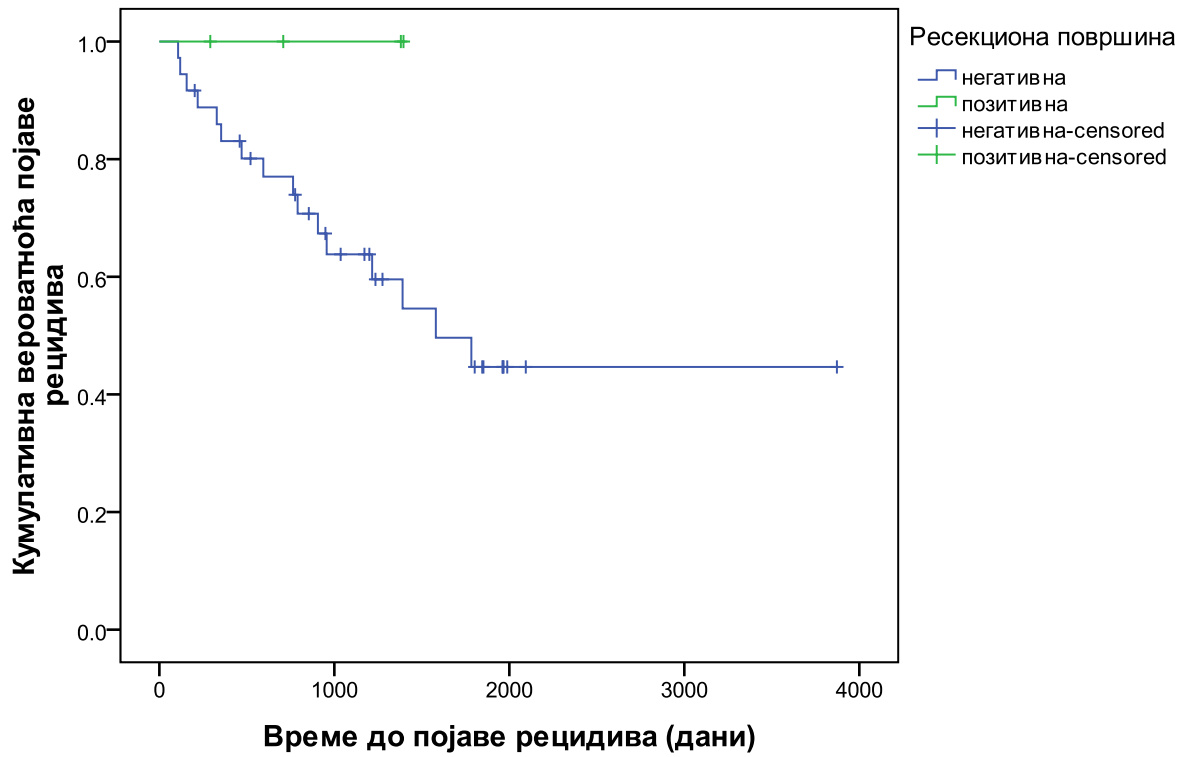
	Ресекциона површина	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативна	34	25	9 (26,5)	729,2 (490,3 -968,0)	p=0,795*
	Позитивна	17	4	3 (42,9)	504,1 (160,0 -848,2)	
Сквamoцелуларни карцином	Негативна	36	16	20 (55,6)	Не може да се уради, сви пацијенти са позитивним рубок су censored	p=0,225*
	Позитивна	4	0	4 (100,0)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

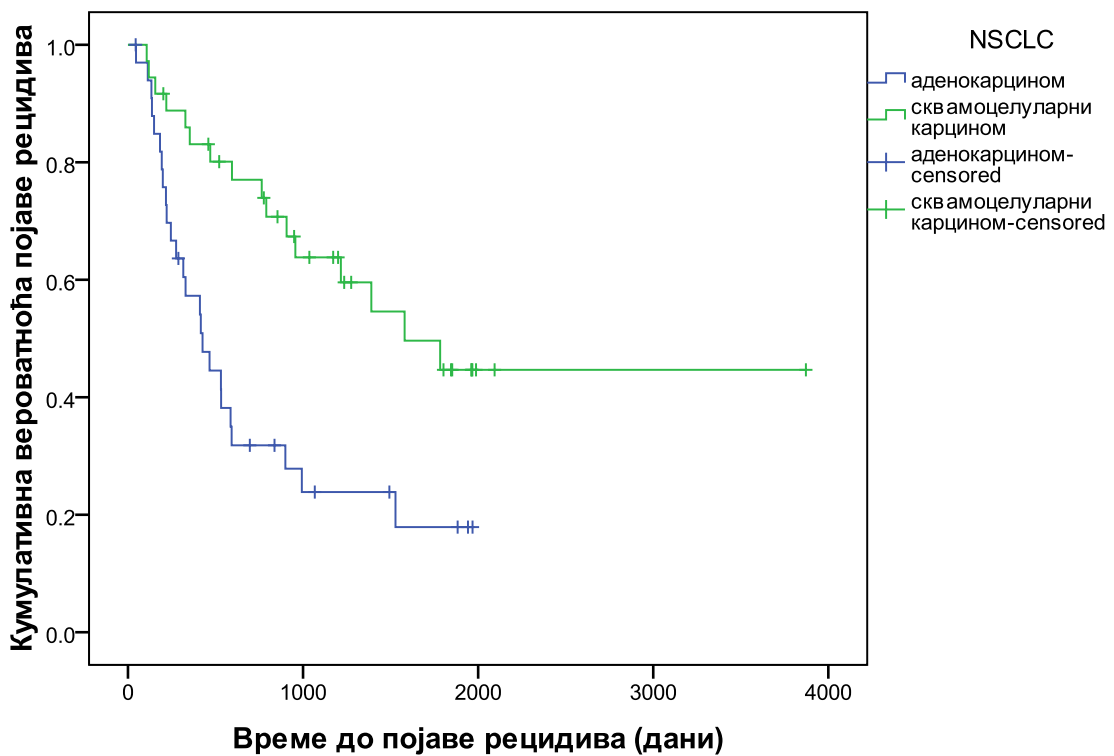
**Графикон 93.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на ресекциону површину



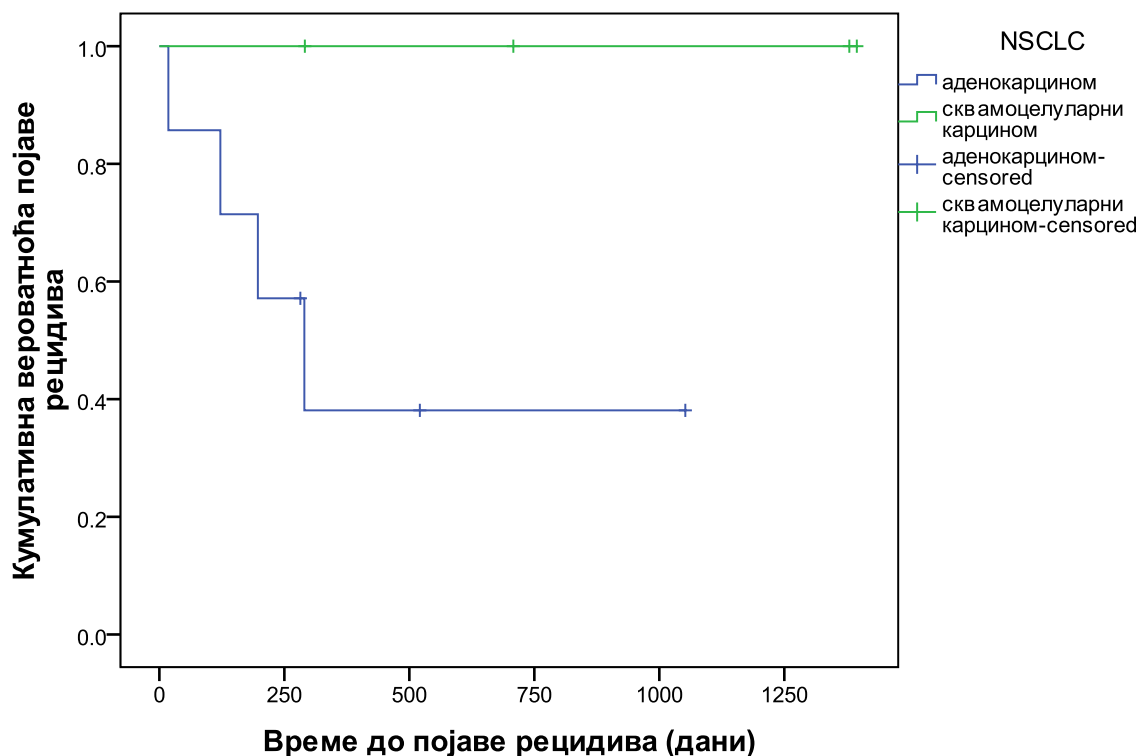
**Графикон 94.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на ресекциону површину



**Графикон 95.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на ресекциону површину (негативна ресекциона површина)



**Графикон 96.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на ресекциону површину (позитивна ресекциона површина)



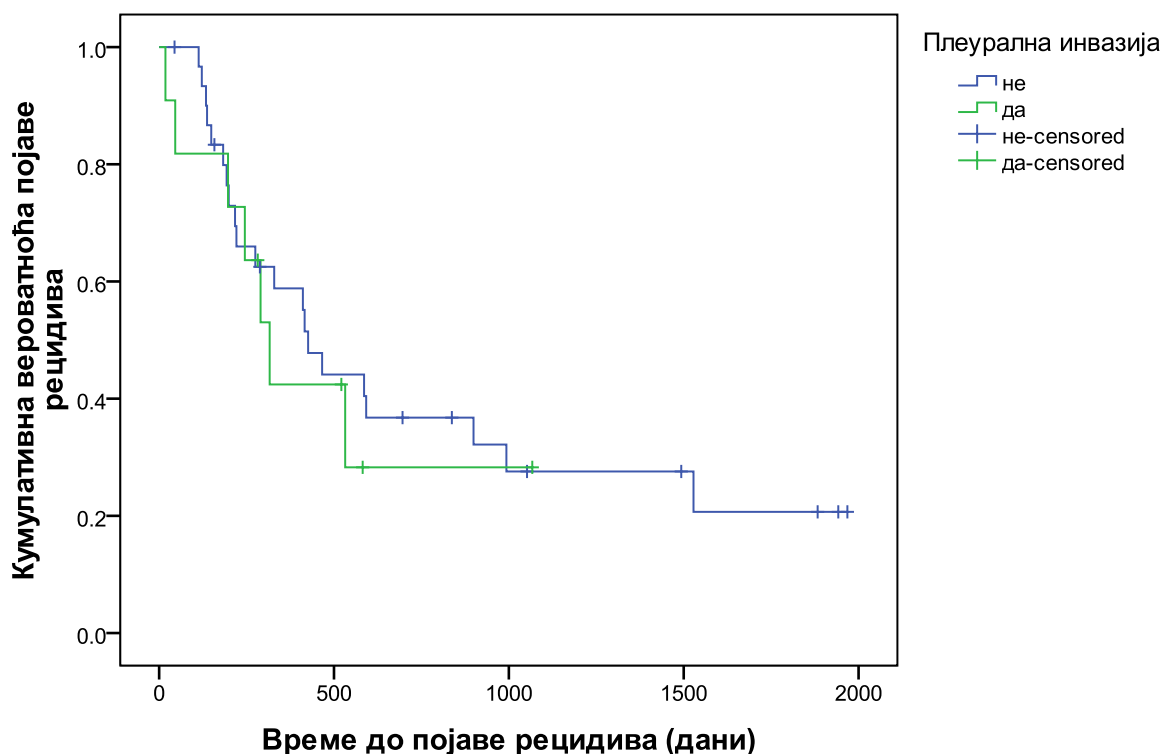
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на плеуралну инвазију за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на плеуралну инвазију како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,679$ ), тако и код сквамоцелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,672$ ) (табела 54, графикони 97 и 98). Међутим, значајна разлика је нађена код групе без плеуралне инвазије, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамоцелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,003$ ) (графикон 99), док таква разлика није показана у групи са плеуралном инвазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,128$ ) (графикон 100).

**Табела 54.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на плеуралну инвазију

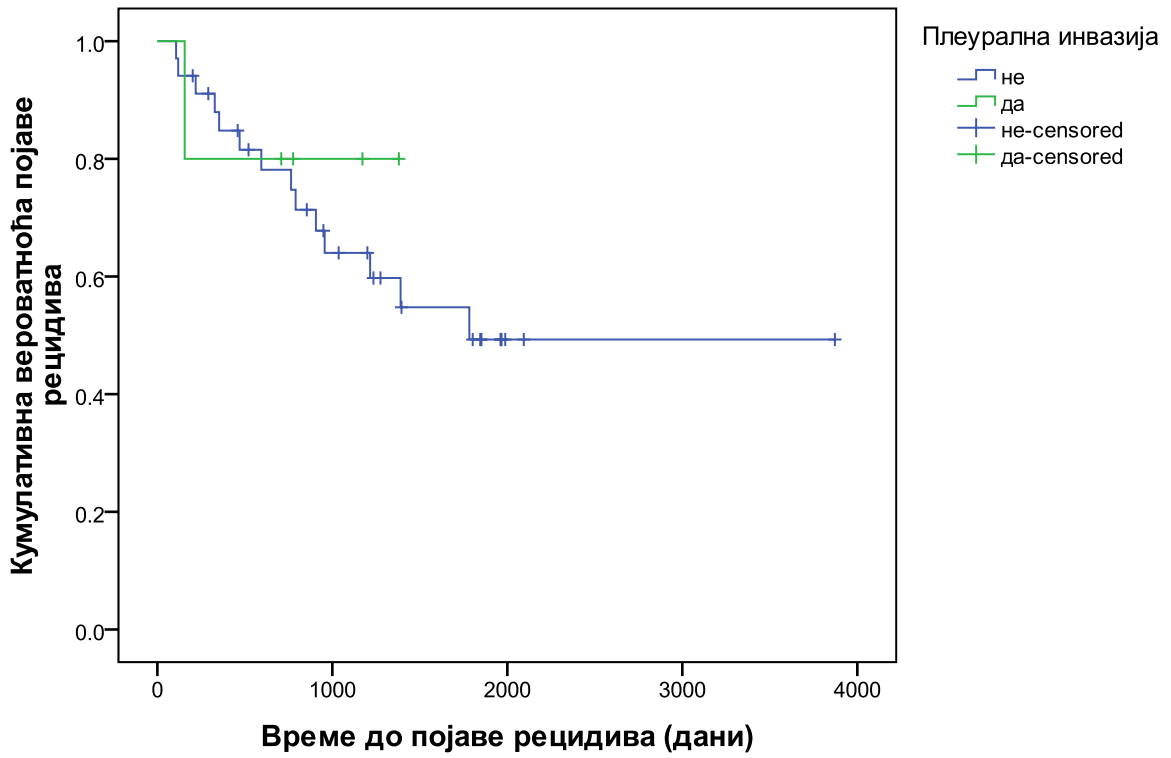
	Плеурална инвазија	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативна	31	21	10 (32,3)	784,4 (517,1 -1051,8)	p=0,679*
	Позитивна	11	7	4 (36,4)	487,3 (239,1 -735,5)	
Сквamoцелуларни карцином	Негативна	34	14	20 (58,5)	2318,6 (1723,2 -2914,0)	p=0,672*
	Позитивна	5	1	4 (80,0)	1135,2 (706,0 -1564,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

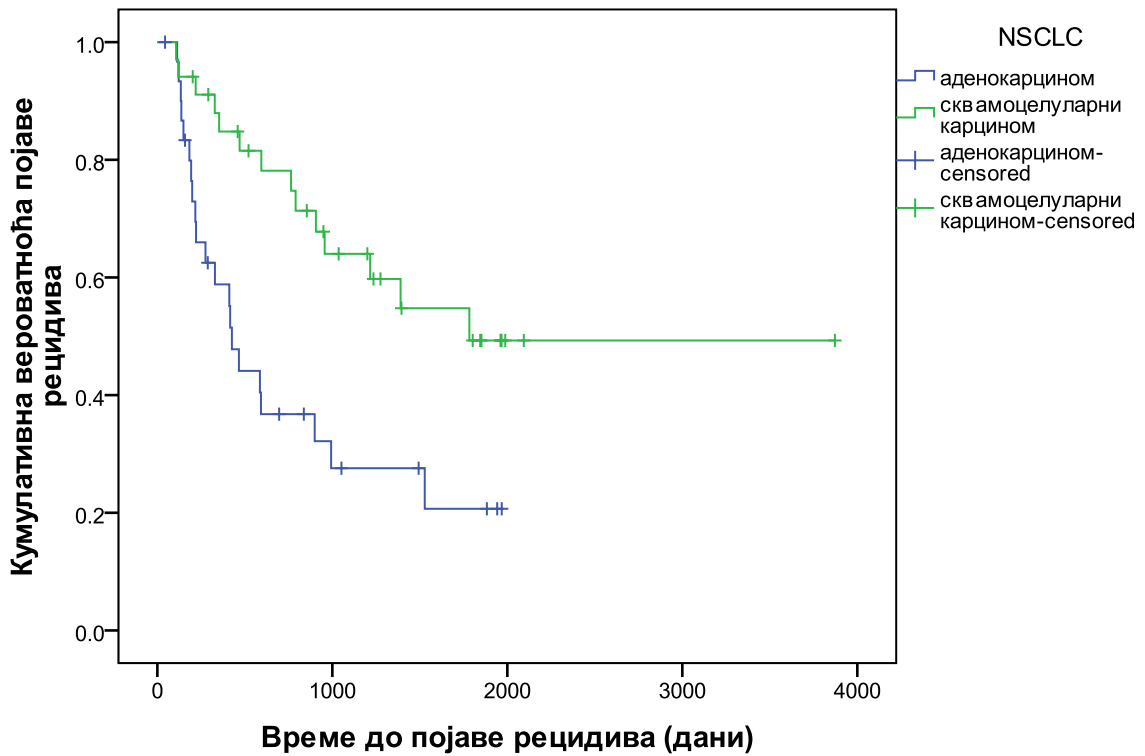
**Графикон 97.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на плеуралну инвазију



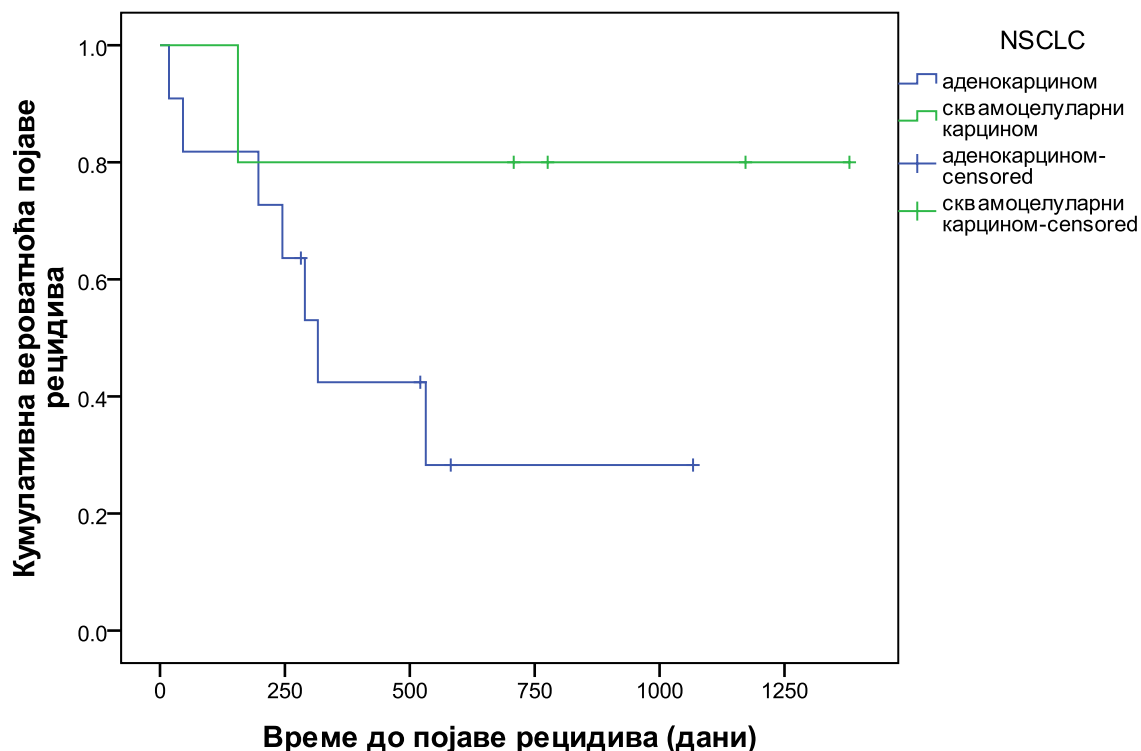
**Графикон 98.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на плеуралну инвазију



**Графикон 99.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на плеуралну инвазију (негативна плеурална инвазија)



**Графикон 100.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на плеуралну инвазију (позитивна плеурална инвазија)



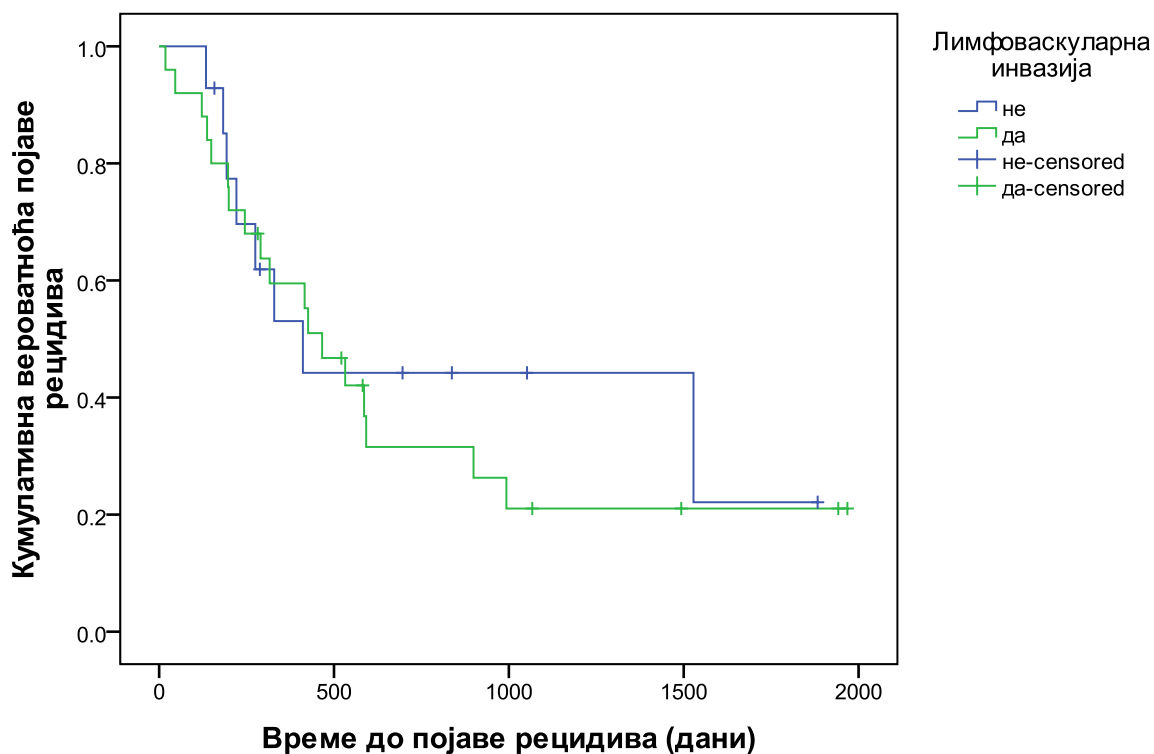
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на лимфоваскуларну инвазију за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на лимфоваскуларну инвазију како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,642$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,058$ ) (табела 55, графикони 101 и 102). Међутим, значајна разлика је нађена код групе без лимфоваскуларне инвазије, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,017$ ) (графикон 103), а слична разлика је показана и у групи са лимфоваскуларном инвазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,028$ ) (графикон 104).

**Табела 55.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на лимфоваскуларну инвазију

	Лимфоваскуларна инвазија	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	14	8	6 (42,9)	896,6 (477,2 -1316,0)	p=0,642*
	Да	25	18	7 (28,0)	726,2 (439,8 -1012,6)	
Сквamoцелуларни карцином	Не	14	3	11 (78,6)	3129,4 (2383,2 -3875,6)	p=0,058*
	Да	24	11	13 (54,2)	1200,6 (917,8 -1483,4)	

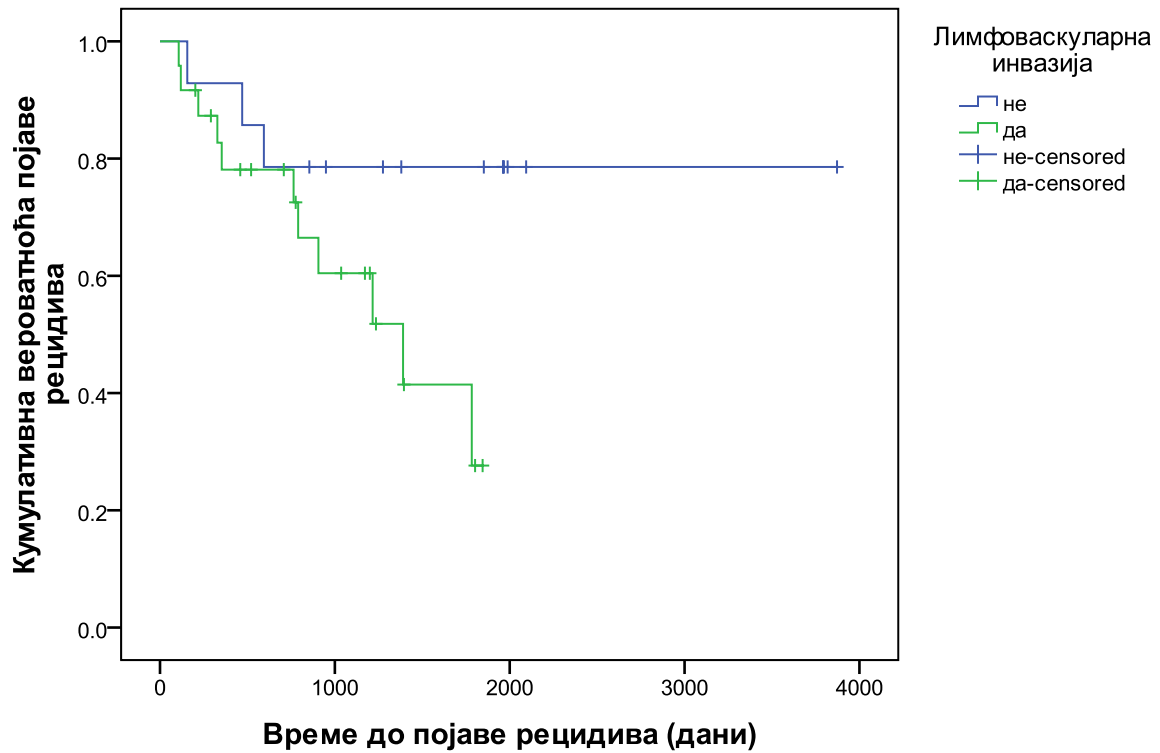
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

**Графикон 101.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на лимфоваскуларну инвазију

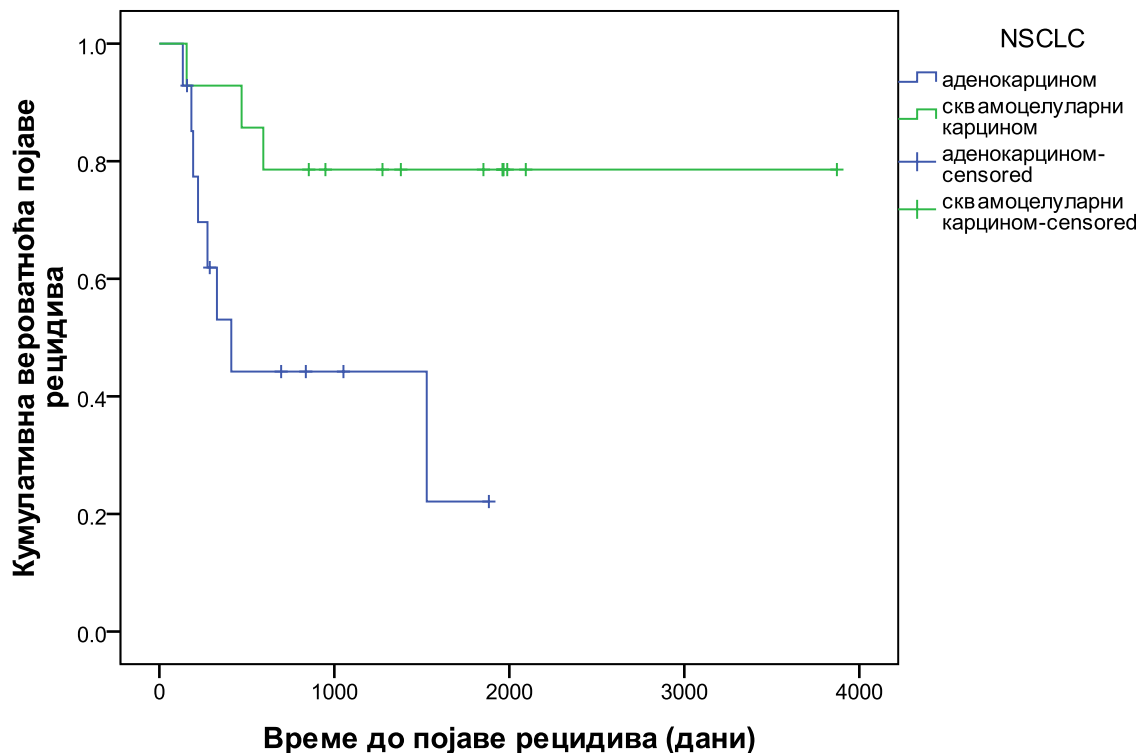




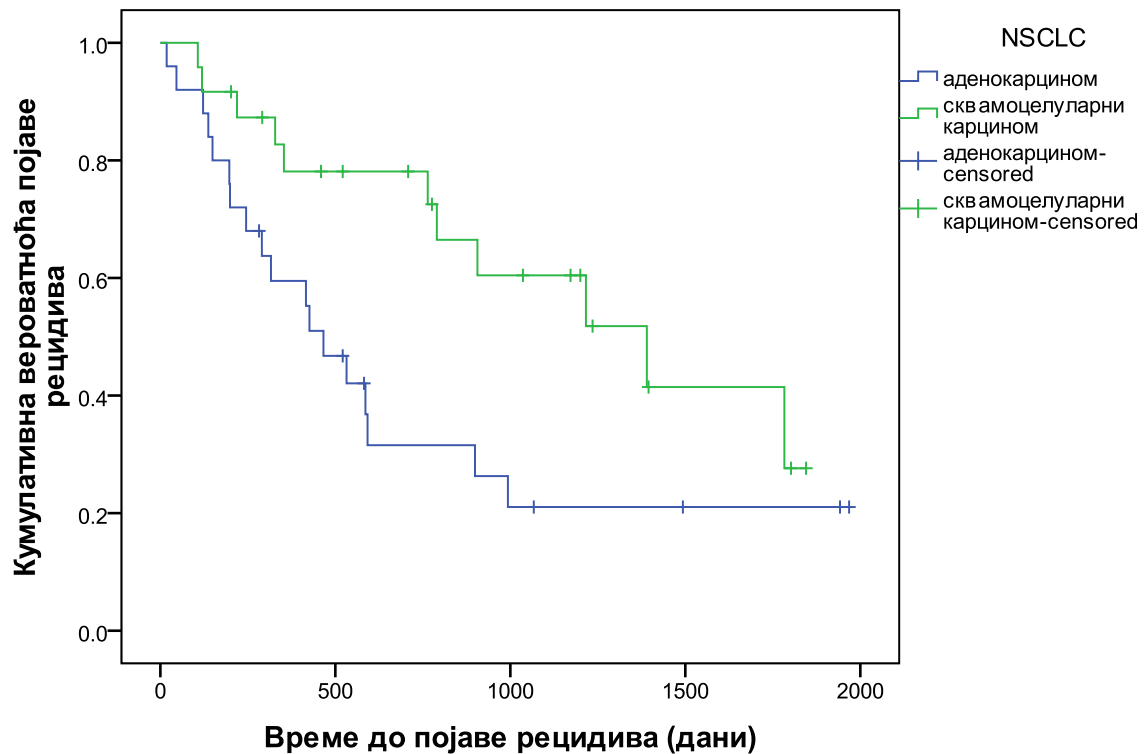
**Графикон 102.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на лимфоваскуларну инвазију



**Графикон 103.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на лимфоваскуларну инвазију (негативна лимфоваскуларна инвазија)



**Графикон 104.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на лимфоваскуларну инвазију (позитивна лимфоваскуларна инвазија)



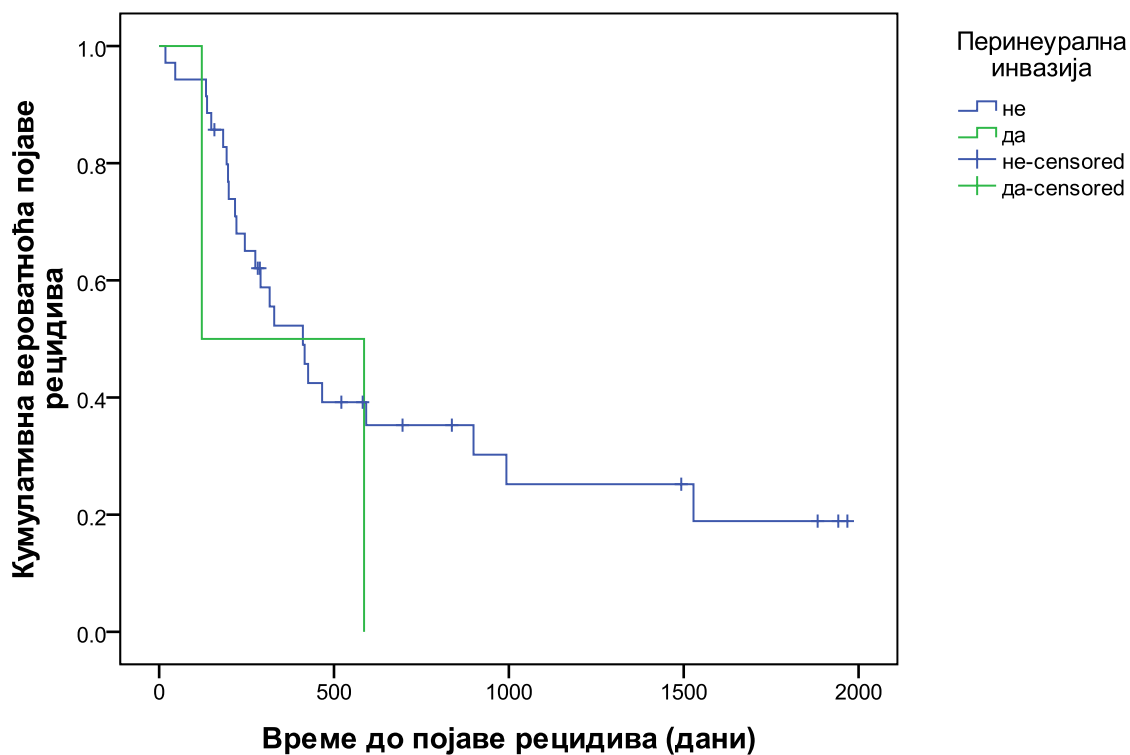
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на перинеуралну инвазију за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на перинеуралну инвазију како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,356$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,400$ ) (табела 56, графикони 105 и 106). Међутим, значајна разлика је нађена код групе без перинеуралне инвазије, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,002$ ) (графикон 107), а слична разлика је показана и у групи са перинеуралном инвазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,012$ ) (графикон 108).

**Табела 56.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на перинеуралну инвазију

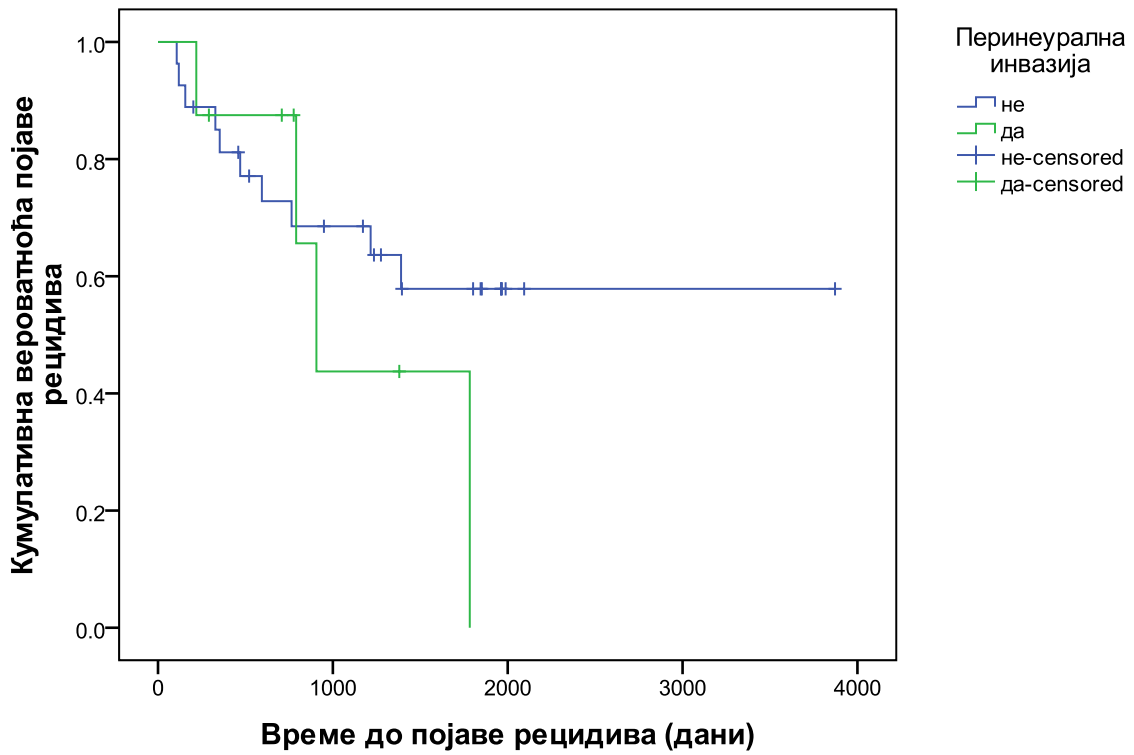
	Перинеурална инвазија	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	35	24	11 (31,4)	738,5 (485,0 -992,0)	p=0,356*
	Да	2	2	-	354,0 (0,0 -808,7)	
Сквamoцелуларни карцином	Не	27	10	17 (63,0)	2497,7 (1834,5 -3160,8)	p=0,400*
	Да	8	4	4 (50,0)	1178,4 (630,6 -1726,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

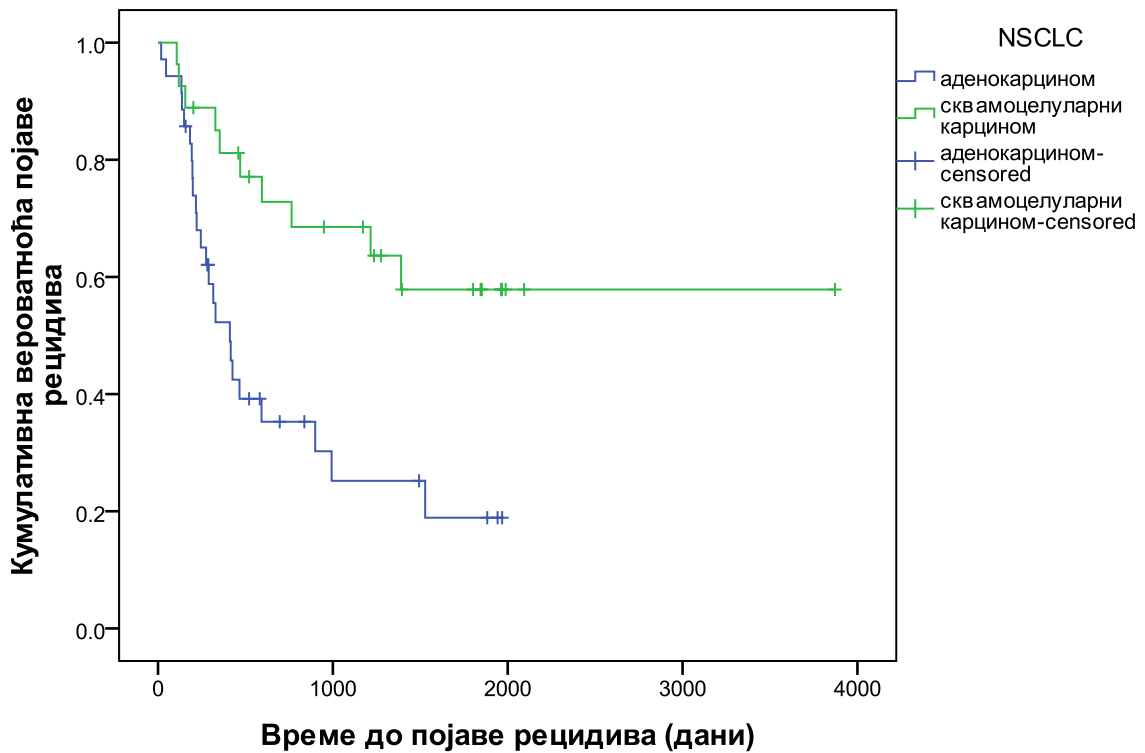
**Графикон 105.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на перинеуралну инвазију



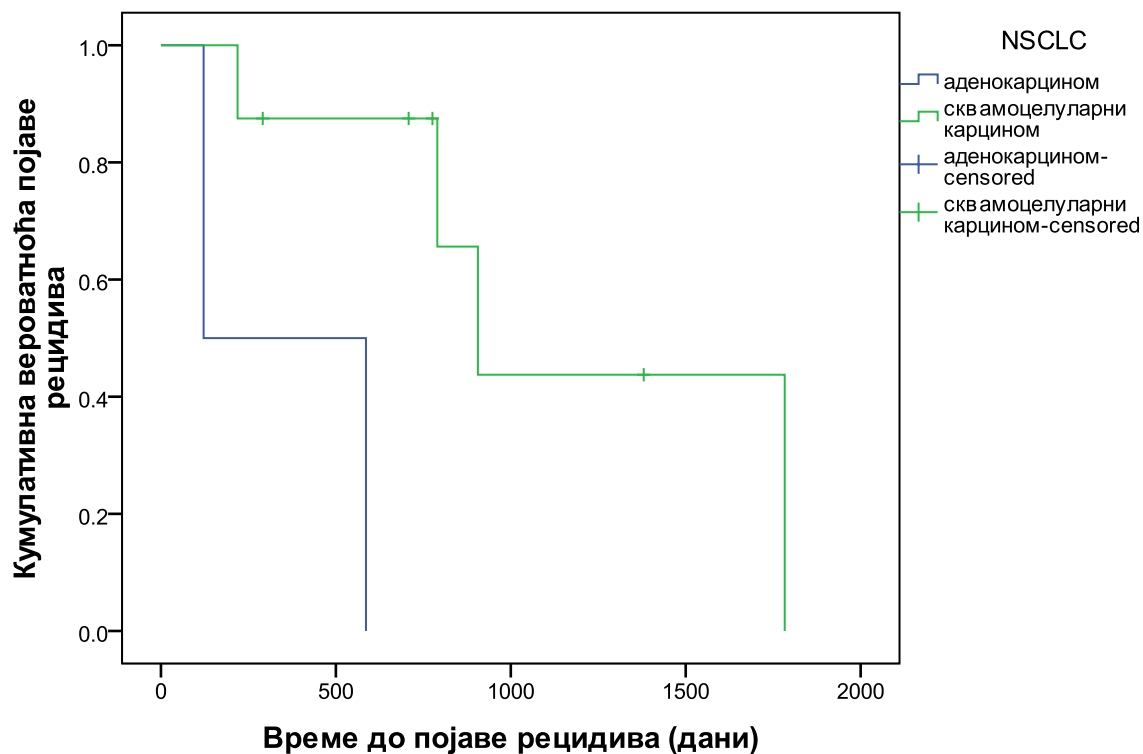
**Графикон 106.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на перинеуралну инвазију



**Графикон 107.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на перинеуралну инвазију (негативна перинеурална инвазија)



**Графикон 108.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на перинеуралну инвазију (позитивна перинеурална инвазија)



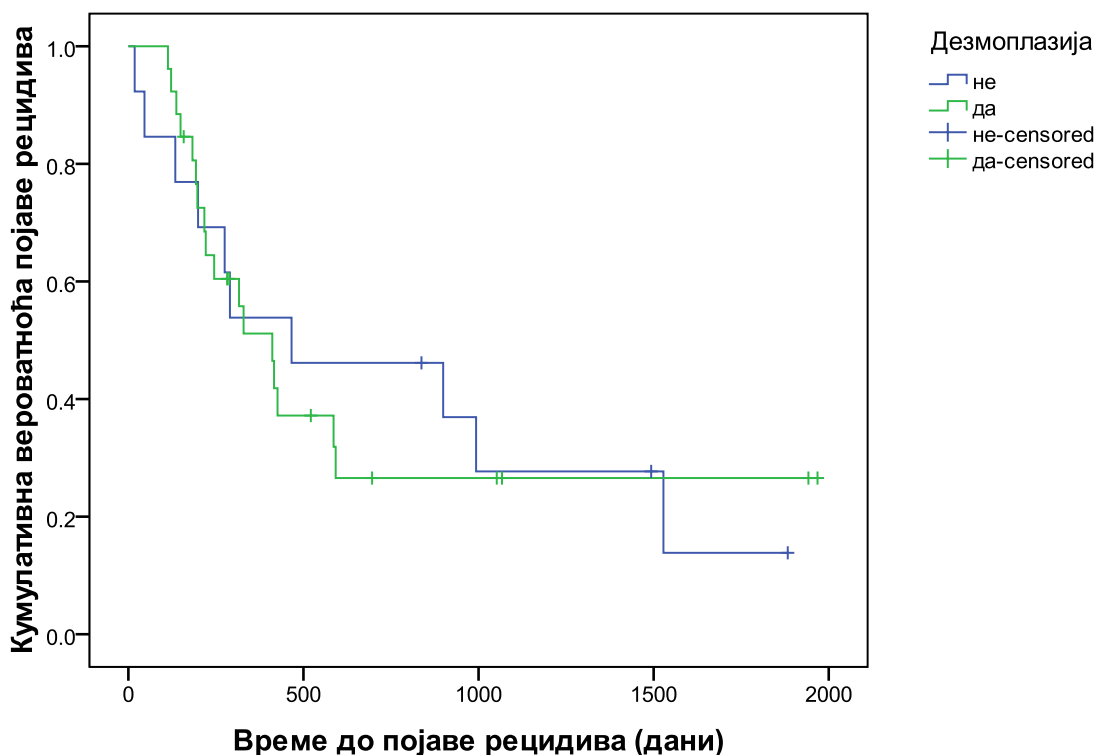
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на дезмоплазију за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на дезмоплазију како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,918$ ), тако и код сквамoцелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,497$ ) (табела 57, графикони 109 и 110). Међутим, значајна разлика је нађена код групе без дезмоплазије, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,018$ ) (графикон 111), а слична разлика је показана и у групи са дезмоплазијом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,010$ ) (графикон 112).

**Табела 57.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на дезмоплазију

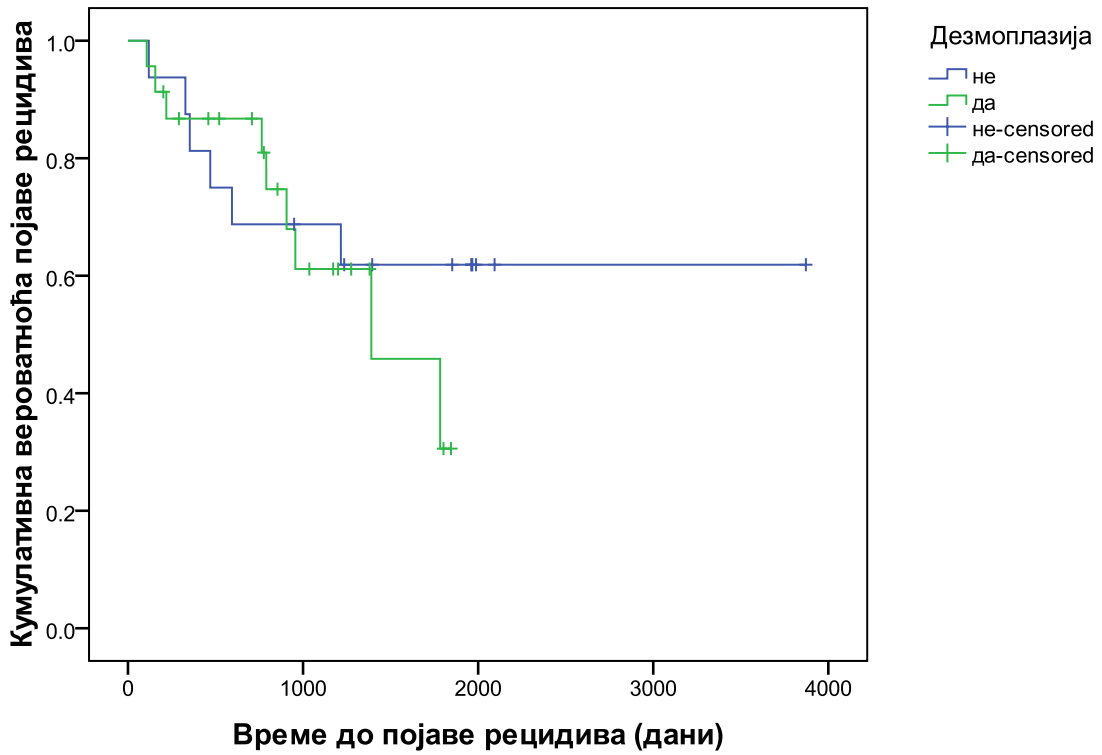
	Дезмоплазија	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Не	13	10	3 (23,1)	756,8 (387,9 -1125,7)	p=0,918*
	Да	26	17	9 (34,6)	744,3 (431,2 -1057,5)	
Сквamoцелуларни карцином	Не	16	6	10 (62,5)	2595,9 (1785,6 -3406,2)	p=0,497*
	Да	23	9	14 (60,9)	1290,3 (1009,1 -1571,6)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

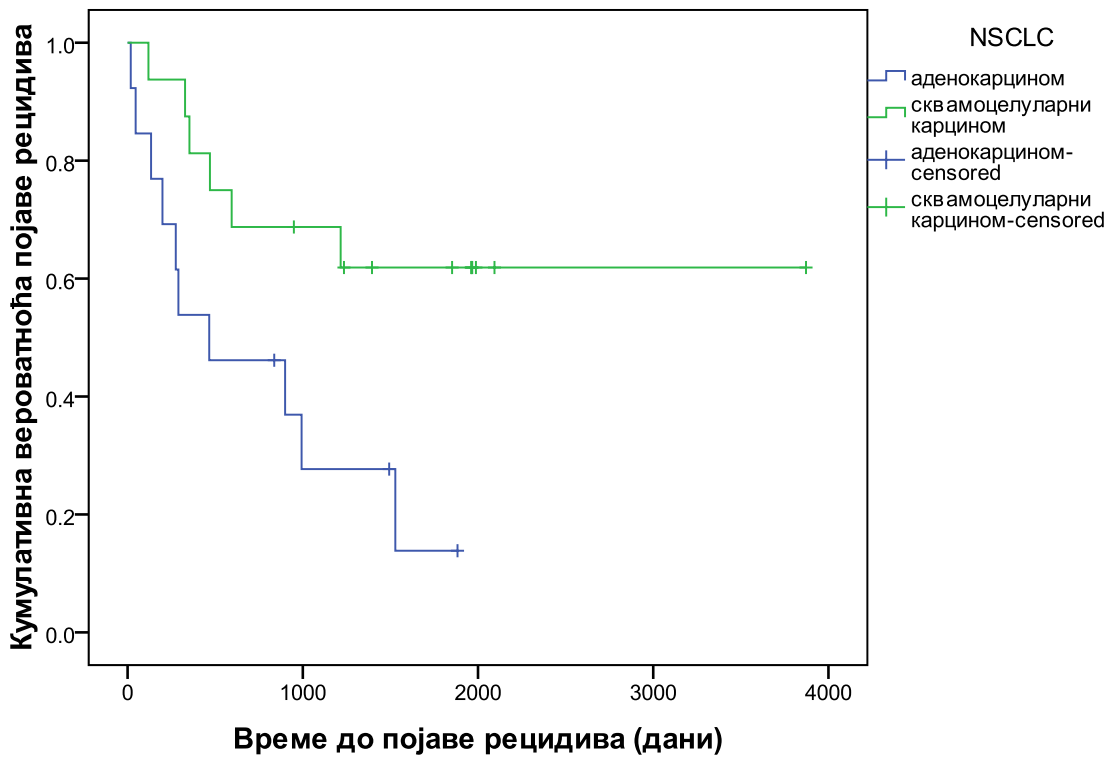
**Графикон 109.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на дезмоплазију



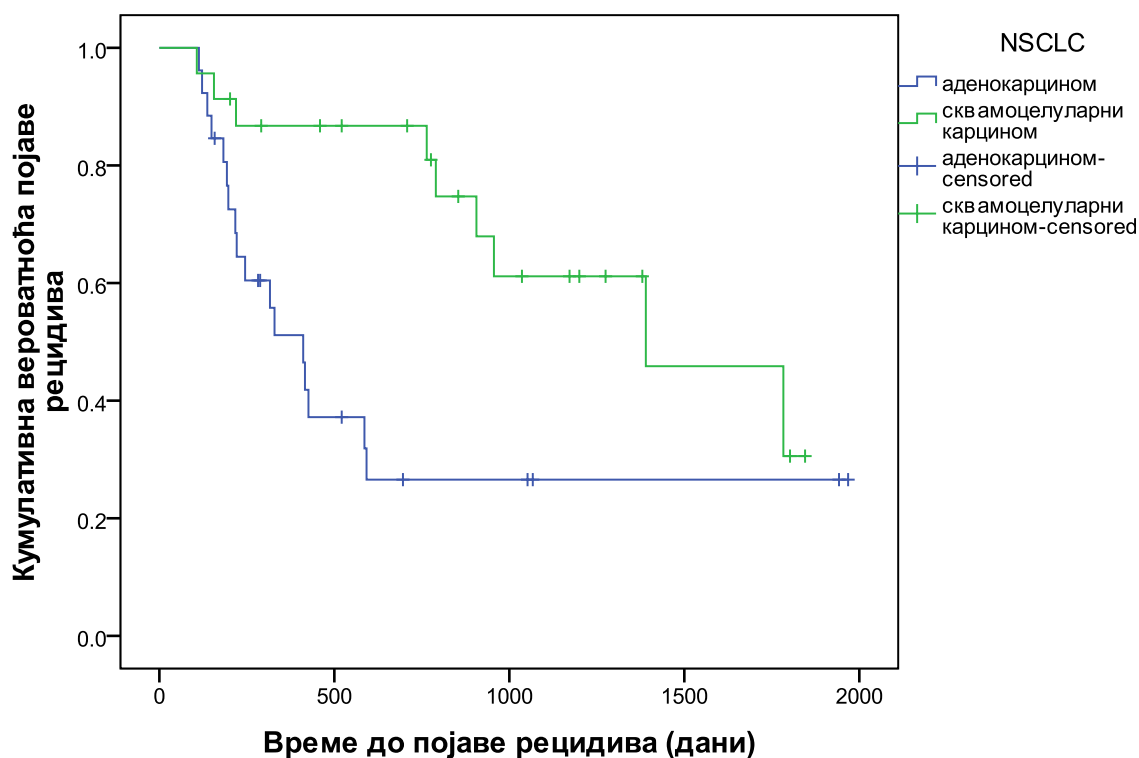
**Графикон 110.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на дезмоплазију



**Графикон 111.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на дезмоплазију (негативна дезмоплазија)



**Графикон 112.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на дезмоплазију (позитивна дезмоплазија)



Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на нуклеарни градус за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на нуклеарни градус како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,804$ ), тако и код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,424$ ) (табела 58, графикони 113 и 114). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са нуклеарним градусом 2, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p<0,001$ ) (графикон 116), а ова разлика није показана у групама са првим и трећим градусом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,353$ ;  $p=0,312$ ) (графикони 115 и 117).

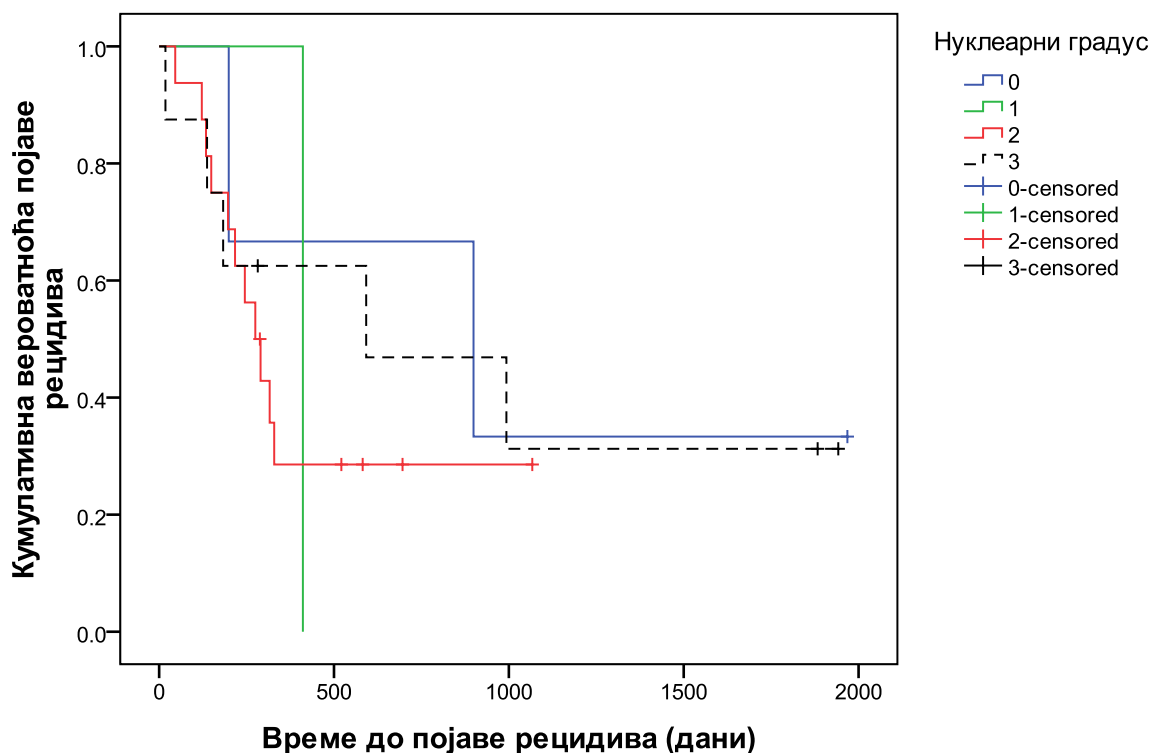


**Табела 58.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на нуклеарни градус

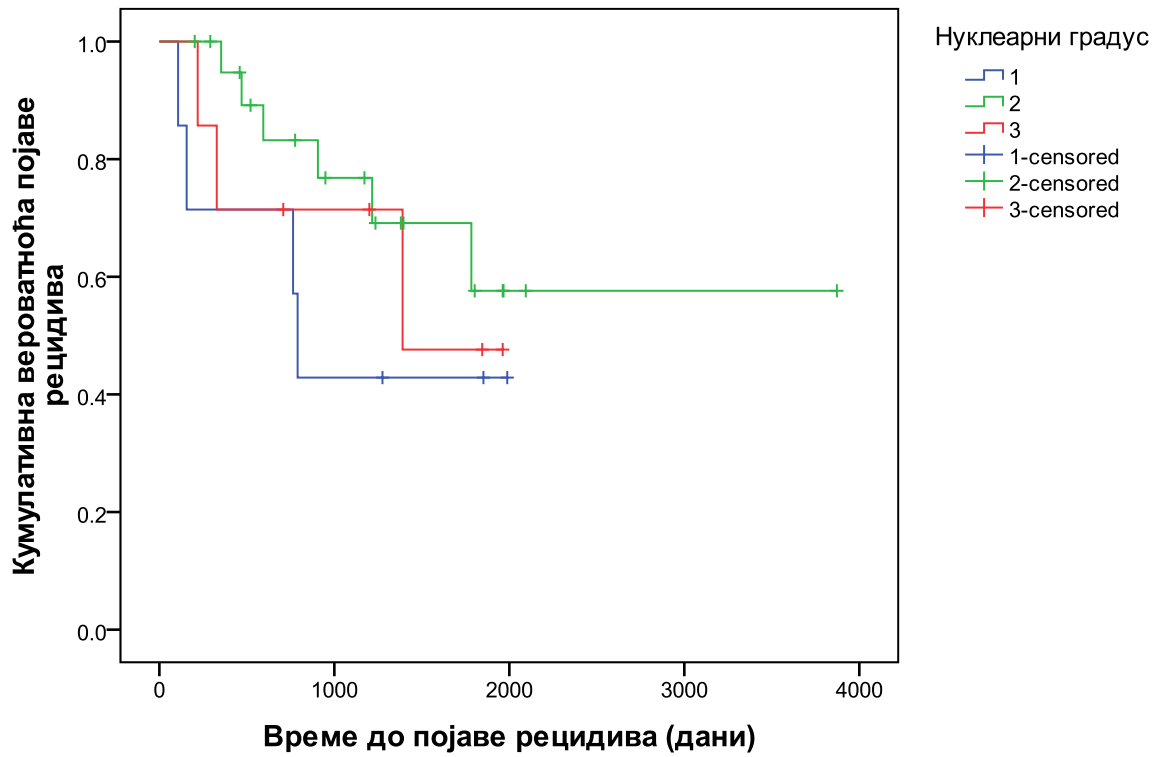
	Нуклеарни градус	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0.степен	3	2	1 (33,3)	1022,0 (198,8 -1845,1)	p=0,804*
	1.степен	1	1	-	411,0 (411,0 -411,0)	
	2.степен	16	11	5 (31,3)	458,2 (260,0 -656,4)	
	3.степен	8	5	3 (37,5)	896,8 (340,5 -1453,1)	
Сквamoцелуларни карцином	0.степен	-	-	-	-	p=0,424*
	1.степен	7	4	3 (42,9)	1111,6 (520,8 -1702,3)	
	2.степен	21	6	15 (71,4)	2667,7 (1902,3 -3433,2)	
	3.степен	7	3	4 (57,1)	1343,4 (796,3 -1890,4)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

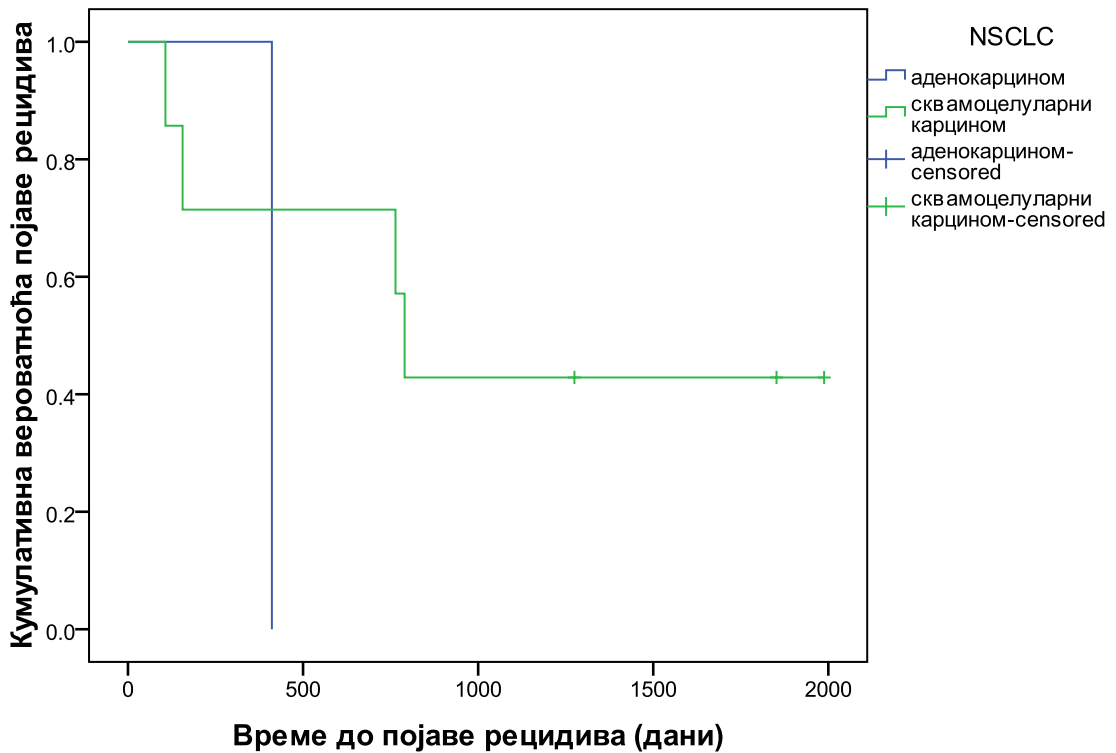
**Графикон 113.** Kaplan-Meier анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на нуклеарни градус



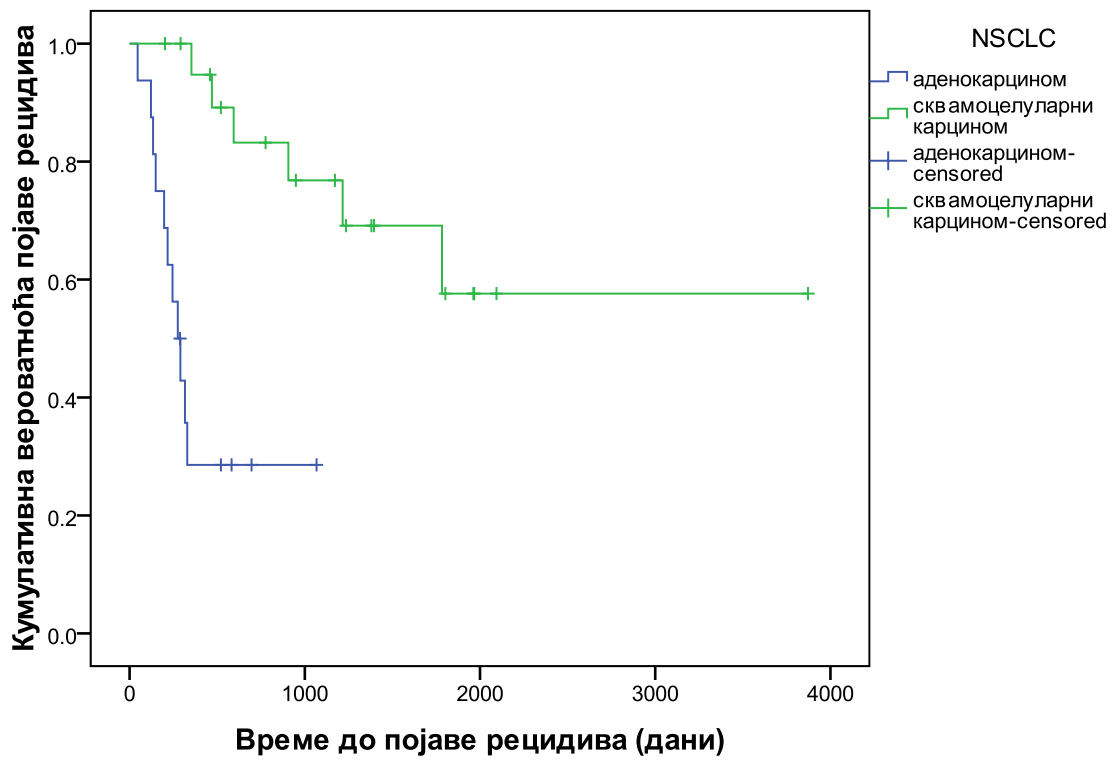
**Графикон 114.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на нуклеарни градус



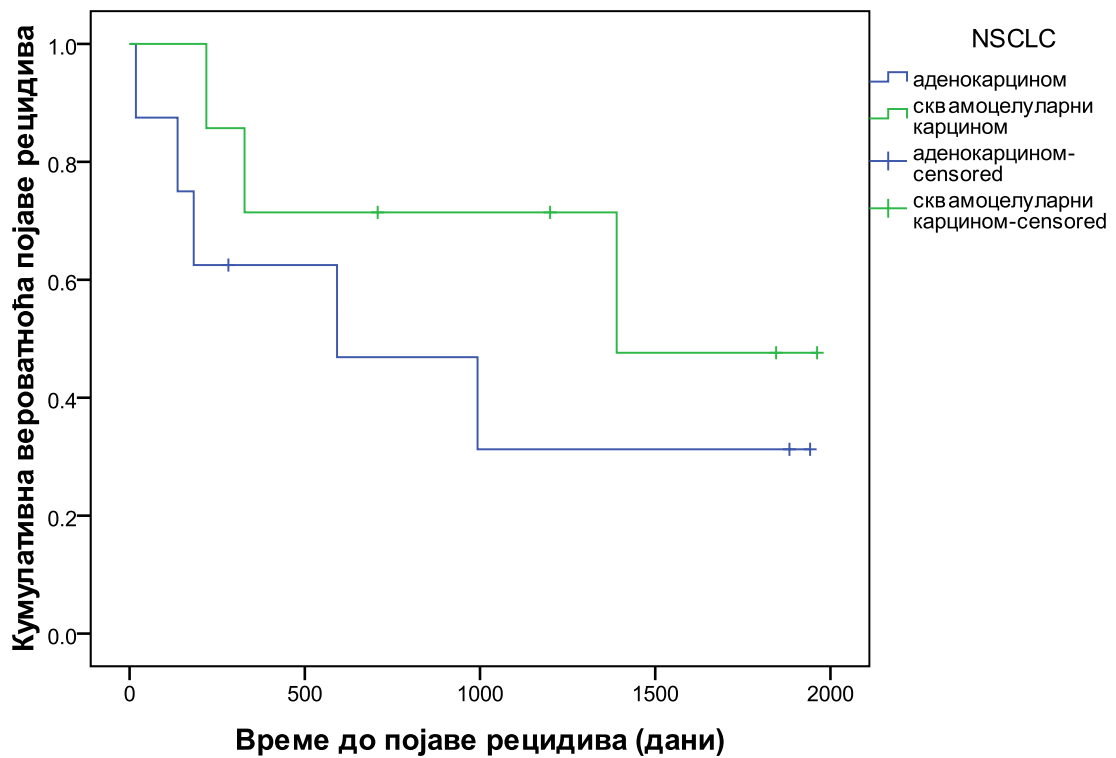
**Графикон 115.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (1. степен)



**Графикон 116.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (2. степен)



**Графикон 117.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на нуклеарни градус (3. степен)



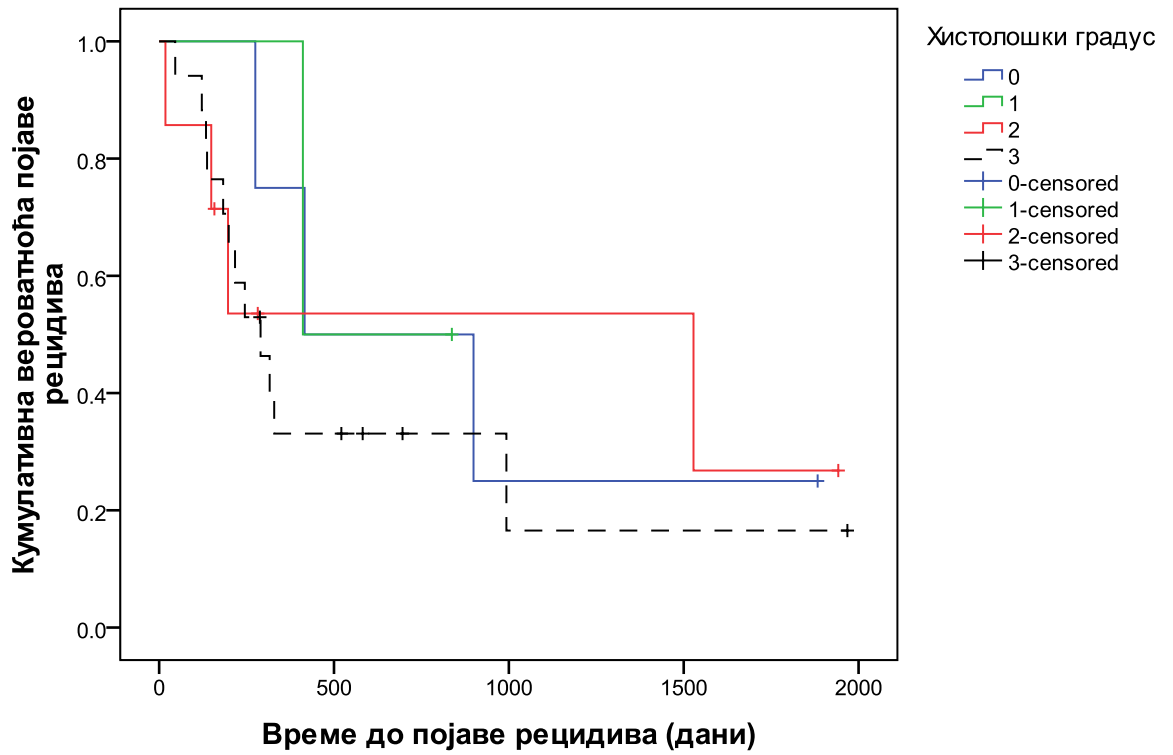
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на хистолошки градус за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на хистолошки градус код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,795$ ). С друге стране, код сквамозелуларног карцинома је показан значајна разлика, тако да трећи градус има најкраће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,035$ ) (табела 59, графикони 118 и 119). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са хистолошким градусом 2, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,039$ ) (графикон 120), а ова разлика није показана у групама са првим и трећим градусом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,157$ ;  $p=0,619$ ) (графикон 121).

**Табела 59.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на хистолошки градус

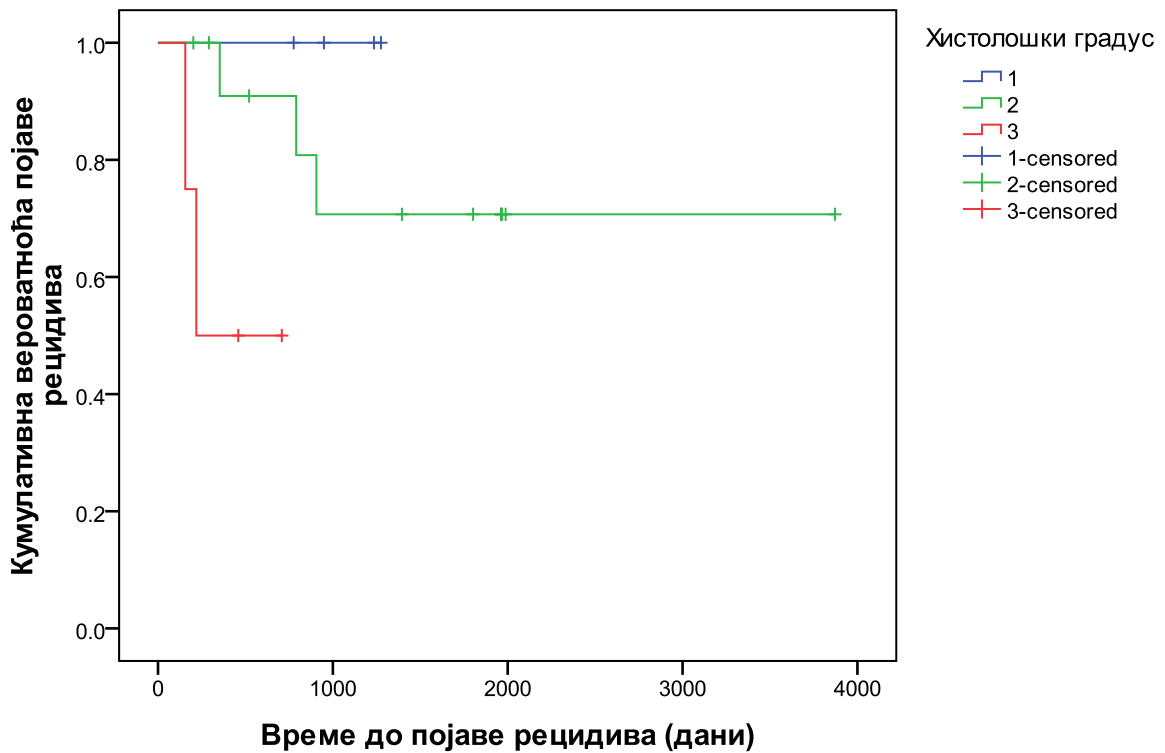
	Хистолошки градус	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	0.степен	4	3	1 (25,0)	868,2 (250,9 -1485,6)	$p=0,797^*$
	1.степен	2	1	1 (50,0)	624,0 (328,8 -919,2)	
	2.степен	7	4	3 (42,9)	988,5 (339,3 -1637,7)	
	3.степен	17	12	5 (29,4)	627,2 (256,8 -998,0)	
Сквамоцелуларни карцином	0.степен	-	-	-	-	$p=0,035^*$
	1.степен	4	-	4 (100,0)	Не може да се уради, сви пацијенти са 1. степеном су censored	
	2.степен	13	3	10 (76,9)		
	3.степен	4	2	2 (50,0)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

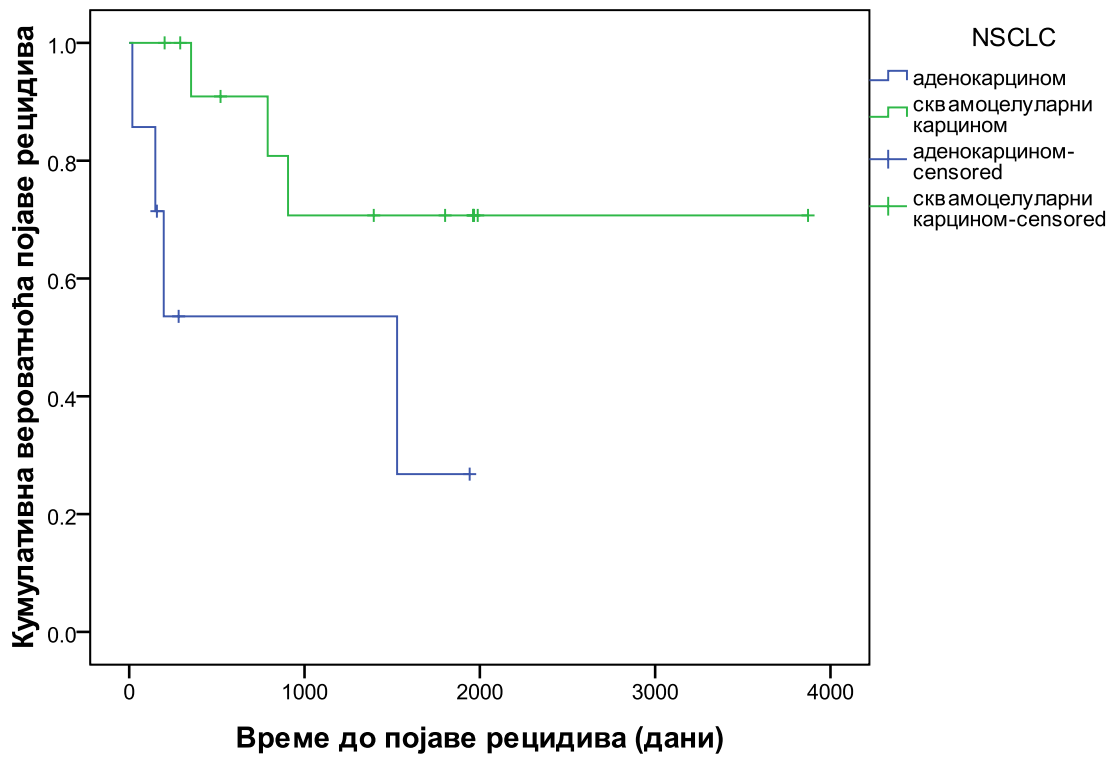
**Графикон 118.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на хистолошки градус



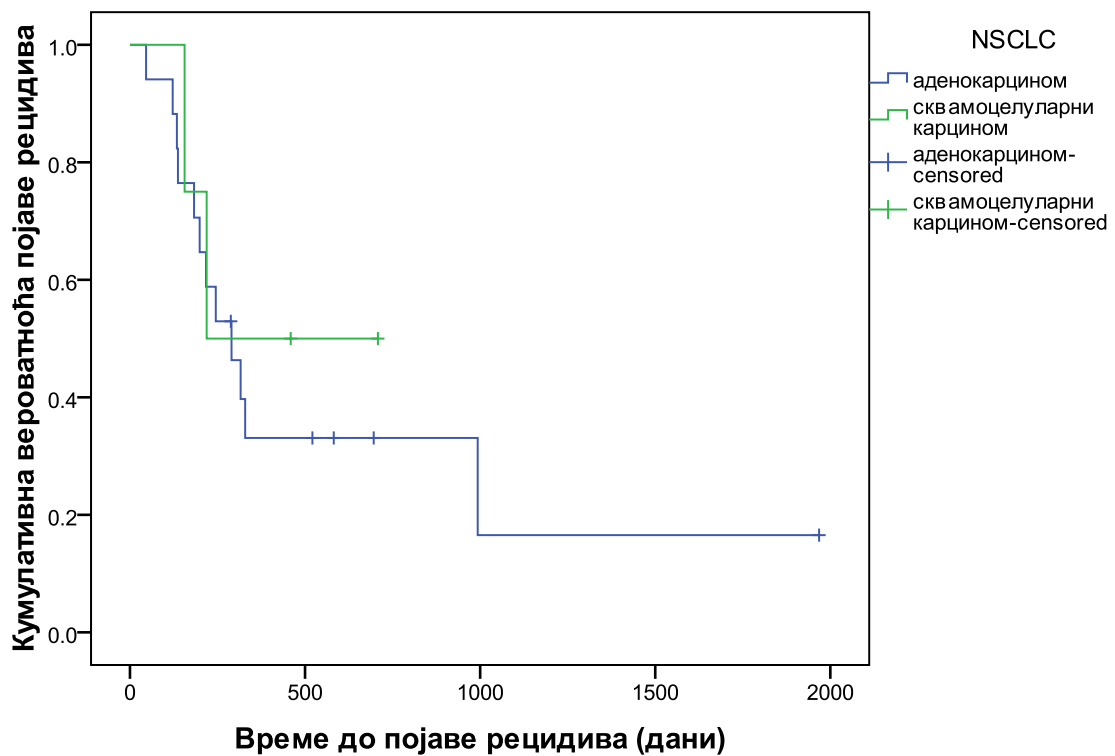
**Графикон 119.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на хистолошки градус



**Графикон 120.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на хистолошки градус (2. степен)



**Графикон 121.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са NSCLC у односу на хистолошки градус (3. степен)



#### 4.11.Анализа имунохистохемијски налаза код пацијената са NSCLC

Анализа имунохистомемијских налаза урађена је на исечцима туморског ткива 40 пацијената са NSCLC. Између аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома нема значајних разлика у дистрибуцији имунохистохемијских, односно туморских маркера (табела 60). Најчешће је регистрована имунохистохемијска позитивност на VCL-2, CD-31, p-63, MMP-9 и MMP-2, док је на HER-2 и MMP-14 позитивност била ретка. На сликама 15-28 дат је приказ поменутих испитиваних туморских маркера, односно имунохистохемијских налаза на електронској микроскопији исечака туморског ткива претходно припремљених, обрађених и обележених одређеним специфичним маркерима.

Код VCL-2 маркера од 23 пацијената са аденокарциномом 10 пацијената је имало позитивност до 30%, а 13 између 30 и 60%, односно 11 од 16 са сквамозелуларним карциномом је имало позитивност до 30%, а 5 пацијената између 30 и 60%.

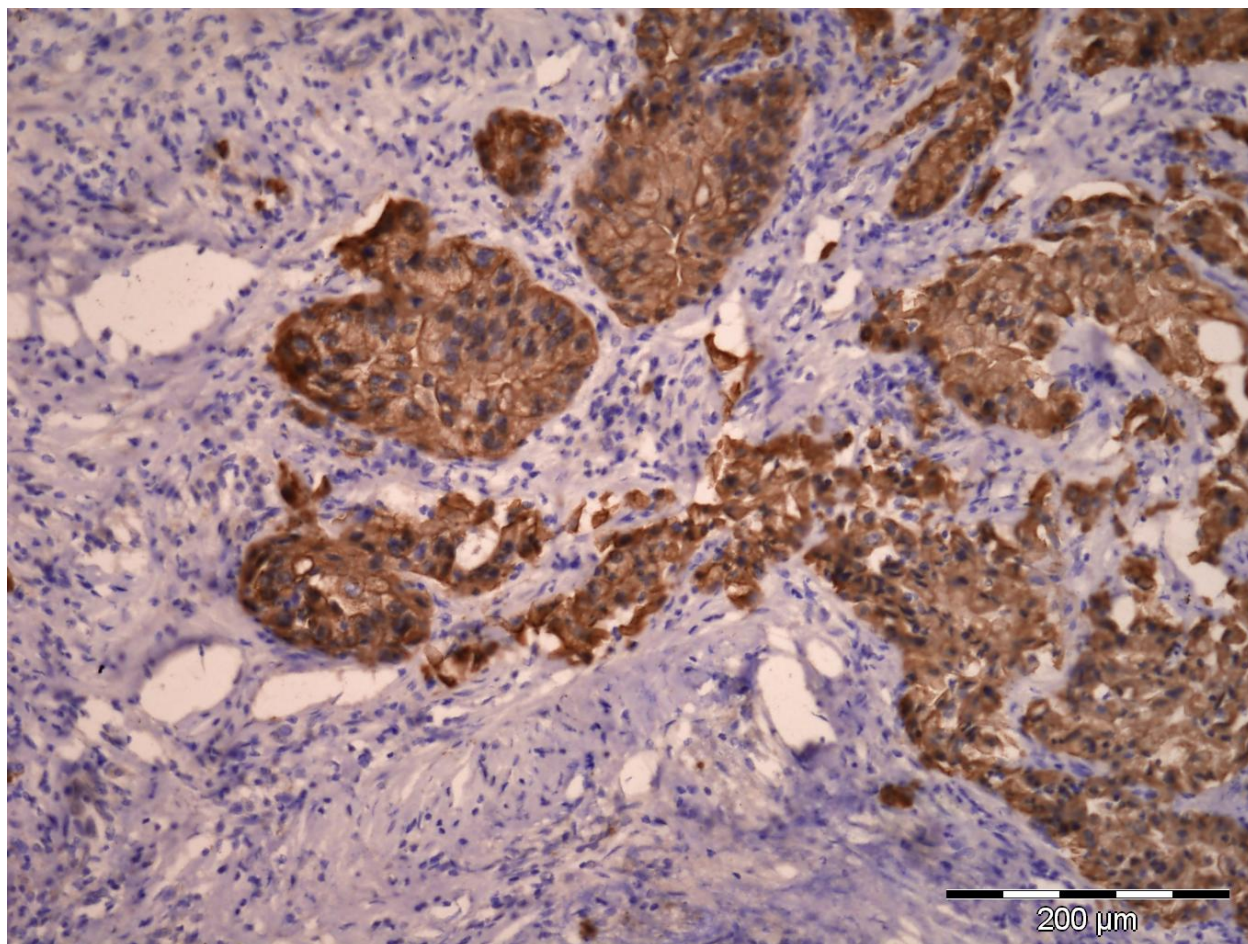
Код CD-31 маркера од 21 пацијената са аденокарциномом 8 пацијената је имало позитивност до 30%, а 12 између 30 и 60%, а један је имао позитивност већу од 60%, док је 13 од 14 са сквамозелуларним карциномом имало позитивност до 30%, а 1 пацијент између 30 и 60%.

Код p-63 маркера од 22 пацијената са аденокарциномом 10 пацијената је имало позитивност до 30%, а 11 између 30 и 60%, а један је имао позитивност већу од 60%, док је 11 од 16 са сквамозелуларним карциномом имало позитивност до 30%, а 5 пацијената између 30 и 60%.

Код MMP-9 маркера од 20 пацијената са аденокарциномом 12 пацијената је имало позитивност до 30%, а 7 између 30 и 60%, а један је имао позитивност већу од 60%, док је 12 од 13 са сквамозелуларним карциномом имало позитивност до 30%, а 1 пацијент између 30 и 60%.

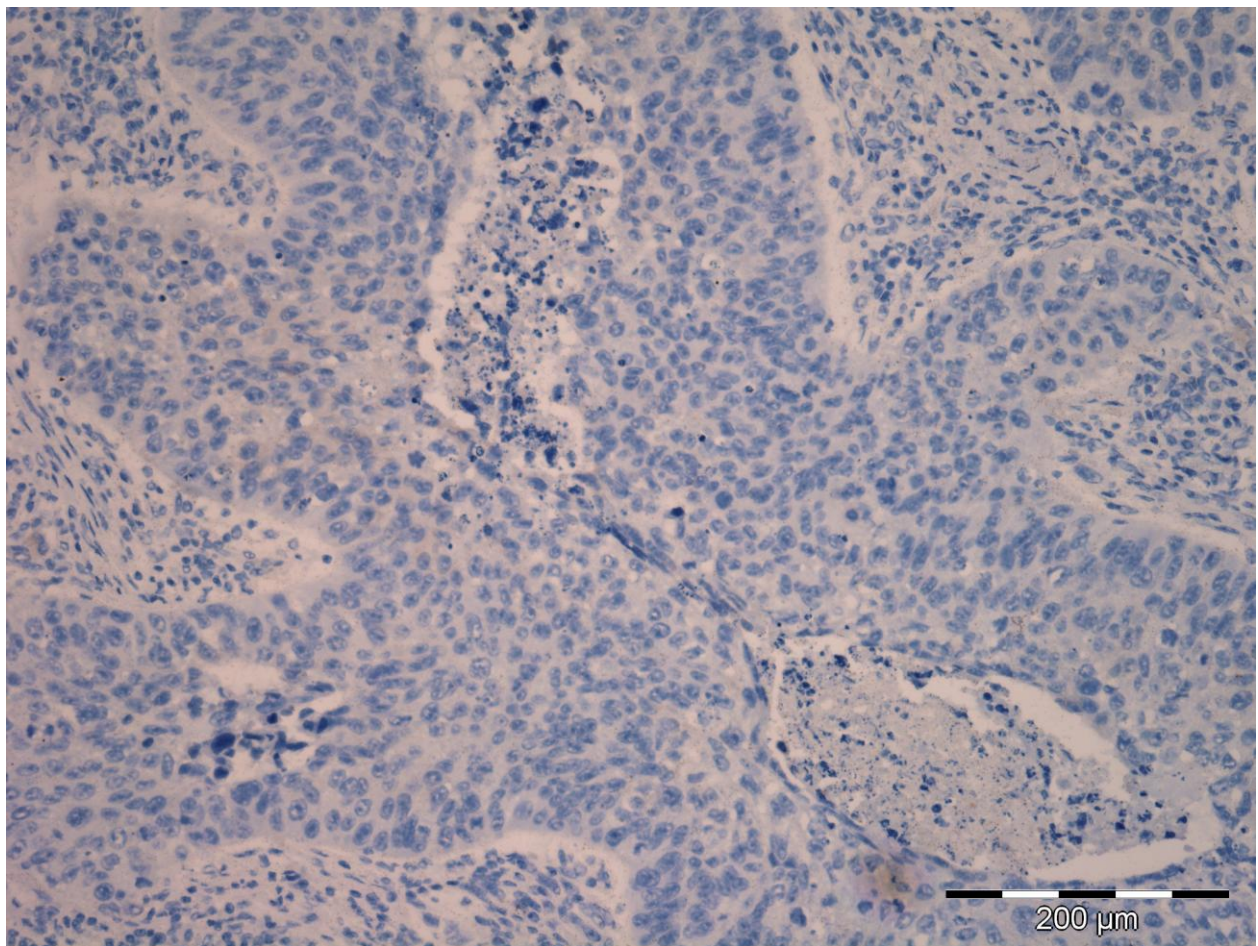
Код HER-2, MMP-2 и MMP-14 маркера сви позитивни пацијенти су имали степен позитивности до 30%.

**Слика 15.** Изразита позитивност маркера HER-2 код аденокарцинома, увељичање 350x

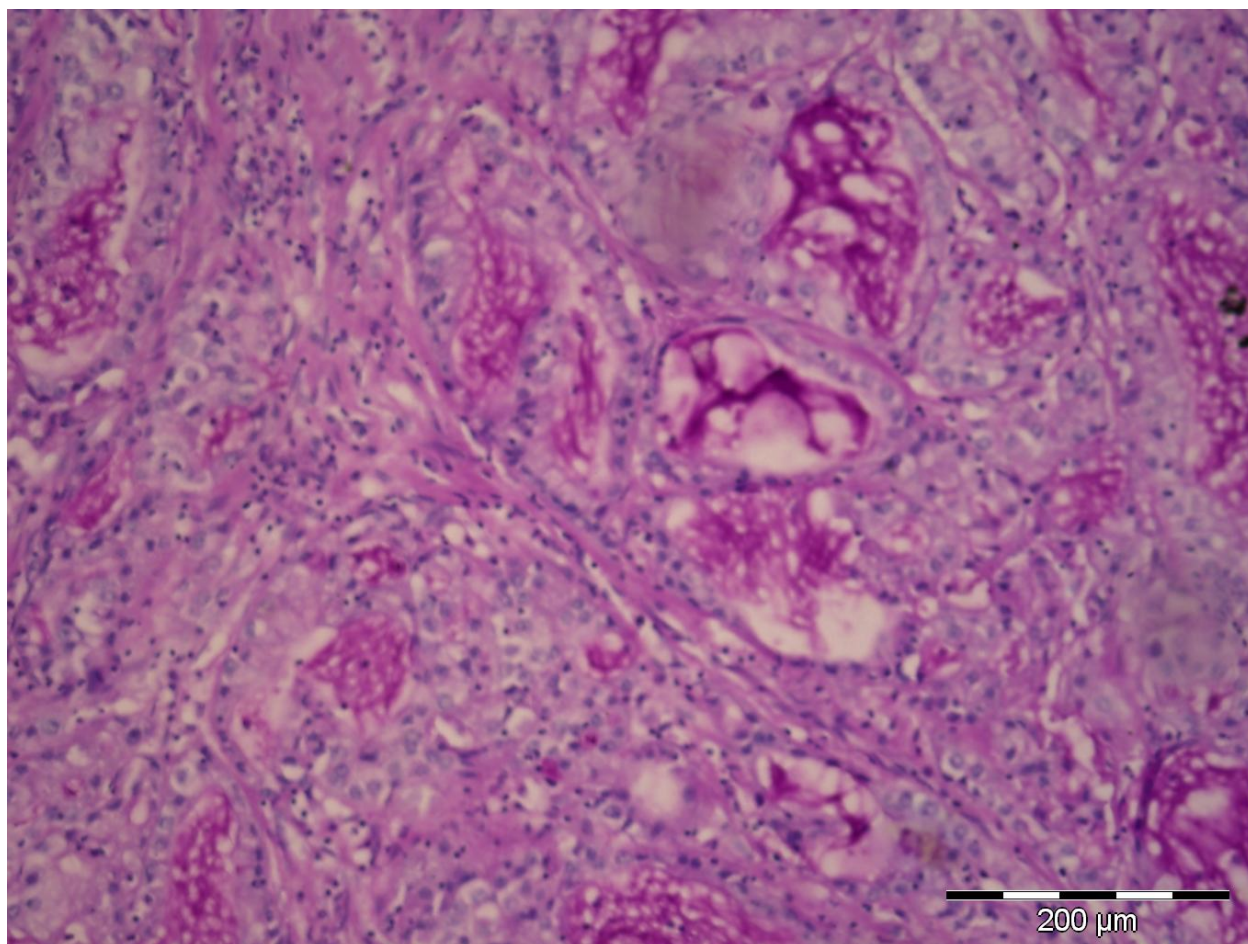




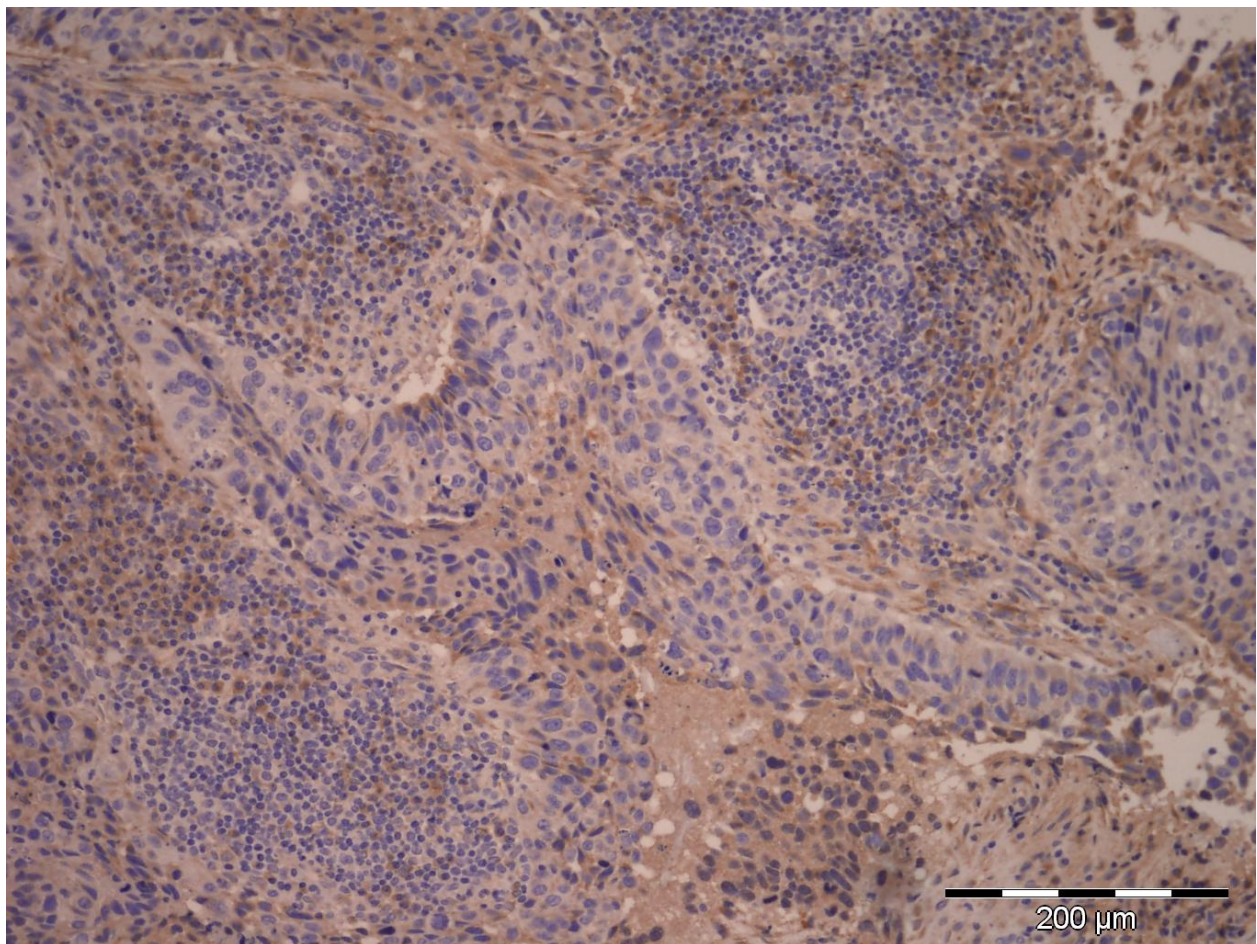
**Слика 16.** Негативна експресија HER-2 маркера код сквамозелуларног карцинома, увељичање 350х



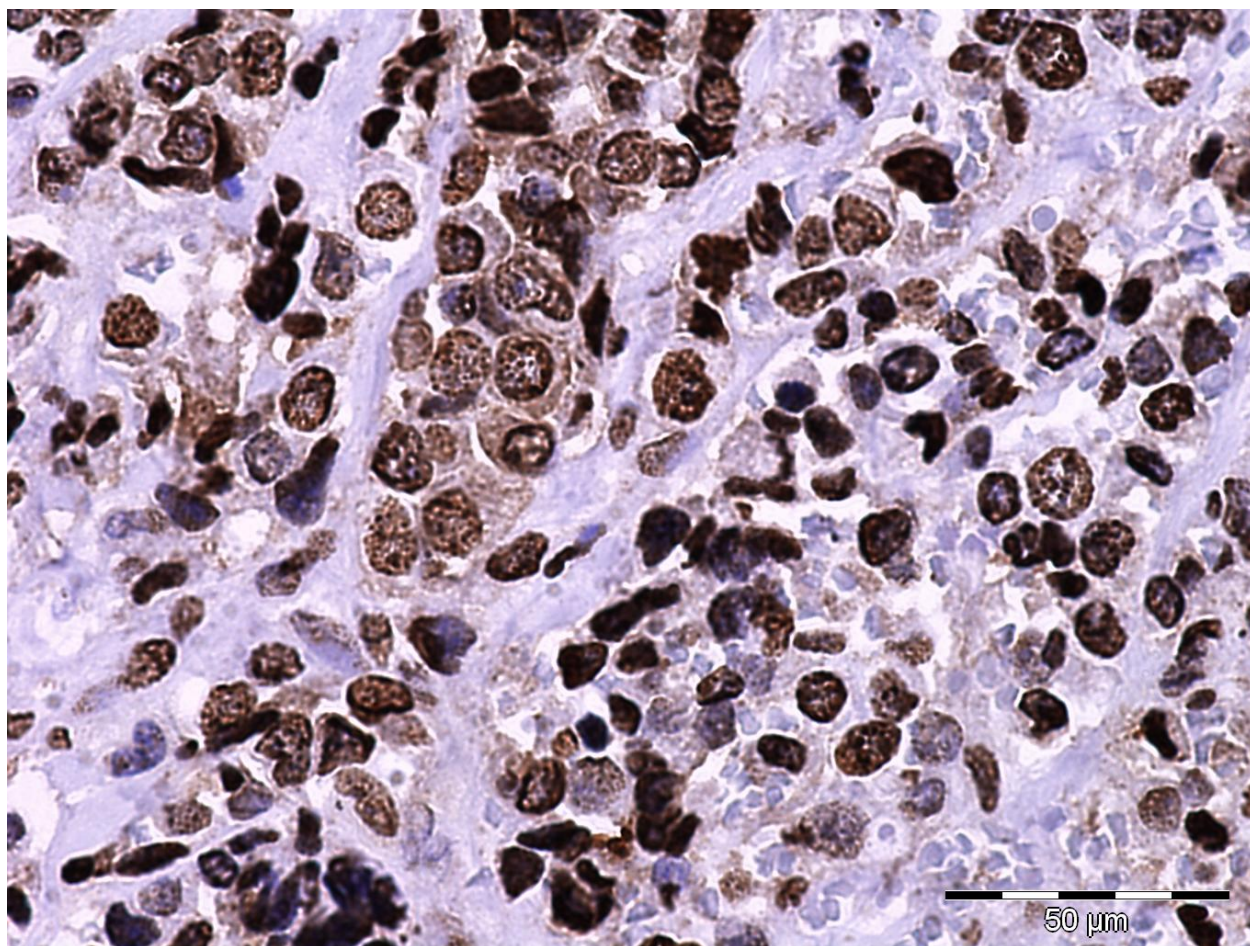
**Слика 17.** Умерено изражена позитивност BCL-2 маркера код аденокарцинома, увећанање 350х



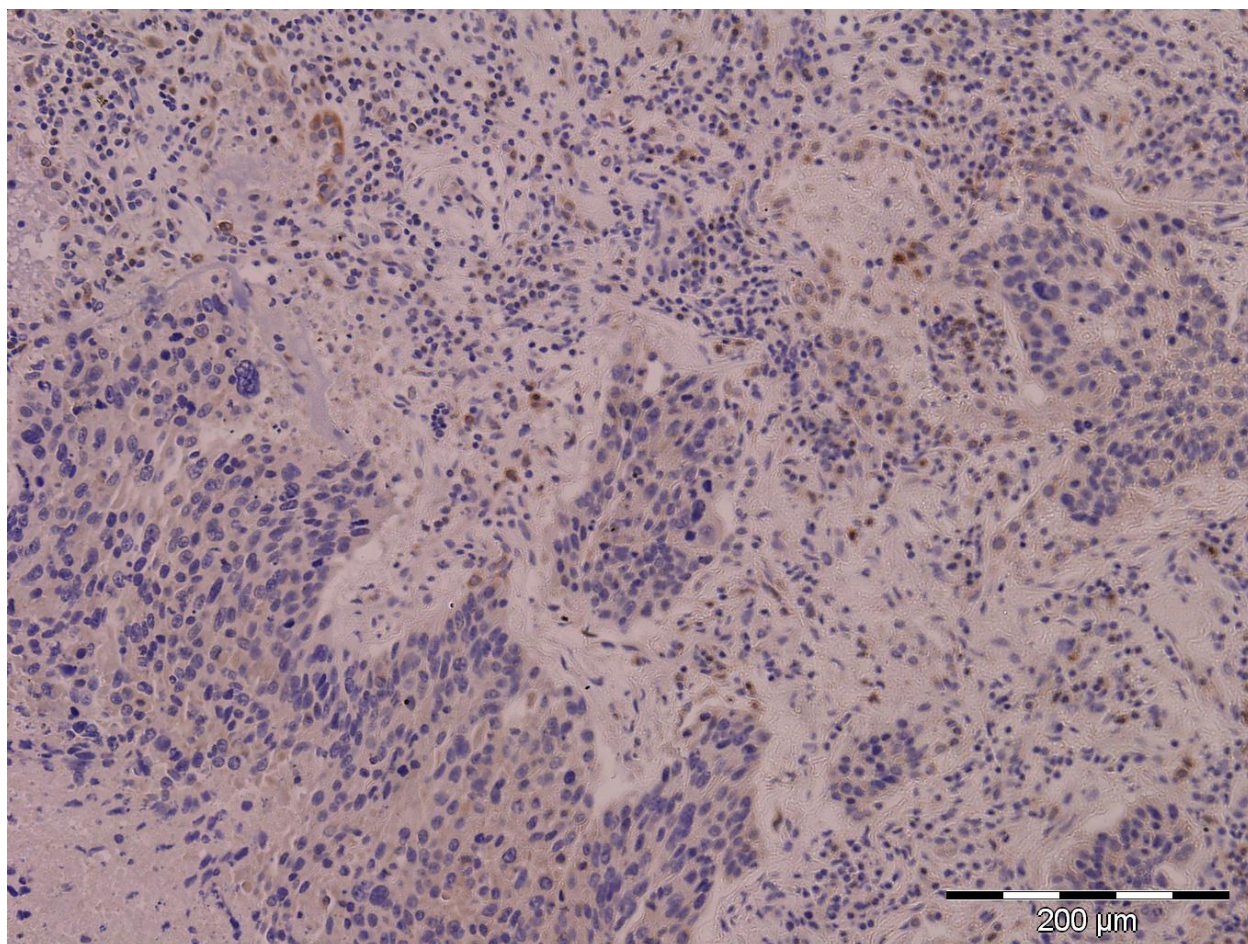
**Слика 18.** Слабо изражена позитивност VCL-2 маркера код сквамозелуларног карцинома, увељичање 350x



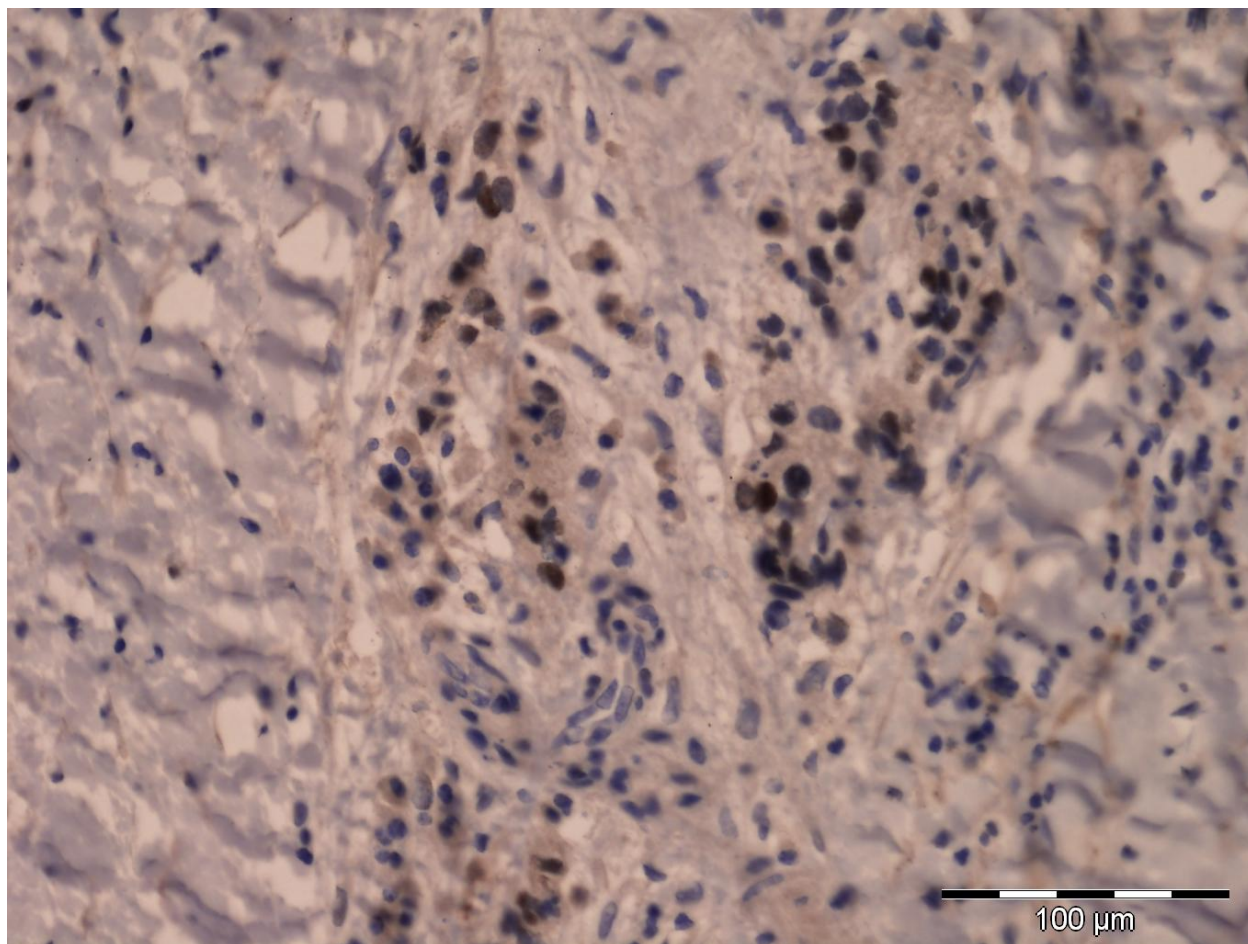
**Слика 19.** Изразита позитивност маркера CD-31 маркер код аденокарцинома, увеличање 350x



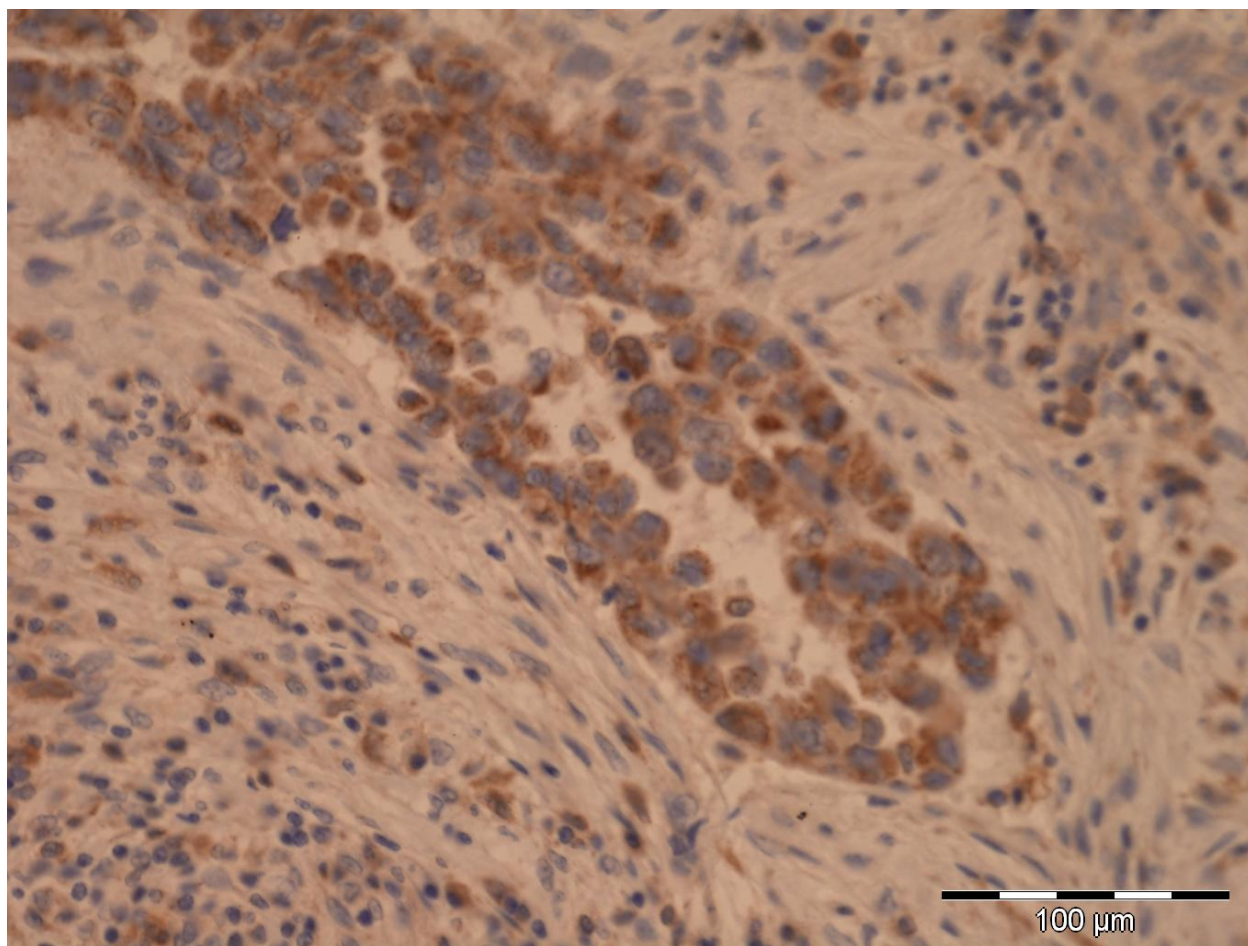
**Слика 20.** Умерено изражена позитивност маркера CD-31 маркер код сквамозелуларног карцинома, увеличање 350х



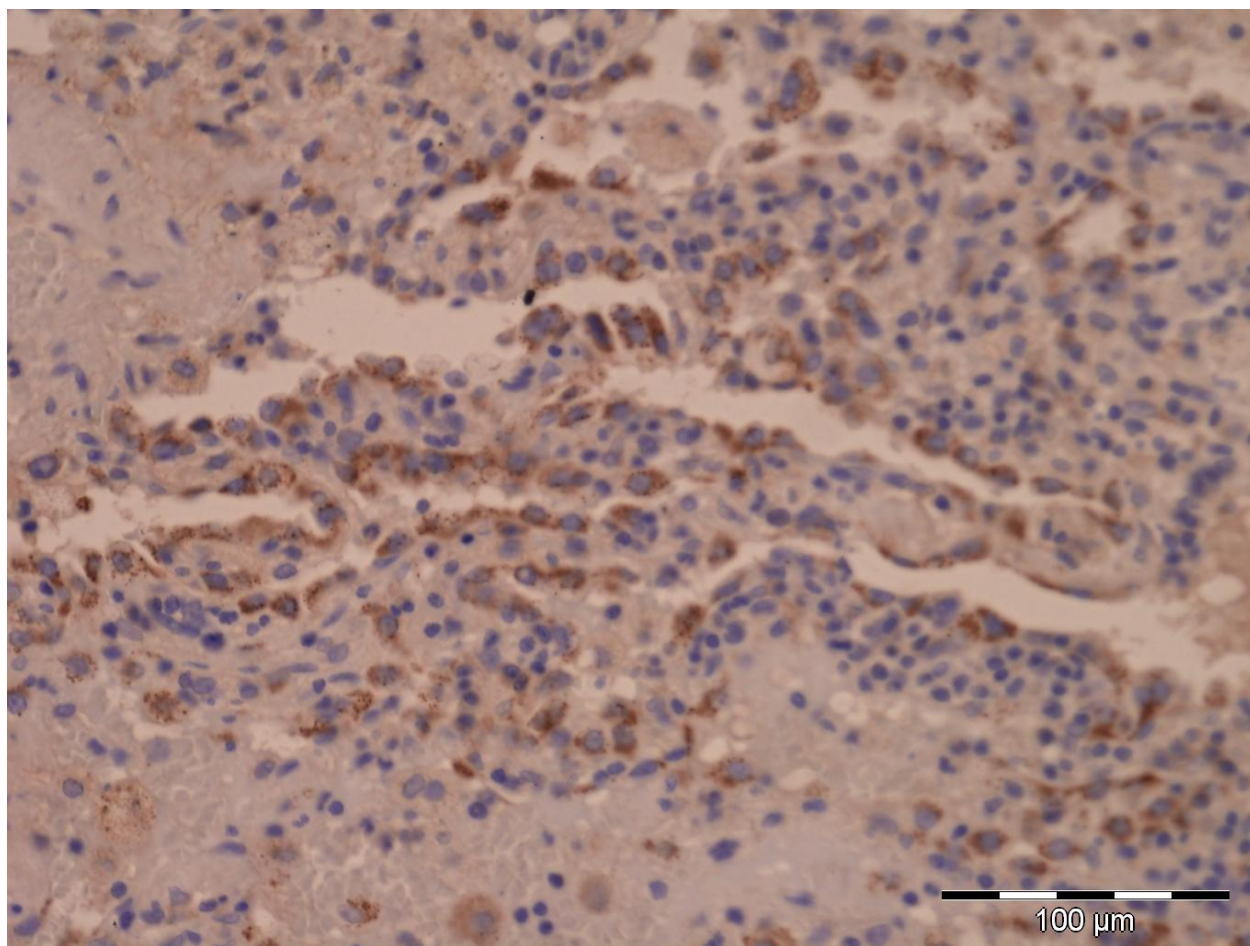
**Слика 21.** Изразита позитивност маркера p-63 код аденокарцинома, увељичање 350x



**Слика 22.** Слабо изражена позитивност маркера p-63 код сквамозелуларног карцинома, увељичање 350x

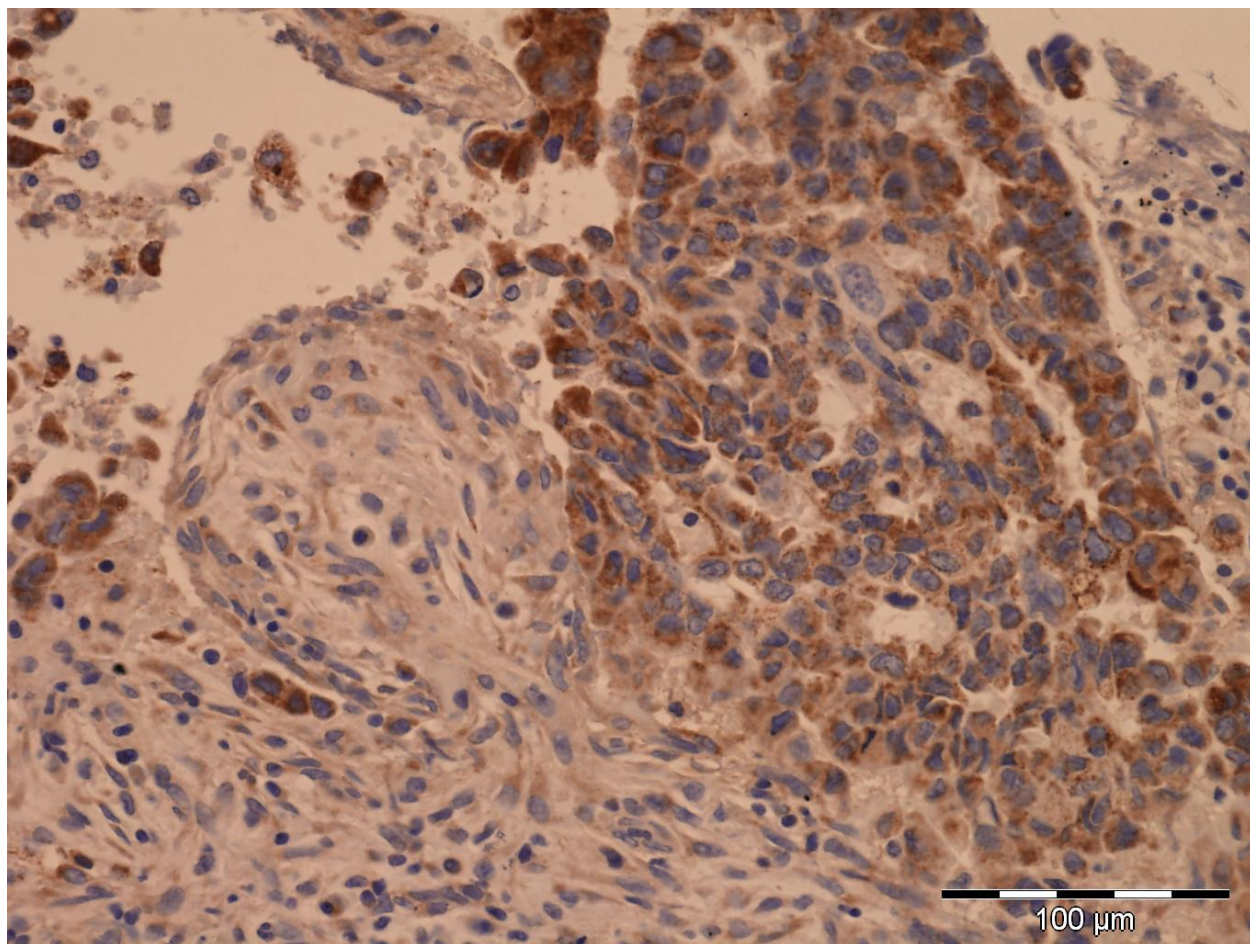


**Слика 23.** Слабо изражена позитивност маркера MMP-2 код сквамозелуларног карцинома, увељичање 350x

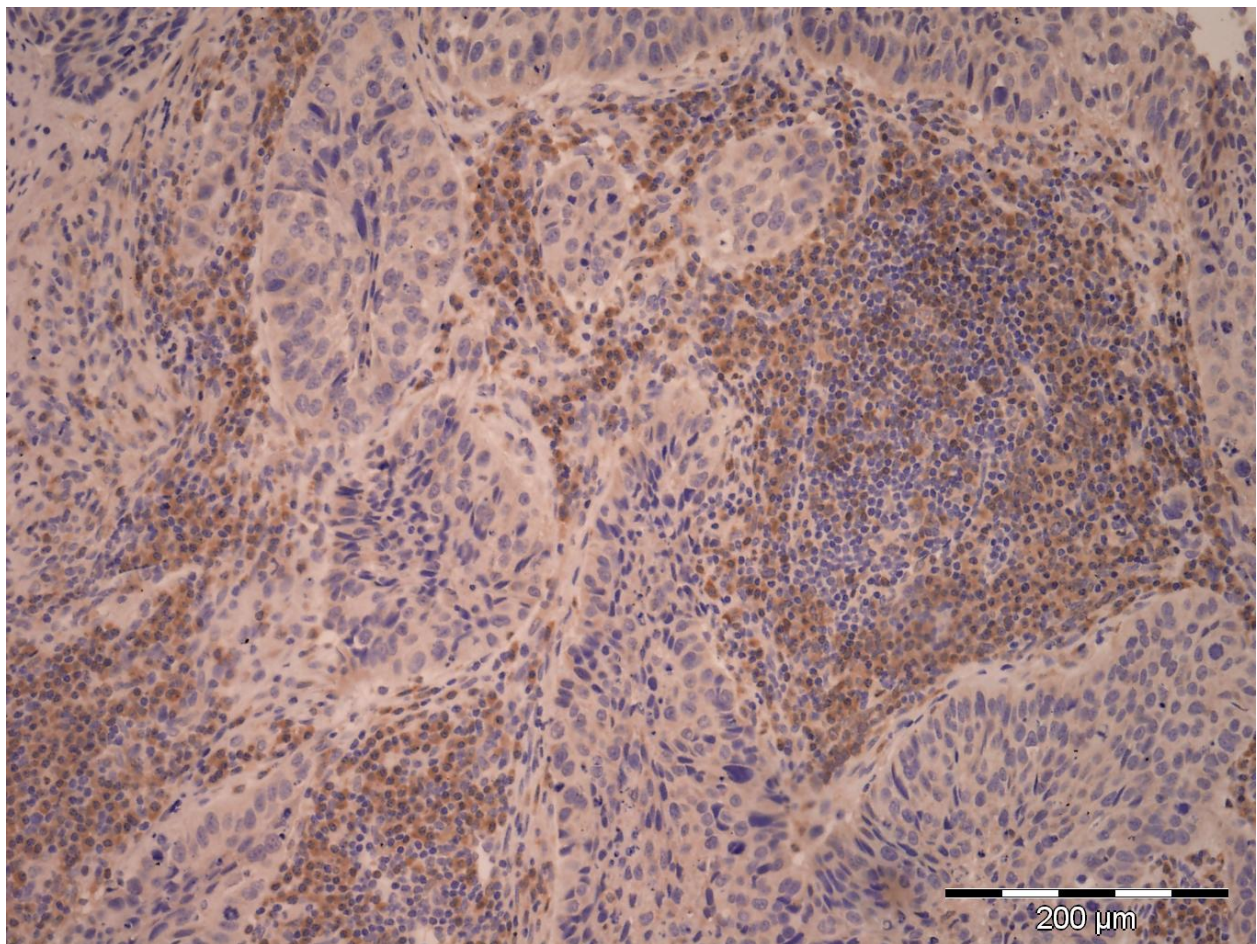




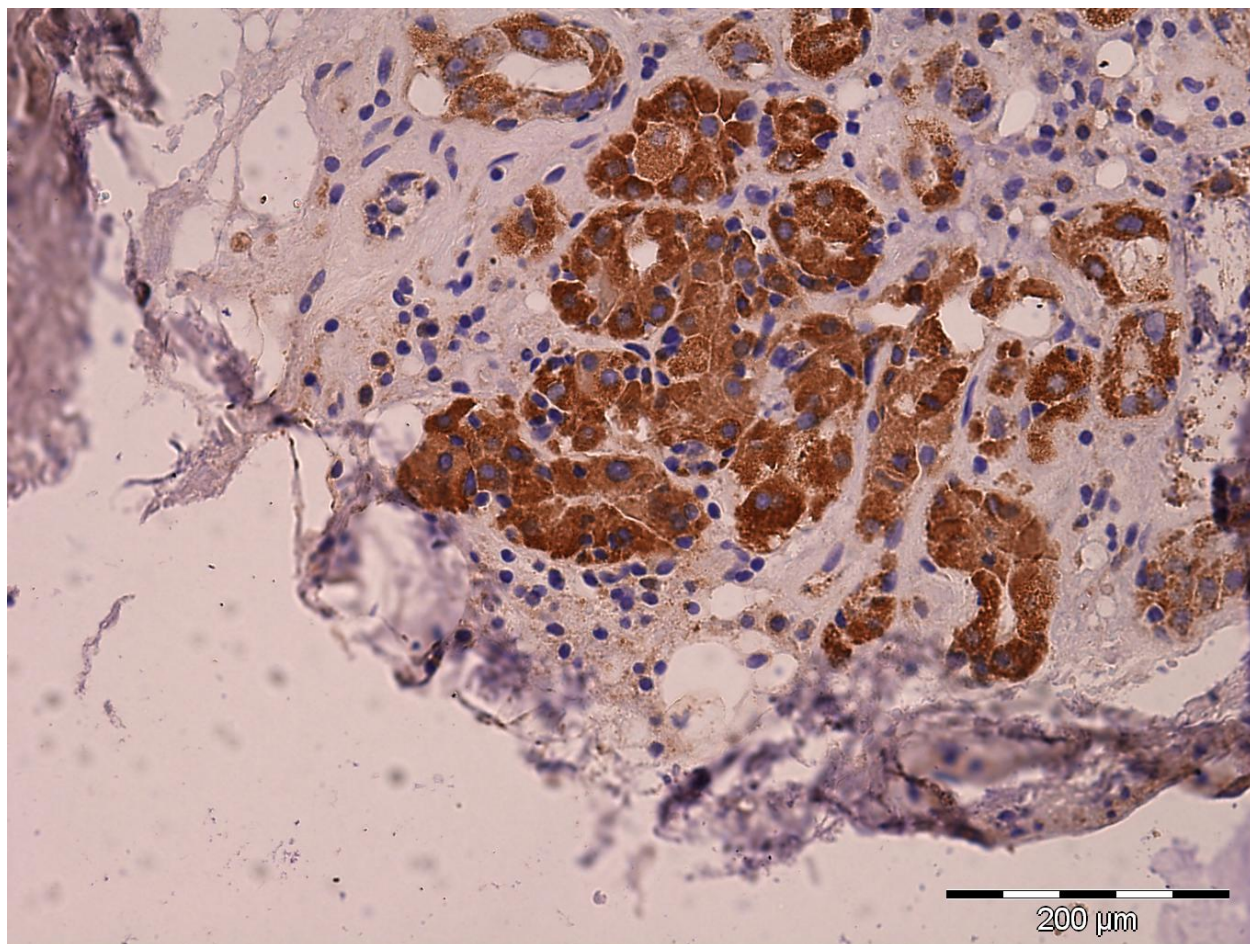
**Слика 24.** Изражена позитивност маркера MMP-2 код аденокарцинома, увећачање 350x



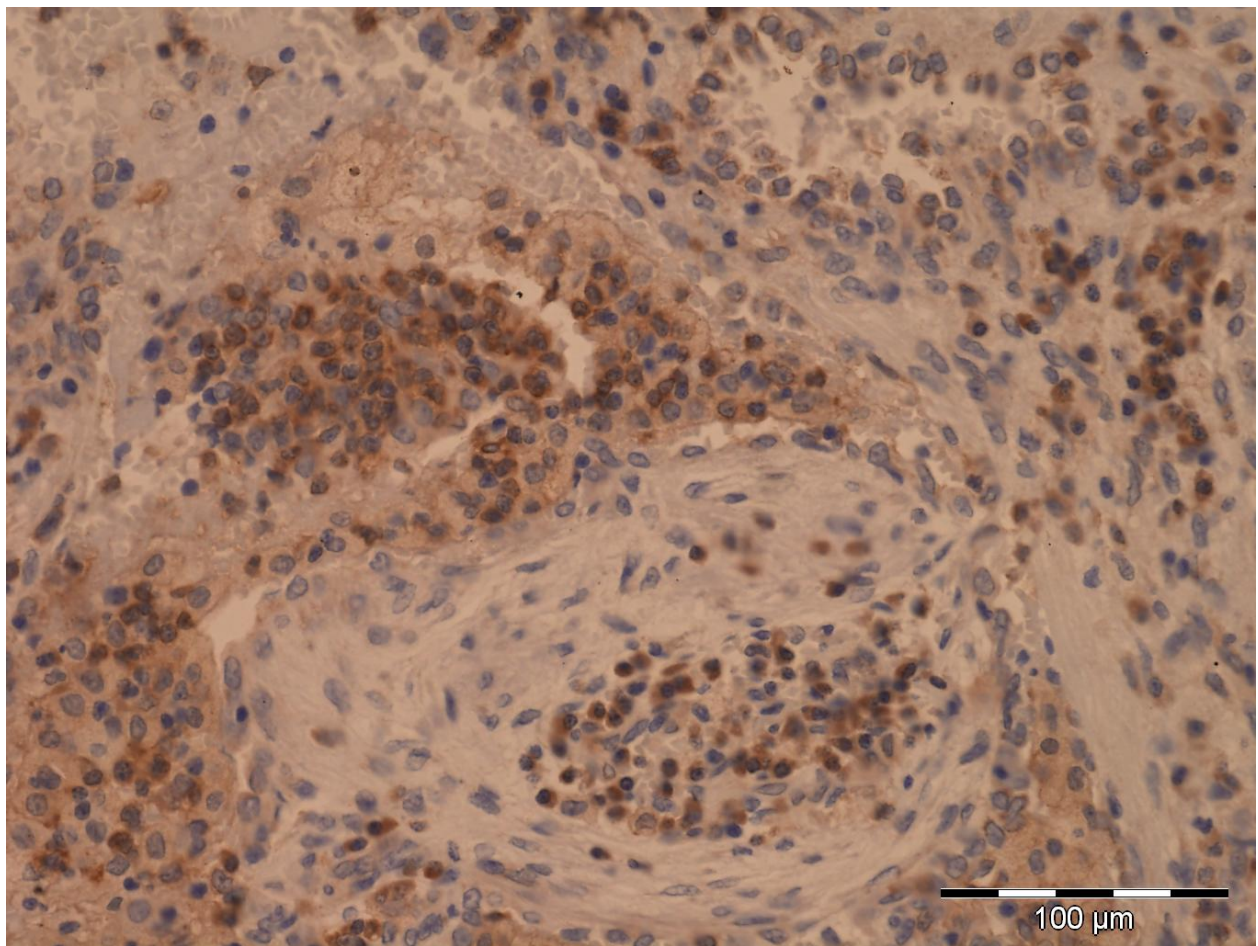
**Слика 25.** Изражена позитивност маркера MMP-9 код сквамозелуларног карцинома, увељичање 350x



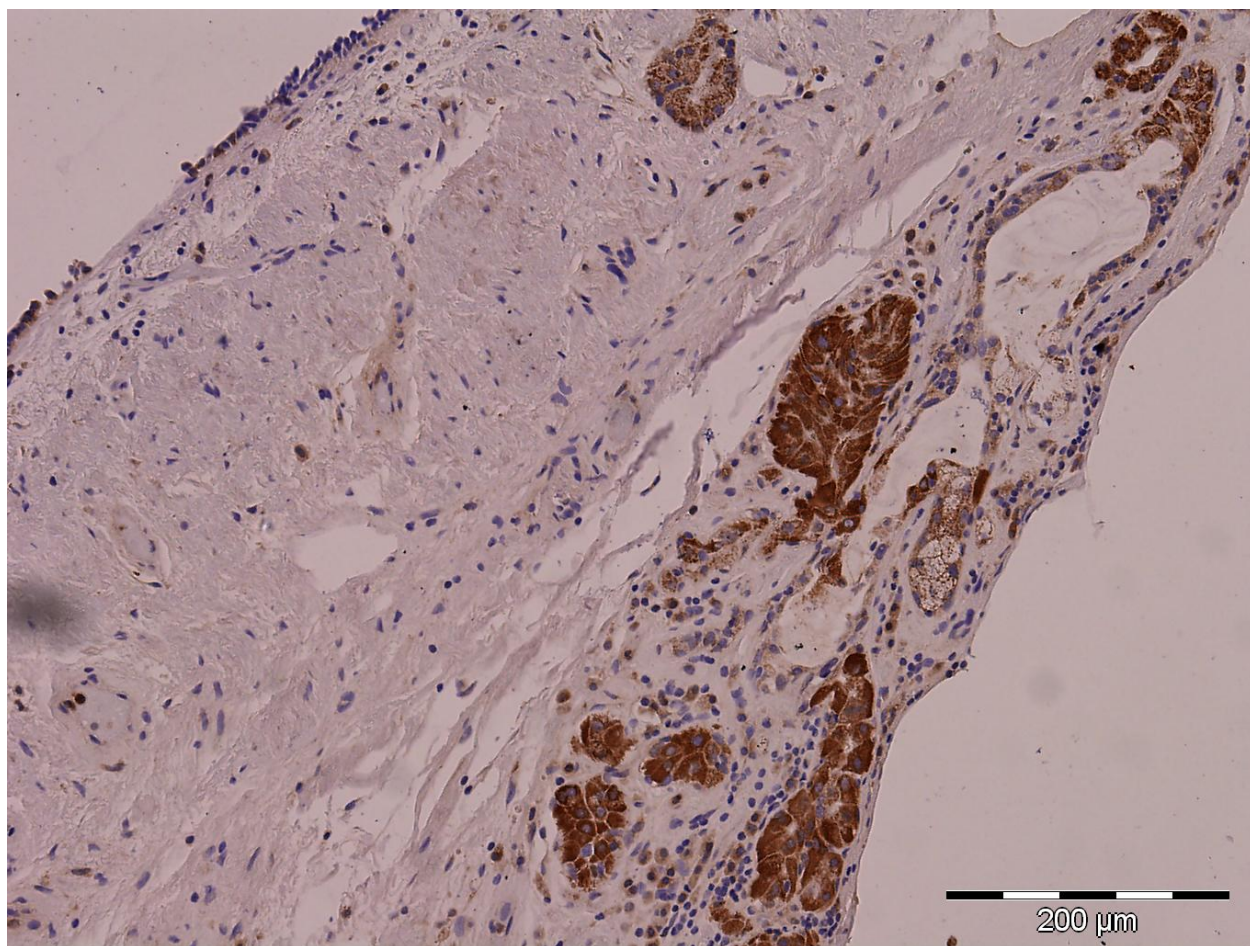
**Слика 26.** Изражена позитивност маркера MMP-9 код аденокарцинома, увећачање 350x



**Слика 27.** Изражена позитивност маркера MMP-14 код сквамозелуларног карцинома, увељичање 250x



**Слика 28.** Слабо изражена позитивност маркера MMP-14 код аденокарцинома, увељичање 250x



**Табела 60.** Дистрибуција пацијената са NSCLC у односу на имунопозитивност

	Имунопозитивност	Аденокарцином	Сквамоцелуларни карцином	р вредност
HER-2	не	18 (75,0%)	14 (87,5%)	p=0,572*
	да	6 (25,0%)	2 (12,5%)	
BCL-2	не	1 (4,2%)	-	p=1,000*
	да	23 (95,8%)	16 (100,0%)	
CD-31	не	3 (12,5%)	2 (12,5%)	p=1,000*
	да	21 (87,5%)	14 (87,5%)	
p-63	не	2 (8,3%)	-	p=0,657*
	да	22 (91,7%)	16 (100,0%)	
MMP-9	не	4 (16,7%)	3 (18,8%)	p=1,000*
	да	20 (83,3%)	13 (81,2%)	
MMP-2	не	9 (37,5%)	10 (62,5%)	p=0,219*
	да	15 (62,5%)	6 (37,5%)	
MMP-14	не	18 (75,0%)	15 (93,8%)	p=0,269*
	да	6 (25,0%)	1 (6,2%)	

\*- Chi-Square тест

#### 4.12.Анализа преживљавања у односу на имунохистохемијски налаза код пацијената са NSCLC

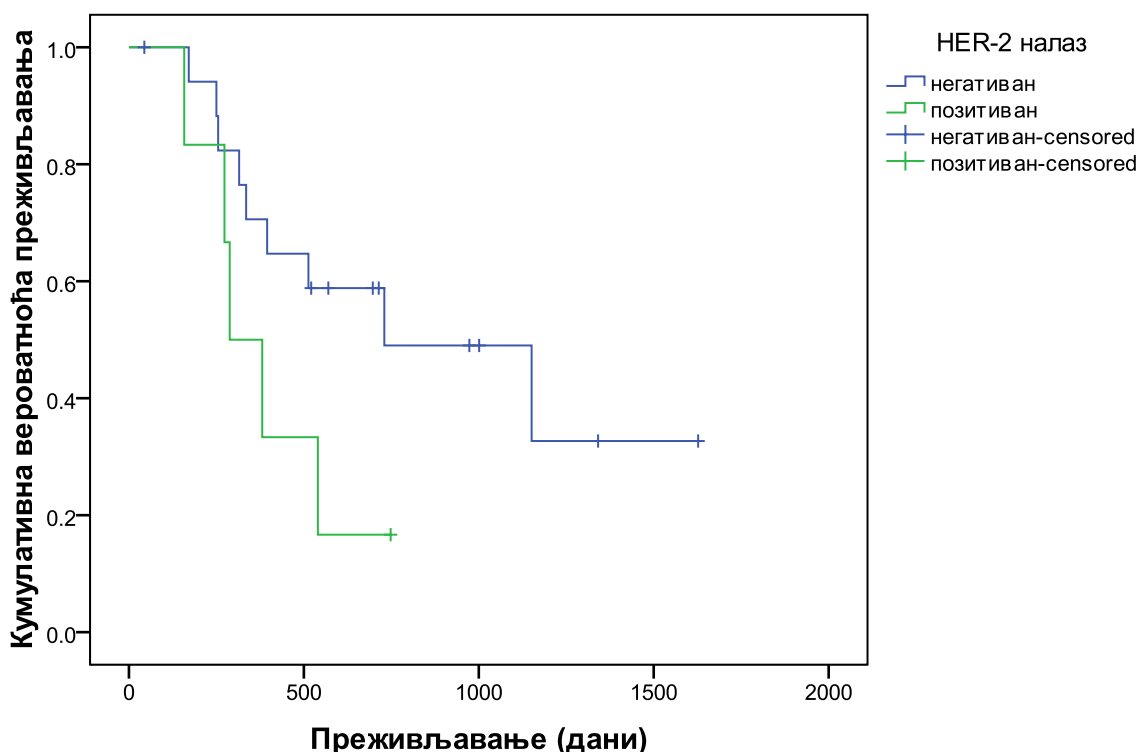
Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на HER-2 маркер, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест; p=0,103), тако и код сквамоцелуларног карцинома (табела 61, графикон 122 и 123) (Log Rank (Mantel-Cox) тест; p=0,307). Ако се упореди преживљавање пацијената са негативним HER-2 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да не постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест; p=0,330) (графикон 124), а оваква разлика није показана ни код HER-2 позитивних пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест; p=0,092) (графикон 125).

**Табела 61.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на HER-2 имунопозитивност

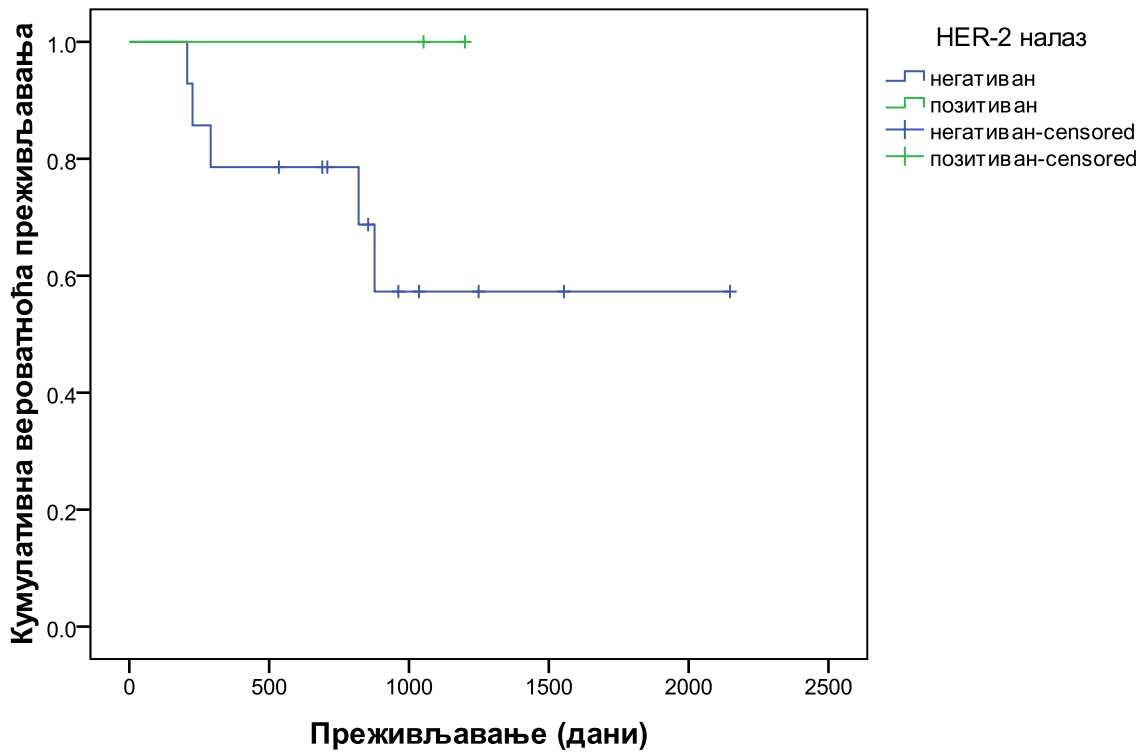
	HER-2	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	18	9	9 (50,0)	922,8 (621,3 -1224,2)	p=0,103*
	Позитивни	6	5	1 (16,7)	398,0 (241,9 -554,1)	
Сквamoцелуларни карцином	Негативни	14	5	9 (64,3)	Не може да се уради, сви позитивни пацијенти censored	p=0,307*
	Позитивни	2	0	2 (100,0)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

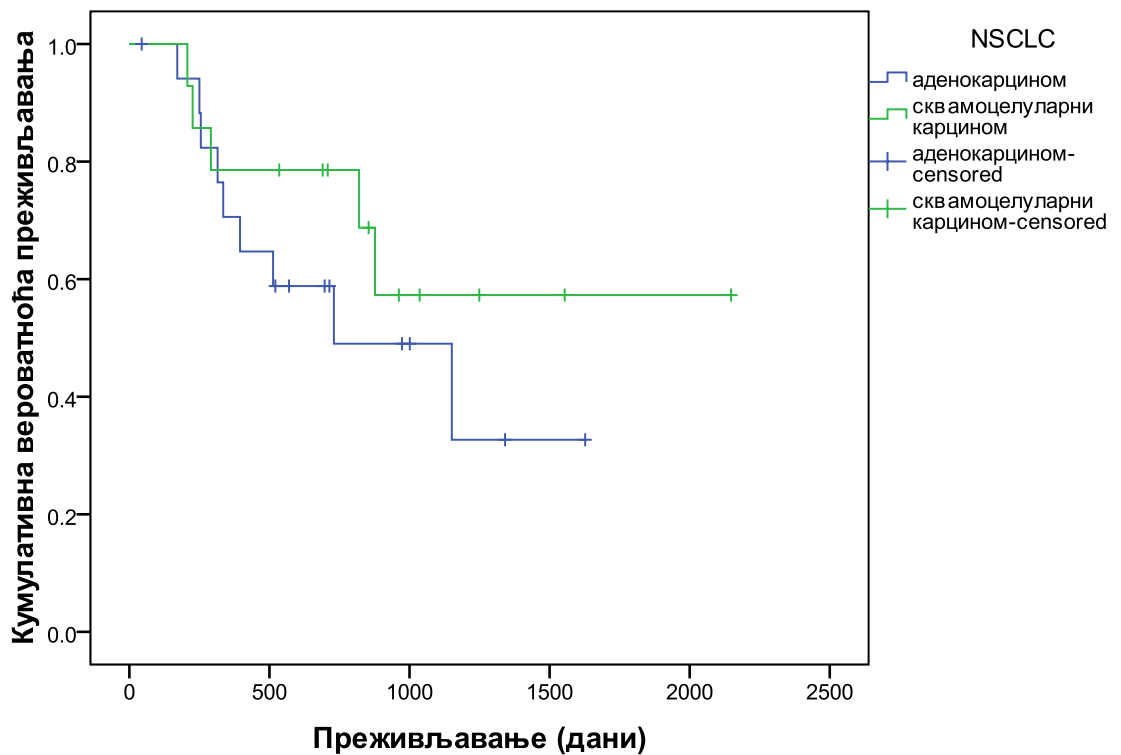
**Графикон 122.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на HER-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 123.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на HER-2 имунохистохемијску позитивност

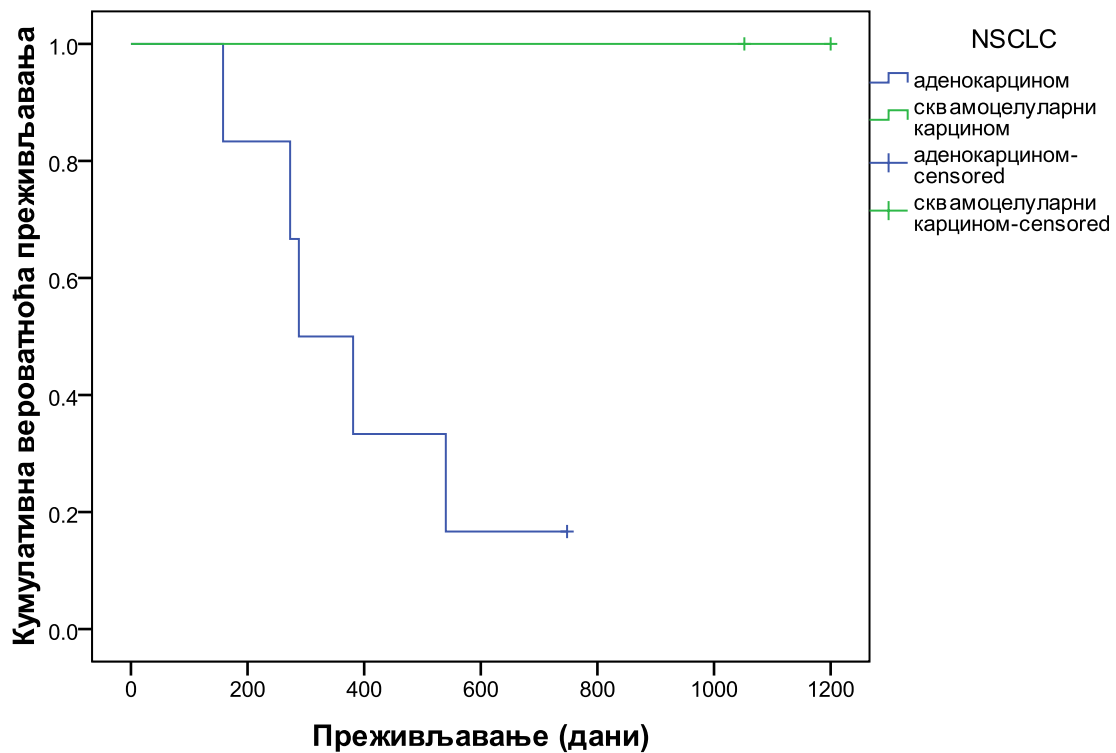


**Графикон 124.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као HER-2 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC





**Графикон 125.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као HER-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



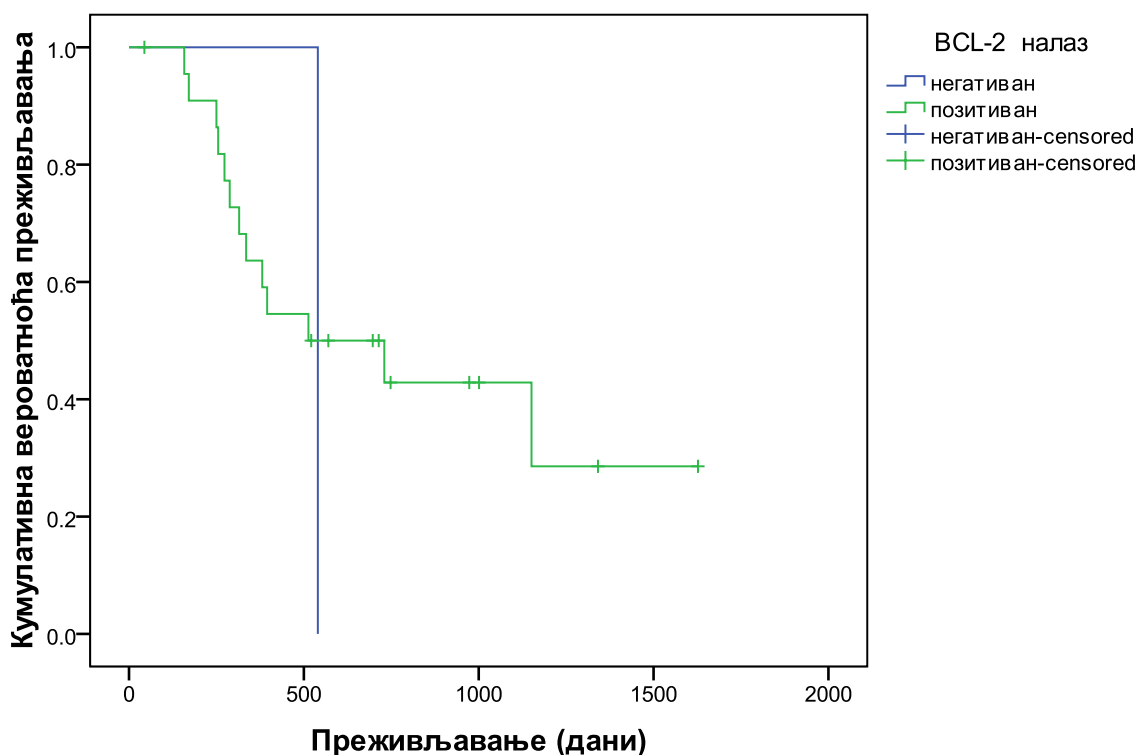
Сви пацијенти са сквамoцелуларним карциномом су били позитвни на BCL-2 маркер, тако да није могуће урадити анализу преживљавања између негативних и позитивних пацијената са сквамoцелуларним карциномом. С друге стране, код аденокарцинома није показана значајна разлика у преживљавању између позитивних и негативних BCL-2 пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,735$ ) (табела 62, графикон 126) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,307$ ). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним BCL-2 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да не постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,072$ ), али да пацијенти са аденокарциномом имају лошије преживљавање од оних са сквамoцелуларним карциномом, а може се видети да је вредност  $p$  на граници статистичке значајности (графикон 127).

**Табела 62.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на VCL-2 имунопозитивност

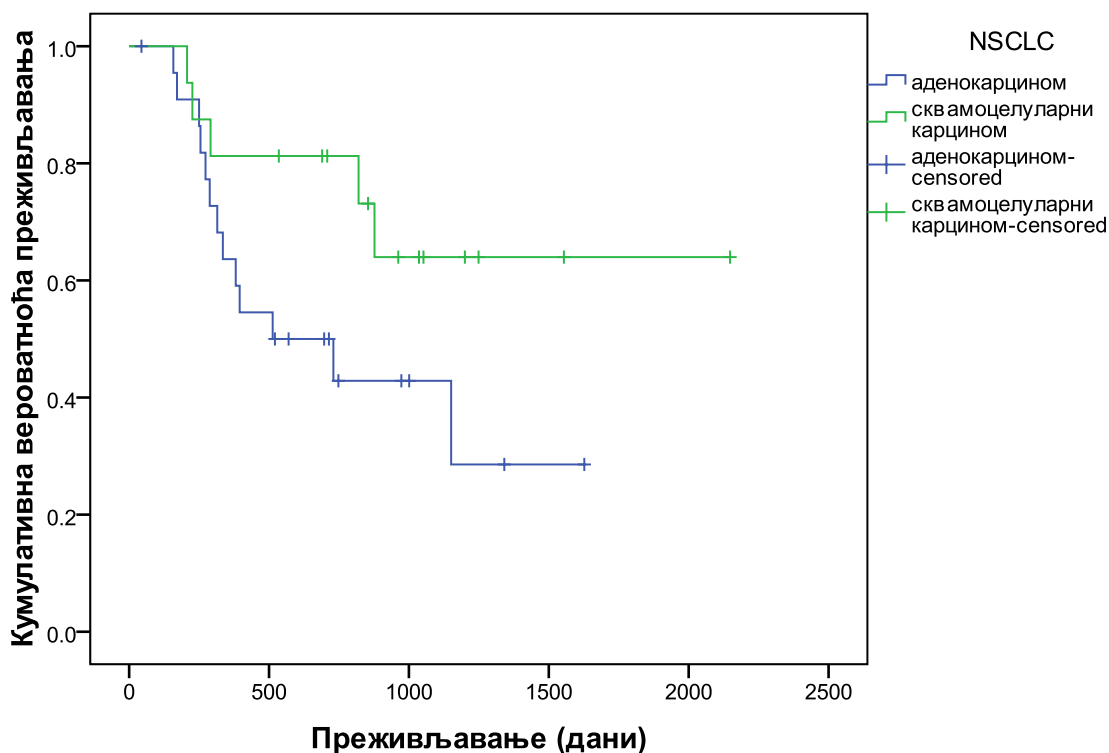
	VCL-2	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	1	1	-	540,0 (540,0 -540,0)	p=0,735*
	Позитивни	23	13	10 (43,5)	833,0 (566,8 -1099,2)	
Сквamoцелуларни карцином	Негативни	-	-	-	-	
	Позитивни	16	5	11 (68,8)	1566,4 (1149,4 -1983,4)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 126.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са сквamoцелуларним карциномом у односу на VCL-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 127.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као BCL-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



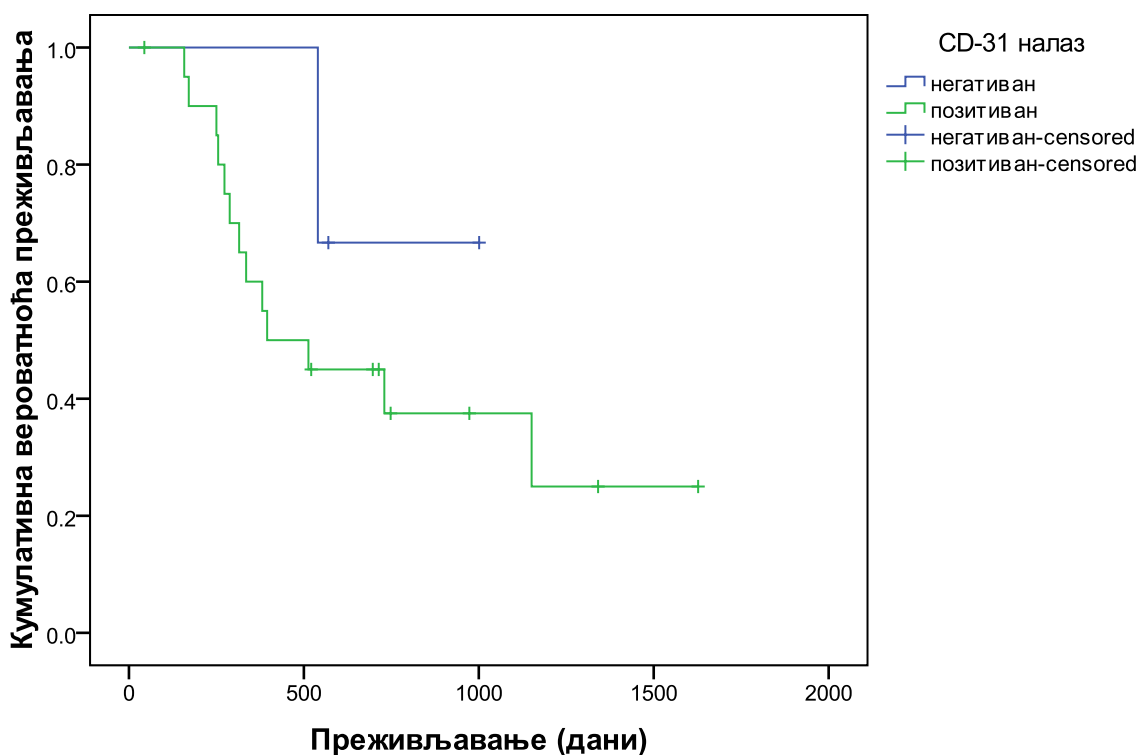
Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на CD-31 маркер, како код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,339$ ), тако и код сквамoцелуларног карцинома (табела 63, графикон 128 и 129) (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,451$ ). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним CD-31 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,029$ ) (графикон 130), односно да пацијенти са аденокарциномом имају краће преживљавање у односу на сквамoцелуларни карцином.

**Табела 63.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на CD-31 имунопозитивност

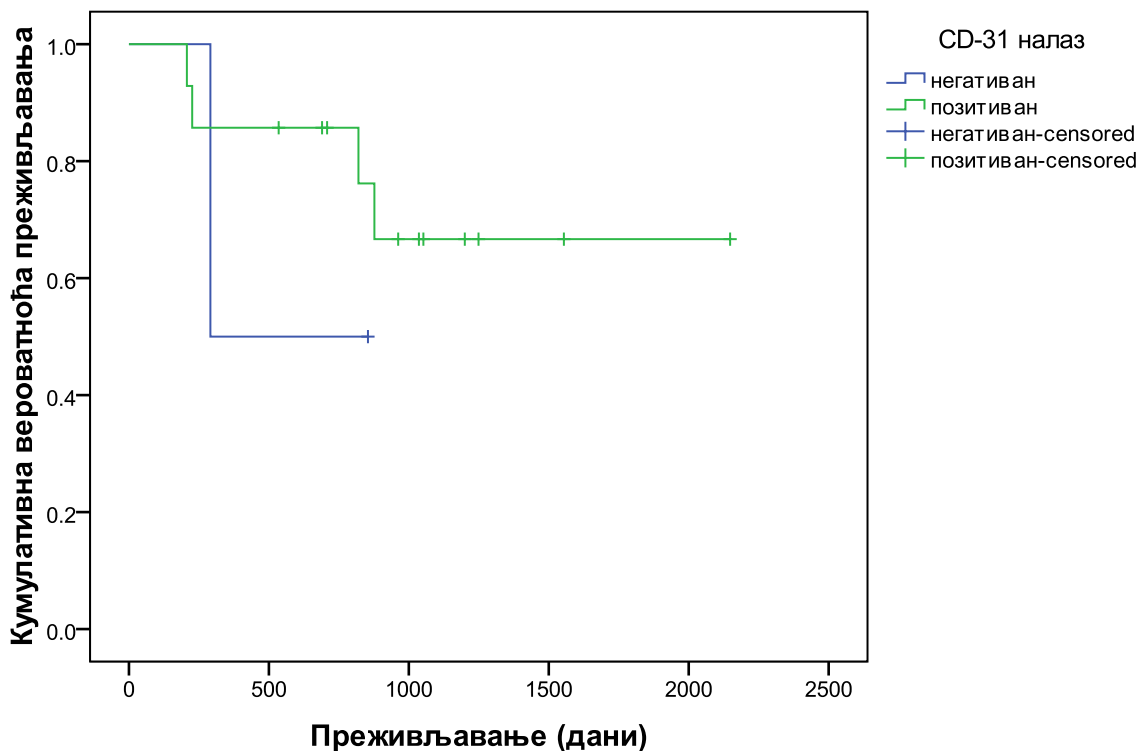
	CD-31	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	3	1	2 (66,7)	847,3 (601,4 -1093,2)	p=0,339*
	Позитивни	21	13	8 (38,1)	772,1 (504,6 -1039,5)	
Сквamoцелуларни карцином	Негативни	2	1	1 (50,0)	572,5 (182,4 -962,6)	p=0,451*
	Позитивни	14	4	10 (71,4)	1624,5 (1197,6 -2051,5)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

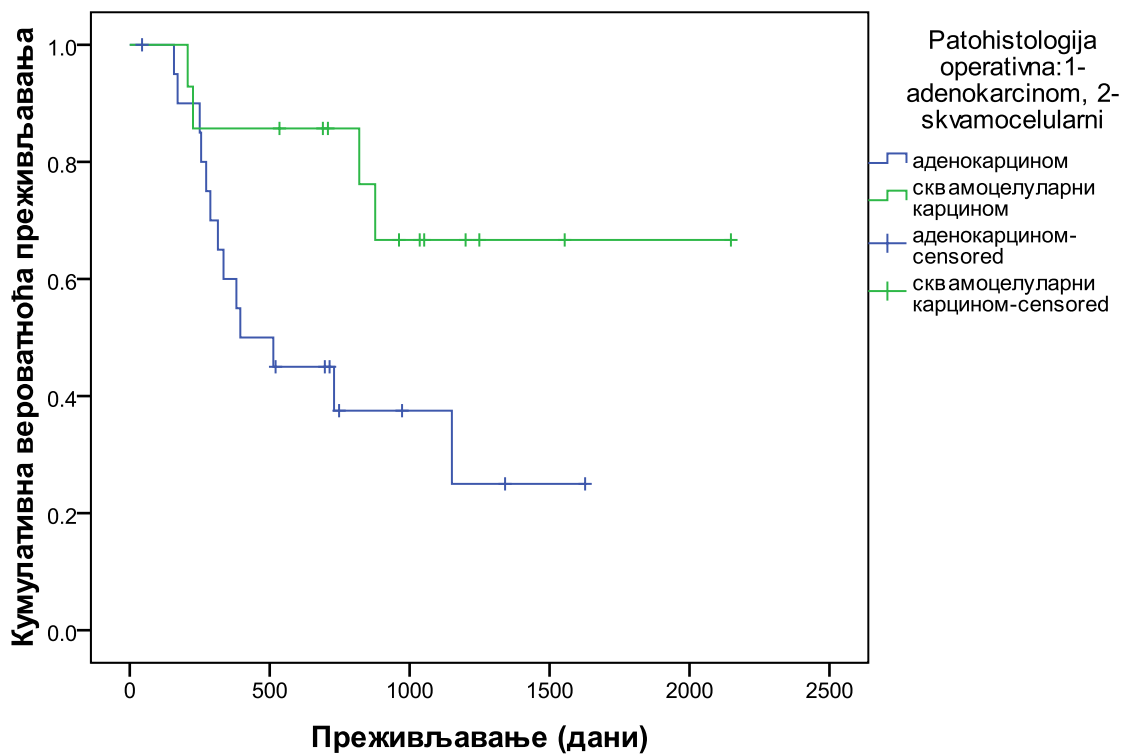
**Графикон 128.** Kaplan-Meier анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на CD-31 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 129.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на CD-31 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 130.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као CD-31 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



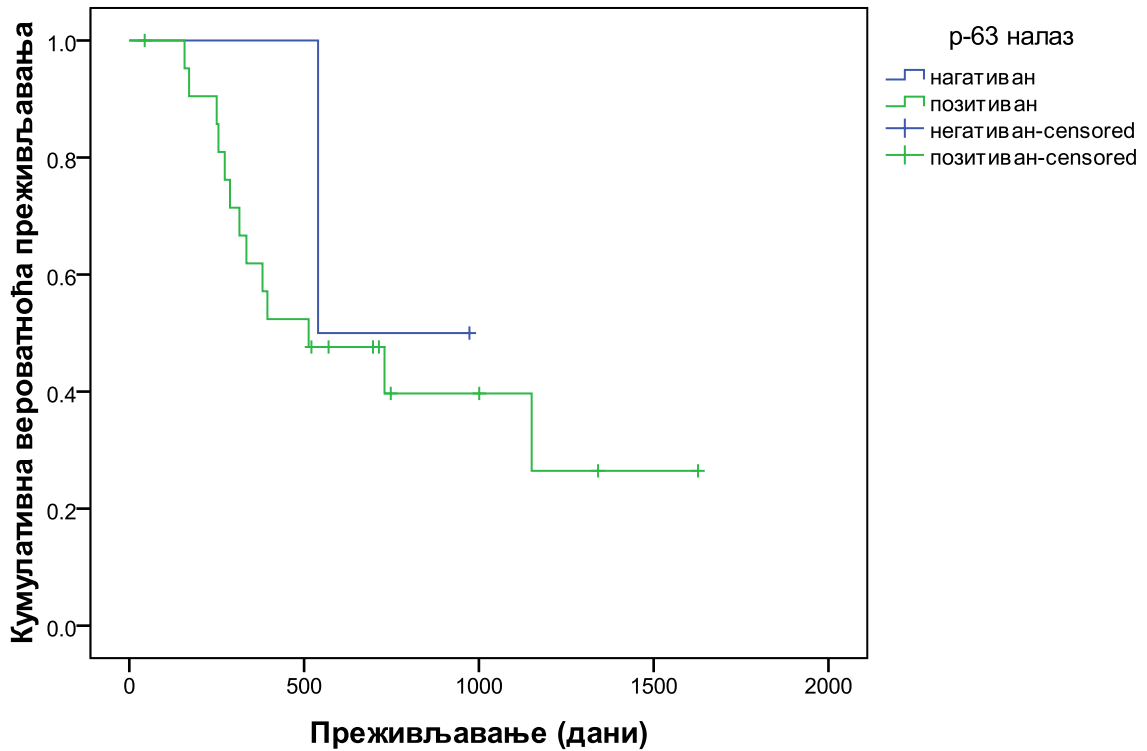
Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечека туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на p-63 маркер код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,618$ ) (табела 64, графикон 131). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним p-63 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,049$ ) (графикон 132), односно да пацијенти са аденокарциномом имају краће преживљавање у односу на сквамоцелуларни карцином.

**Табела 64.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на p-63 имунопозитивност

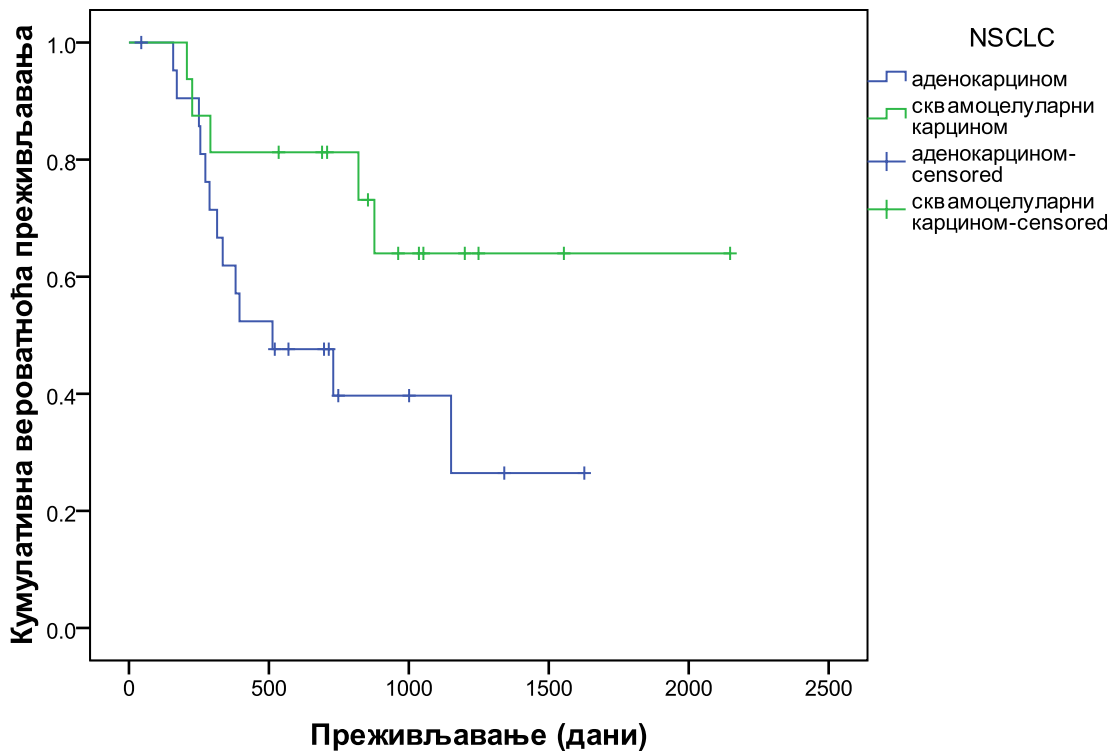
	p-63	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	2	1	1 (50,0)	756,5 (456,4 -1056,5)	$p=0,618^*$
	Позитивни	22	13	9 (40,9)	799,4 (531,8 -1067,0)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	-	-	-	-	
	Позитивни	16	5	11 (68,8)	1566,4 (1149,4 -1983,4)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

**Графикон 131.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на р-63 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 132.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као р-63 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечека туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на MMP-9 маркер код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,531$ ), али ни код оних са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,215$ ) (табела 65, графикон 133 и 134). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним MMP-9 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,032$ ) (графикон 136), односно да пацијенти са аденокарциномом имају краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином. Таква разлика није нађена код MMP-9 негативних пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,730$ ) (графикон 135).

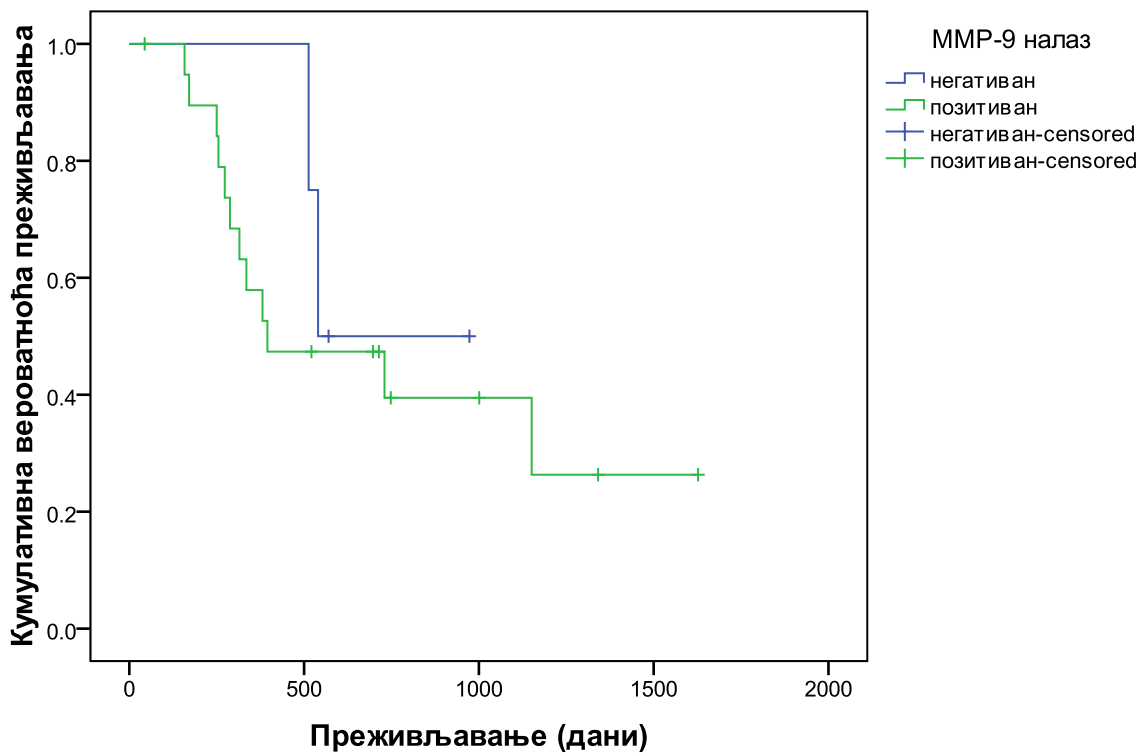
**Табела 65.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-9 имунопозитивност

	MMP-9	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	4	2	2 (50,0)	749,7 (530,8 -968,7)	$p=0,531^*$
	Позитивни	20	12	8 (40,0)	785,7 (505,5 -1065,9)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	3	2	1 (33,3)	681,7 (239,6 -1123,7)	$p=0,215^*$
	Позитивни	13	3	10 (76,9)	1710,4 (1278,8 -2141,9)	

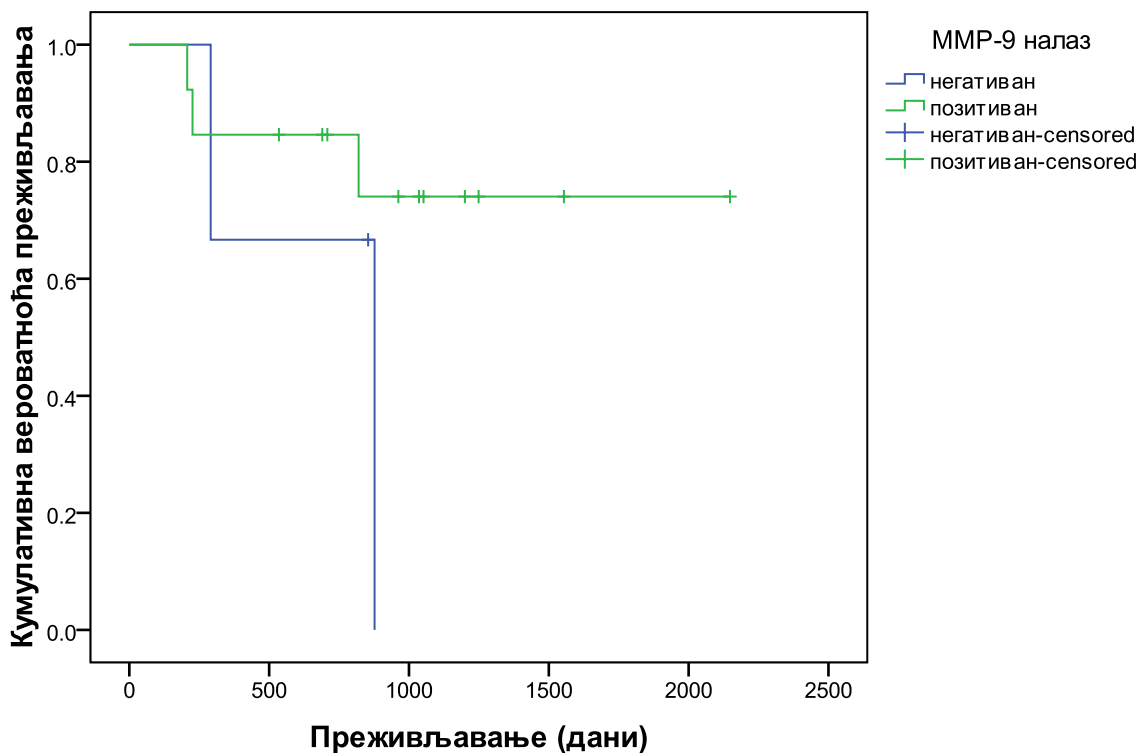
\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења



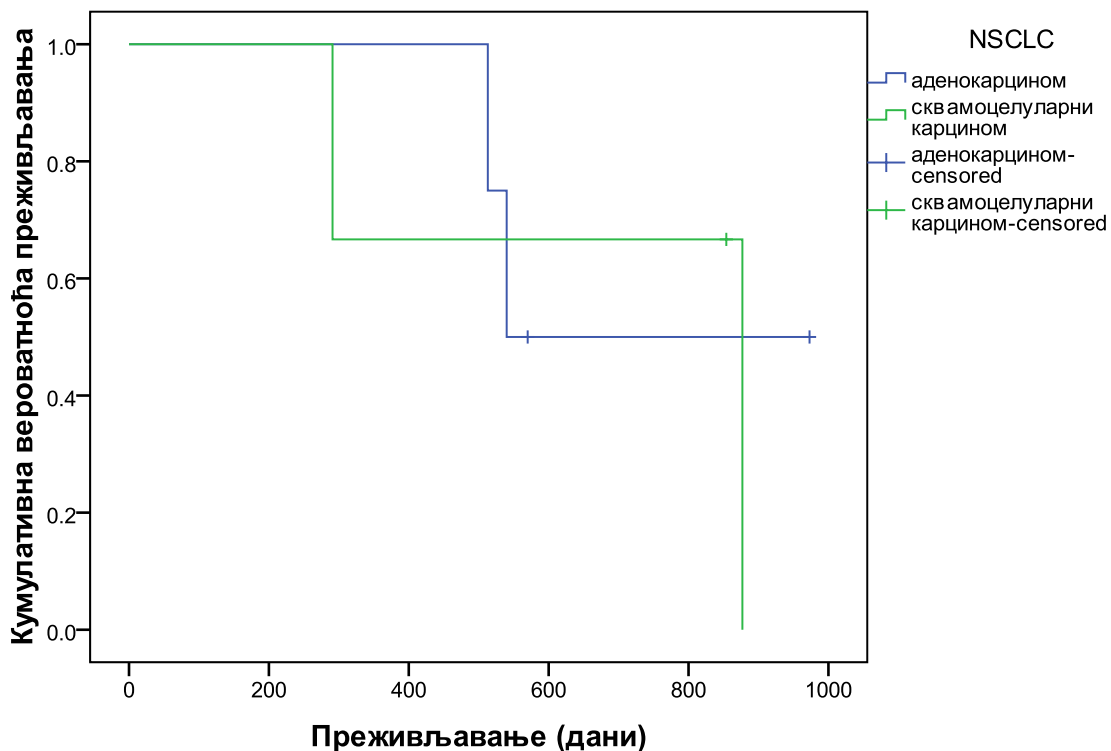
**Графикон 133.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-9 имунохистохемијску позитивност



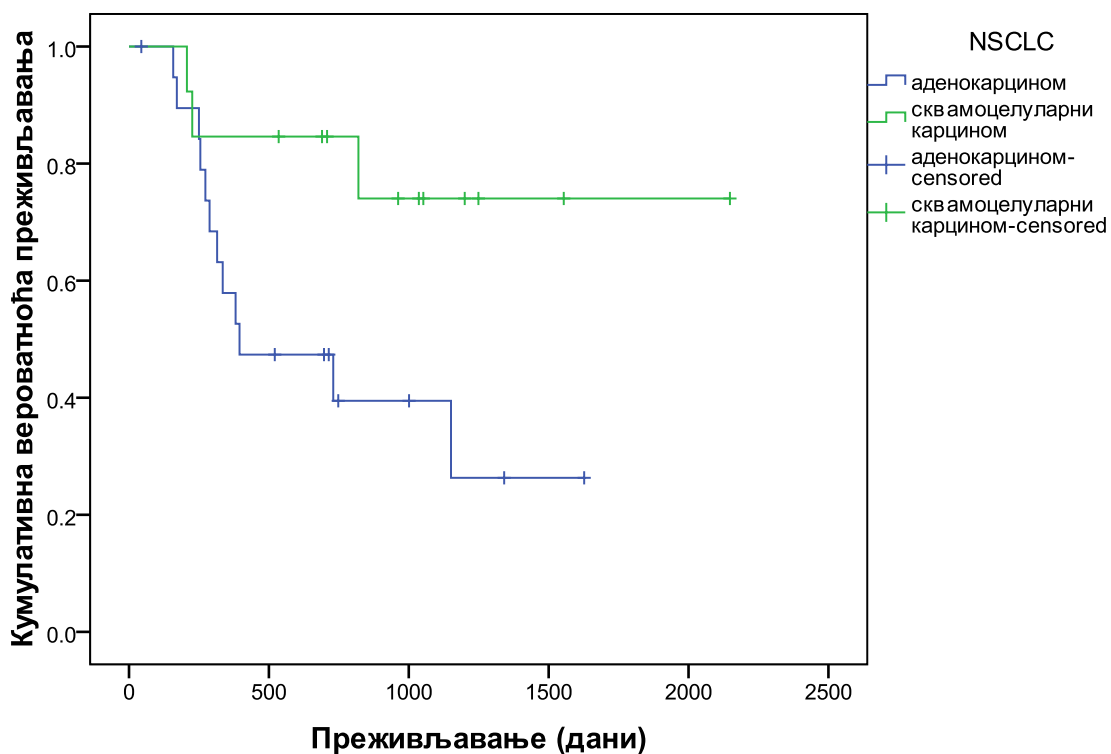
**Графикон 134.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на MMP-9 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 135.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као ММР-9 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 136.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као ММР-9 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



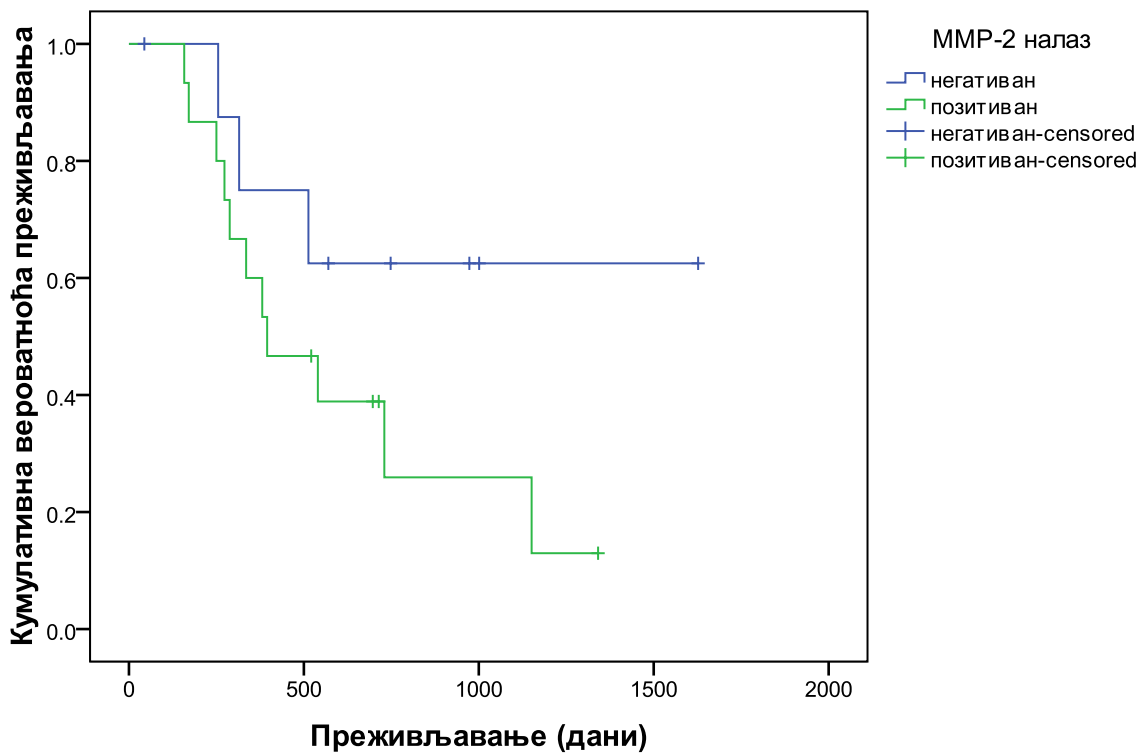
Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечека туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на MMP-2 маркер код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,141$ ), али ни код оних са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,276$ ) (табела 66, графикон 137 и 138). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним MMP-2 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,016$ ) (графикон 140), односно да пацијенти са аденокарциномом имају краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином. Таква разлика није нађена код MMP-2 негативних пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,837$ ) (графикон 139).

**Табела 66.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-2 имунопозитивност

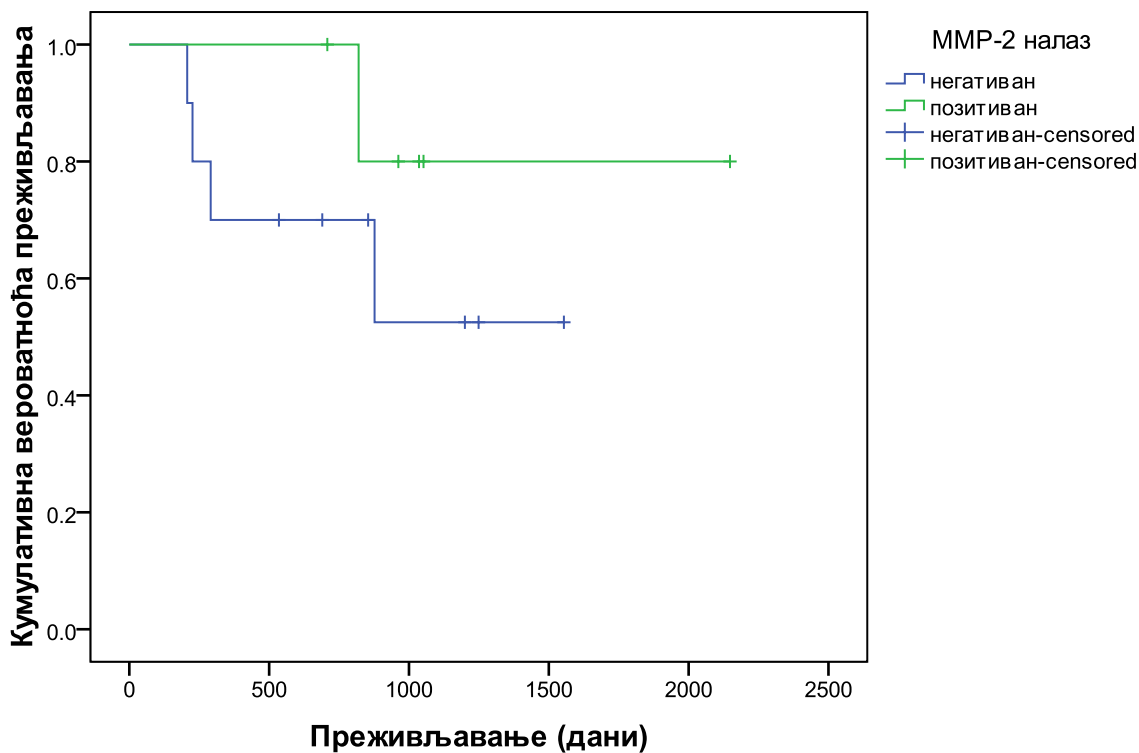
	MMP-2	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	9	3	6 (66,7)	1152,2 (725,0 -1580,0)	$p=0,141^*$
	Позитивни	15	11	4 (26,7)	609,7 (384,7 -834,7)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	10	4	6 (60,0)	1041,7 (659,5 -1423,9)	$p=0,276^*$
	Позитивни	6	1	5 (83,3)	1882,4 (1416,8 -2348,0)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

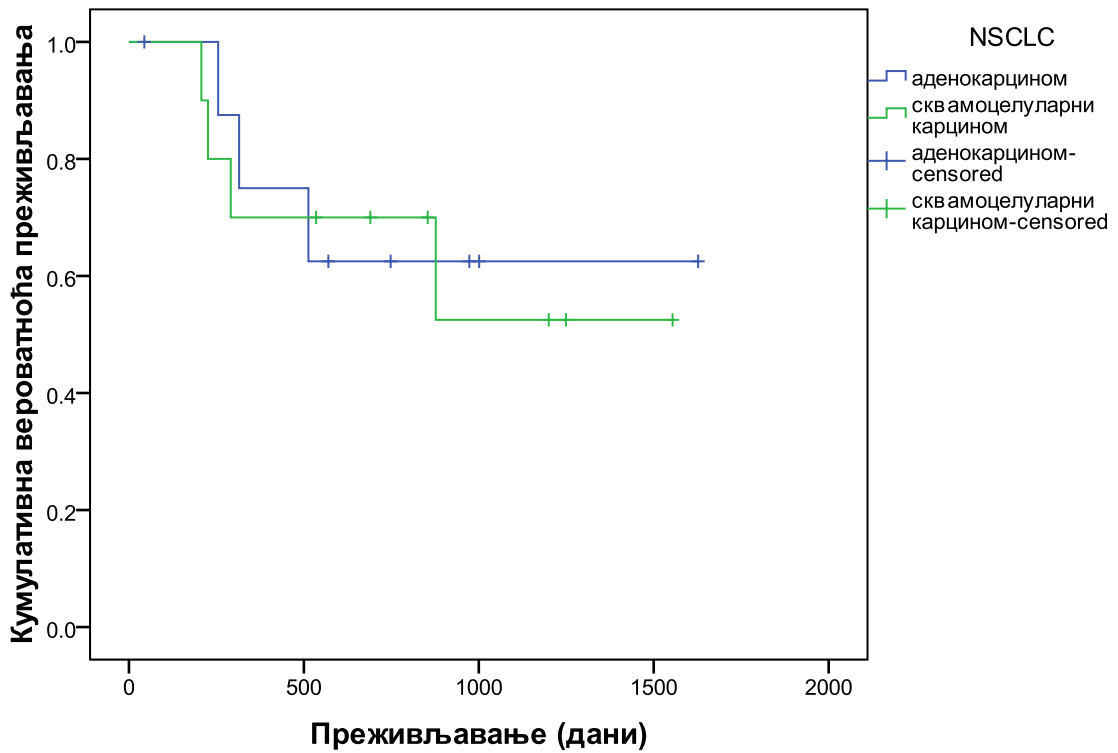
**Графикон 137.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-2 имунохистохемијску позитивност



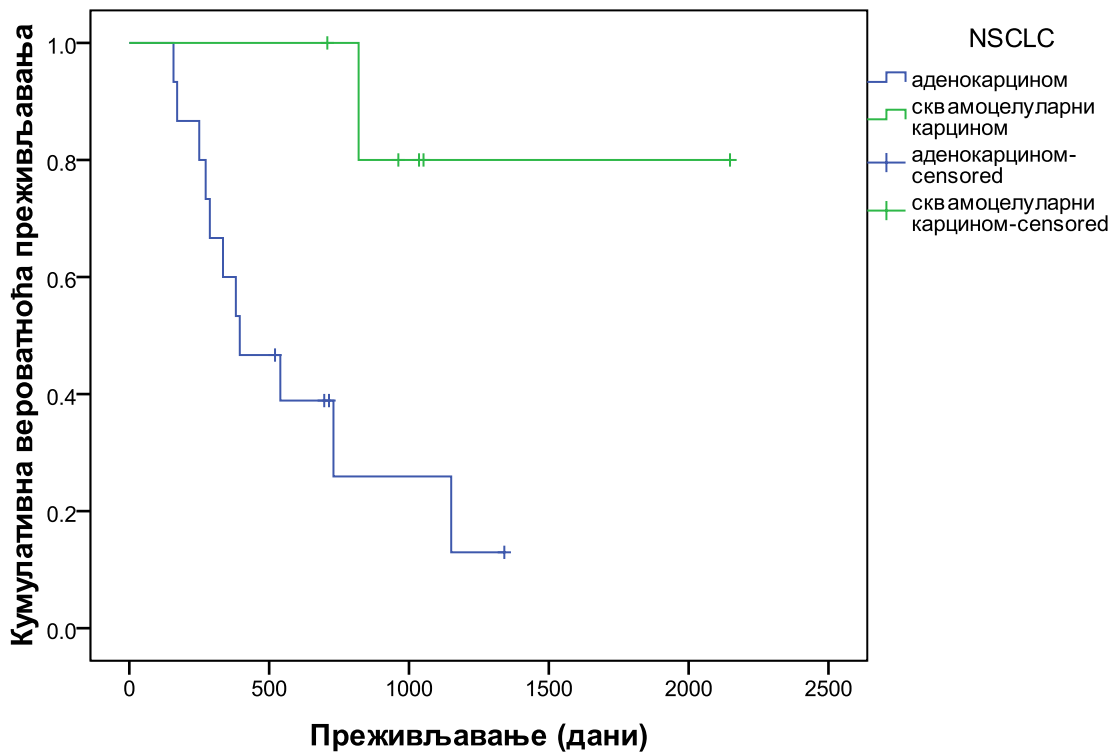
**Графикон 138.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на MMP-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 139.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као ММР-2 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 140.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као ММР-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



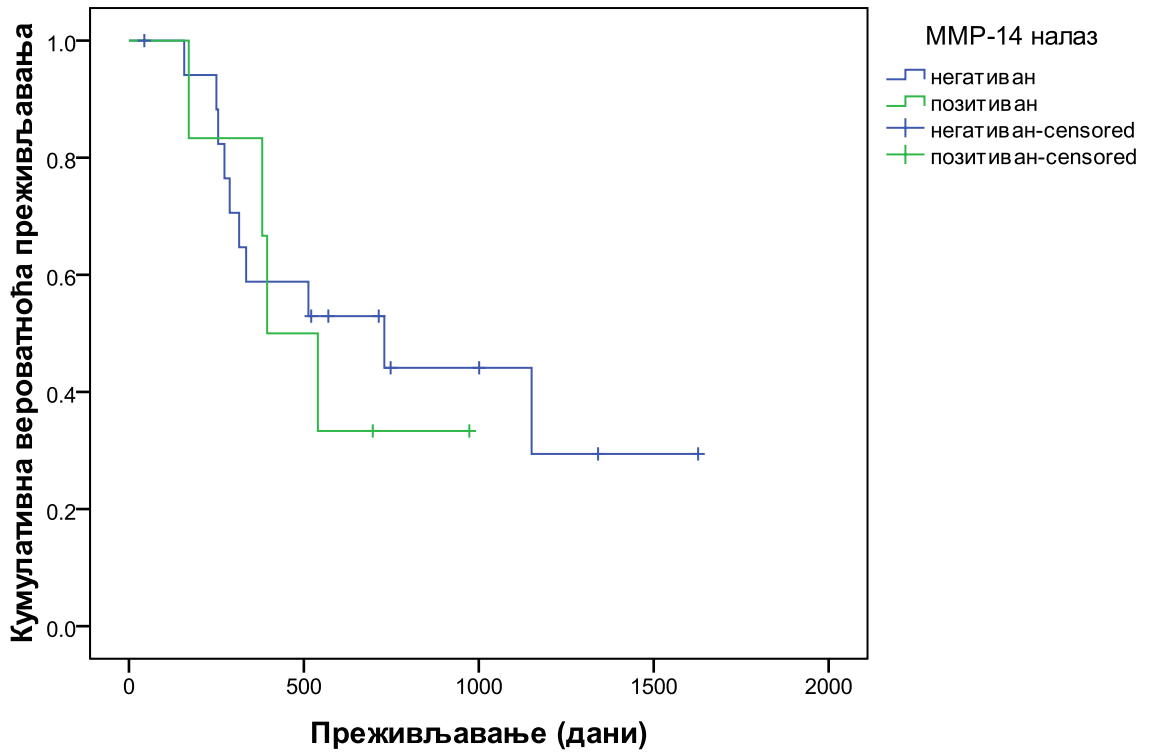
Преживљавање пацијената у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на MMP-14 маркер код пацијената са аденокарциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,721$ ), али ни код оних са сквамозелуларним карциномом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,494$ ) (табела 67, графикон 141 и 142). Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним MMP-14 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да не постоје значајне разлике између пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,330$ ) (графикон 144). Таква разлика није нађена ни код MMP-14 негативних пацијената (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,130$ ) (графикон 143).

**Табела 67.** Укупно преживљавање пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-14 имунопозитивност

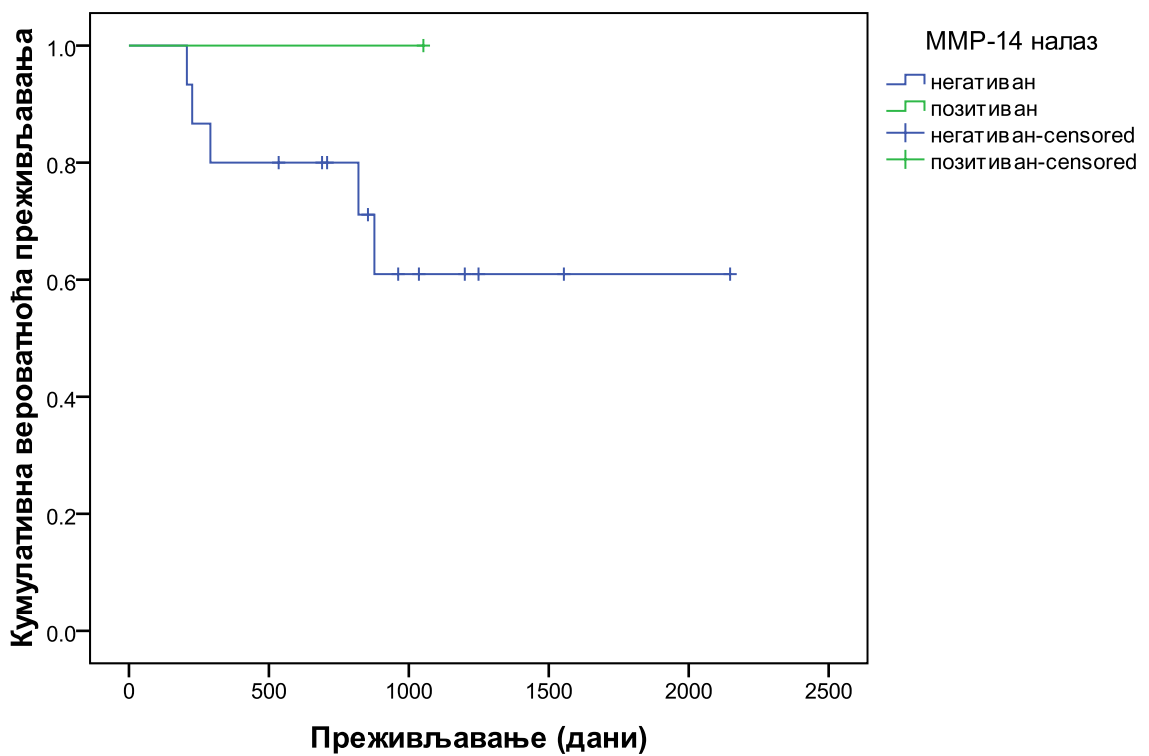
	MMP-14	Укупан број	Број умрлих	Censored	Преживљавање (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	18	10	8 (44,4)	852,6 (554,6 -1150,6)	$p=0,721^*$
	Позитивни	6	4	2 (33,3)	572,2 (329,6 -814,7)	
Сквамозелуларни карцином	Негативни	15	5	10 (66,7)	Не може да се уради, сви позитивни пацијенти censored	$p=0,494^*$
	Позитивни	1	-	1 (100,0)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који су на крају периода праћења били живи или су изгубљени током периода праћења

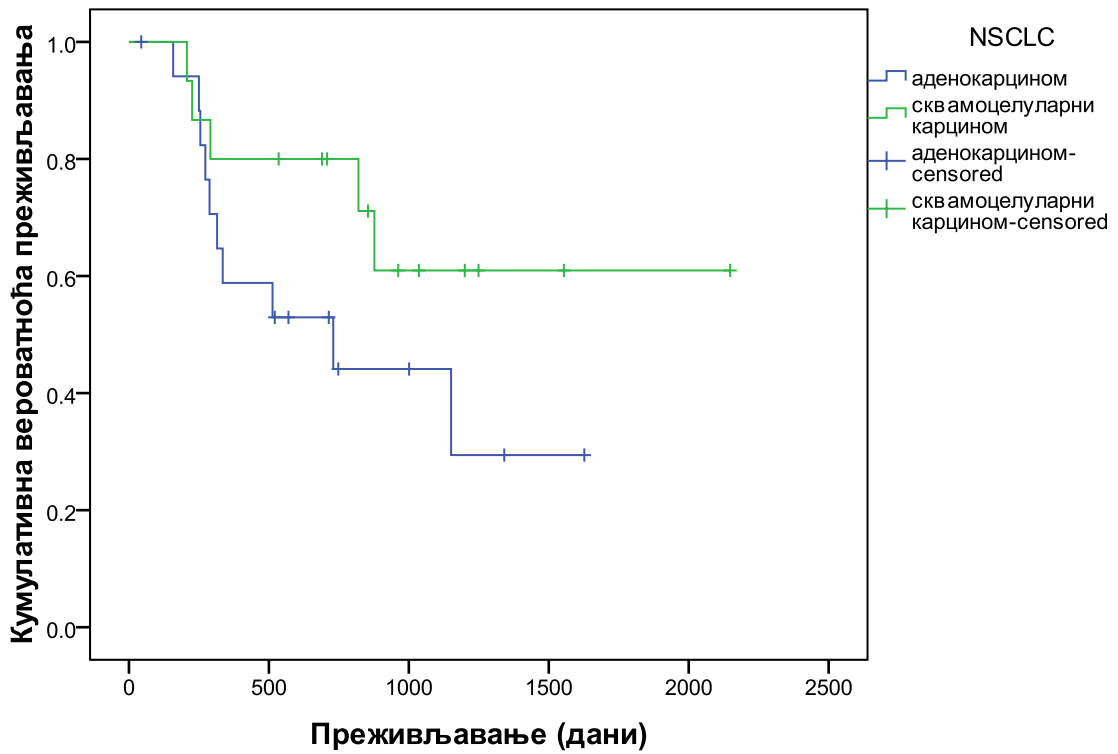
**Графикон 141.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-14 имунохистохемијску позитивност



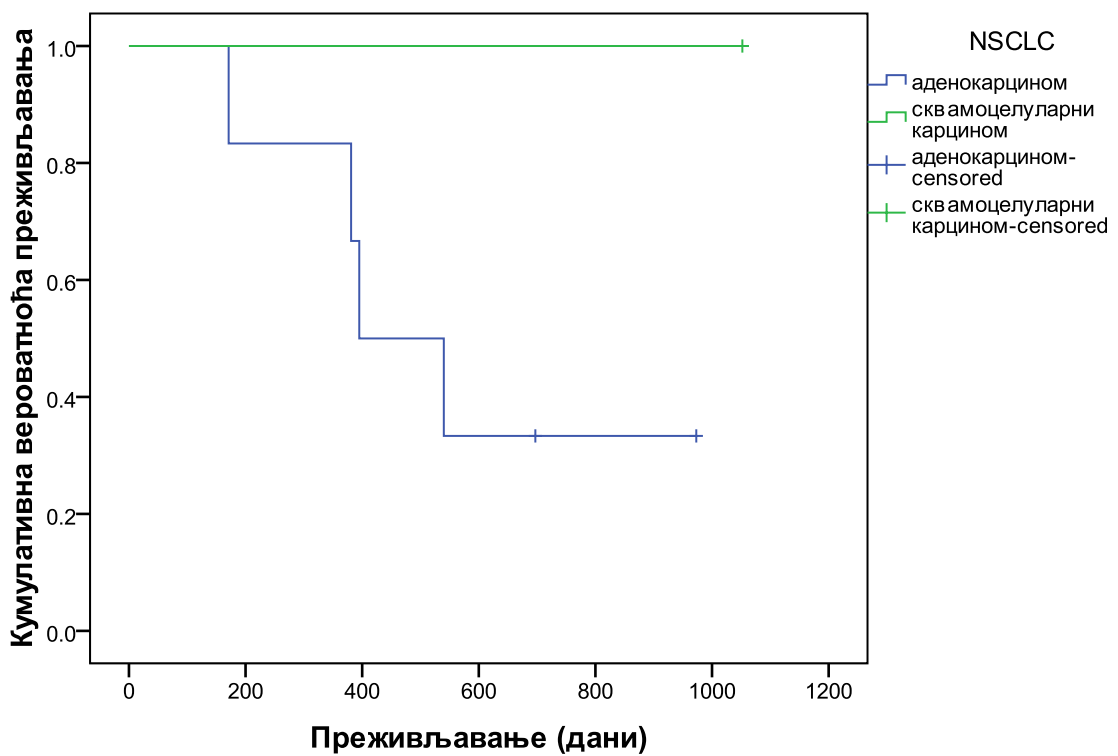
**Графикон 142.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на MMP-14 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 143.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као MMP-14 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 144.** Карпан-Мејер анализа- криве преживљавања пацијената који су се показали као MMP-14 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC





#### 4.13.Анализа времена до појаве рецидива у односу на имунохистохемијски налаз код пацијената са NSCLC

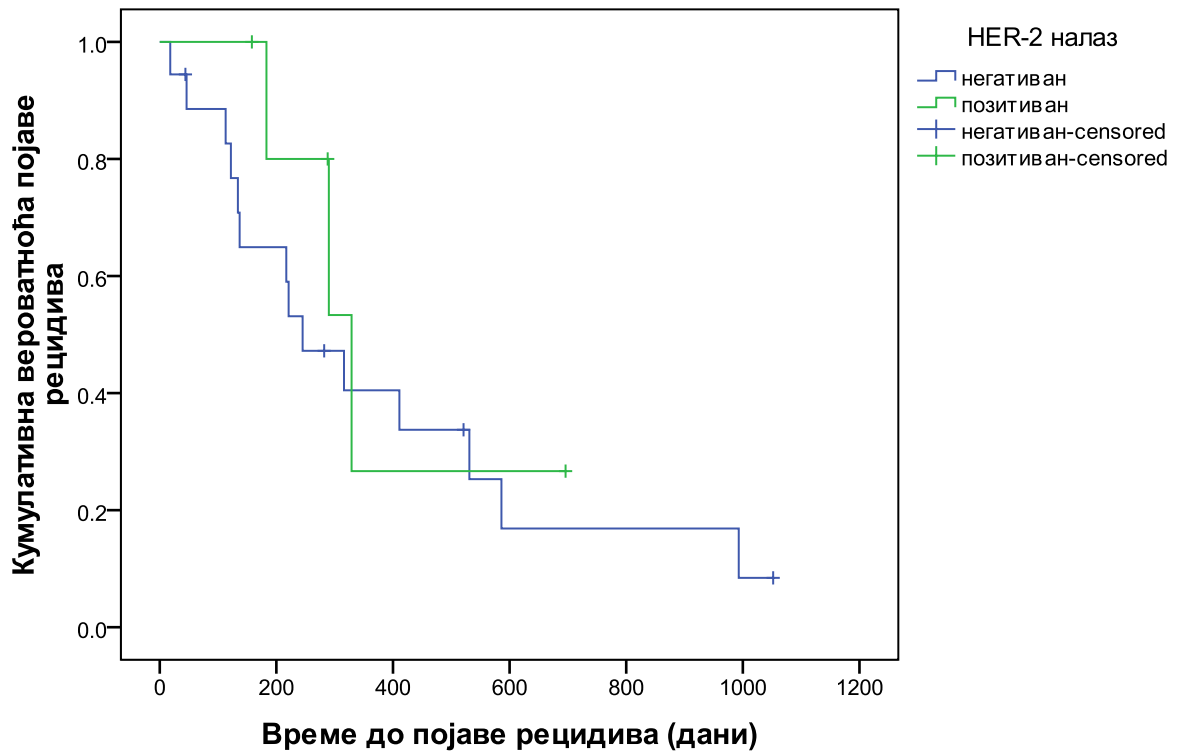
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на HER-2 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,462$ ), али ни код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,952$ ) (табела 68, графикони 145 и 146). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са негативним HER-2 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,005$ ) (графикон 147), а ова разлика није показана у групама са позитивним налазом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,825$ ) (графикон 148).

**Табела 68.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на HER-2 имунопозитивност

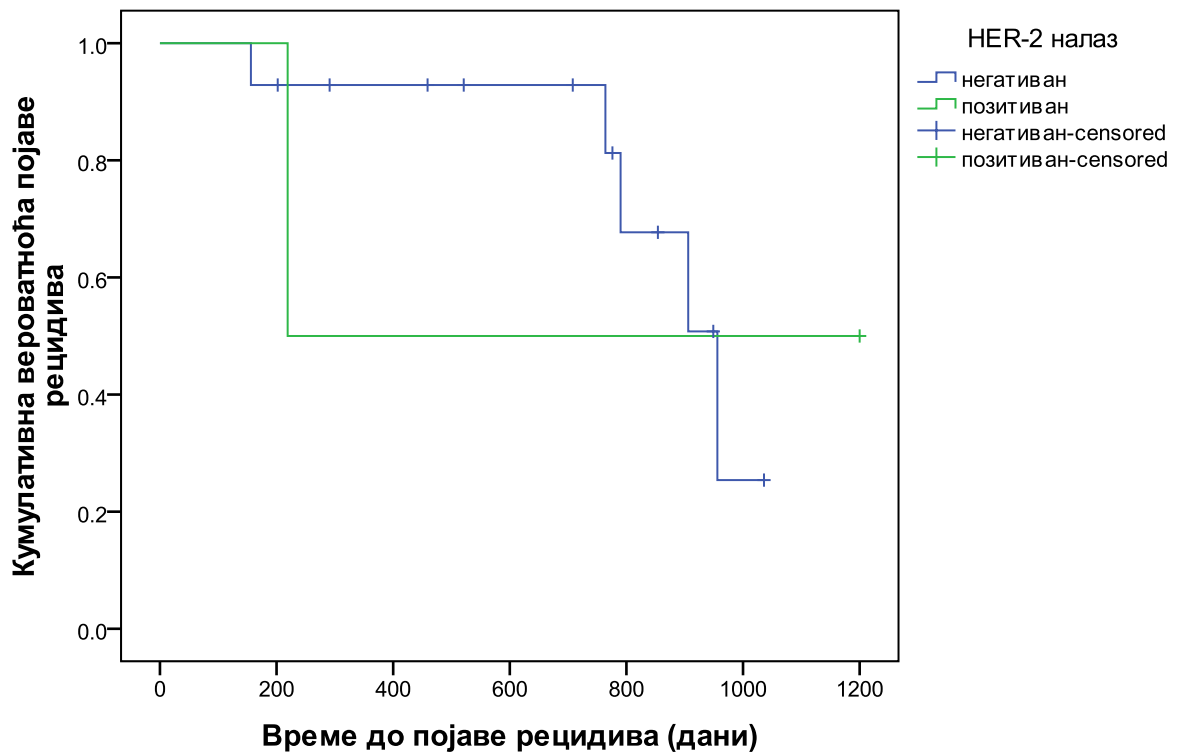
	HER-2	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	18	14	4 (22,2)	389,6 (225,5 -553,6)	$p=0,462^*$
	Позитивни	6	3	3 (50,0)	387,3 (199,0 -575,5)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	14	5	9 (64,3)	865,9 (741,3 -990,5)	$p=0,952^*$
	Позитивни	2	1	1 (50,0)	709,5 (29,7 -1389,3)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

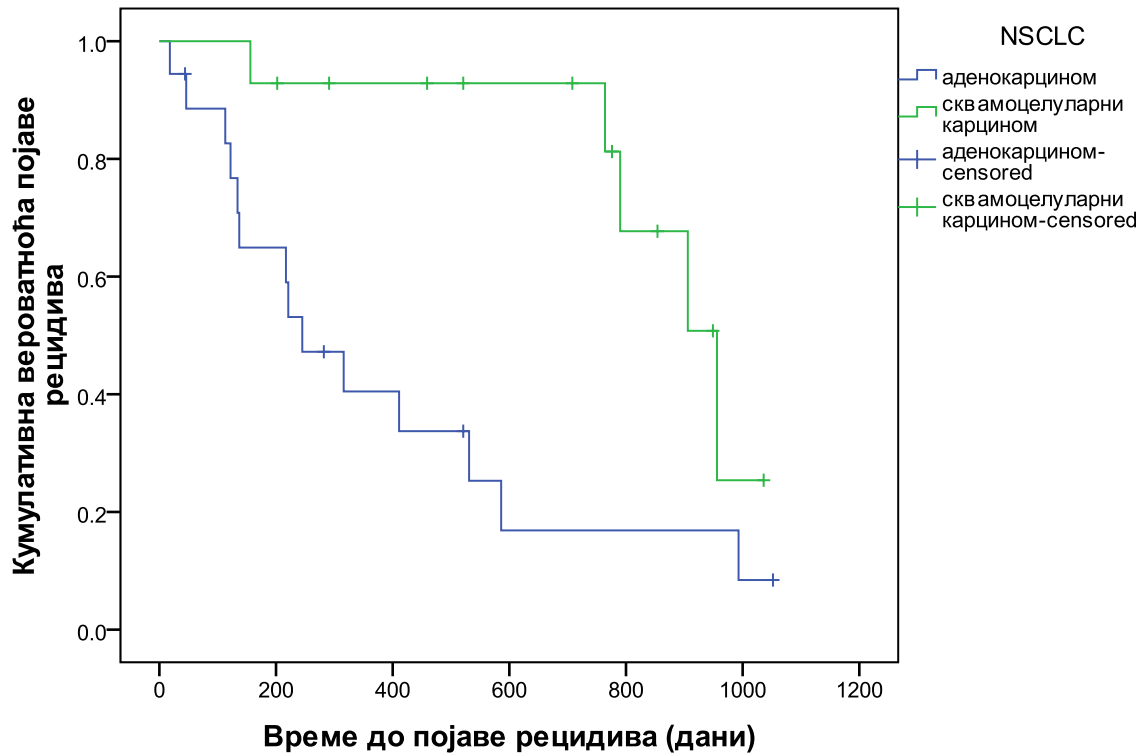
**Графикон 145.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на HER-2 имунохистохемијску позитивност



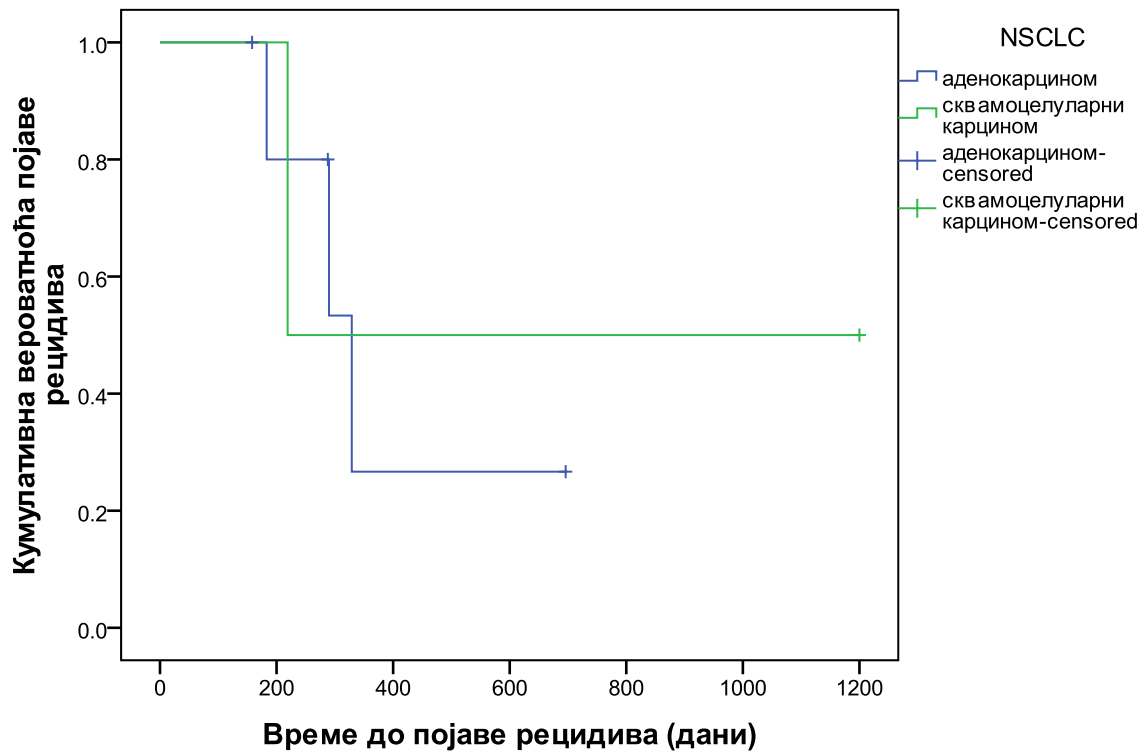
**Графикон 146.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на HER-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 147.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као HER-2 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 148.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као HER-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



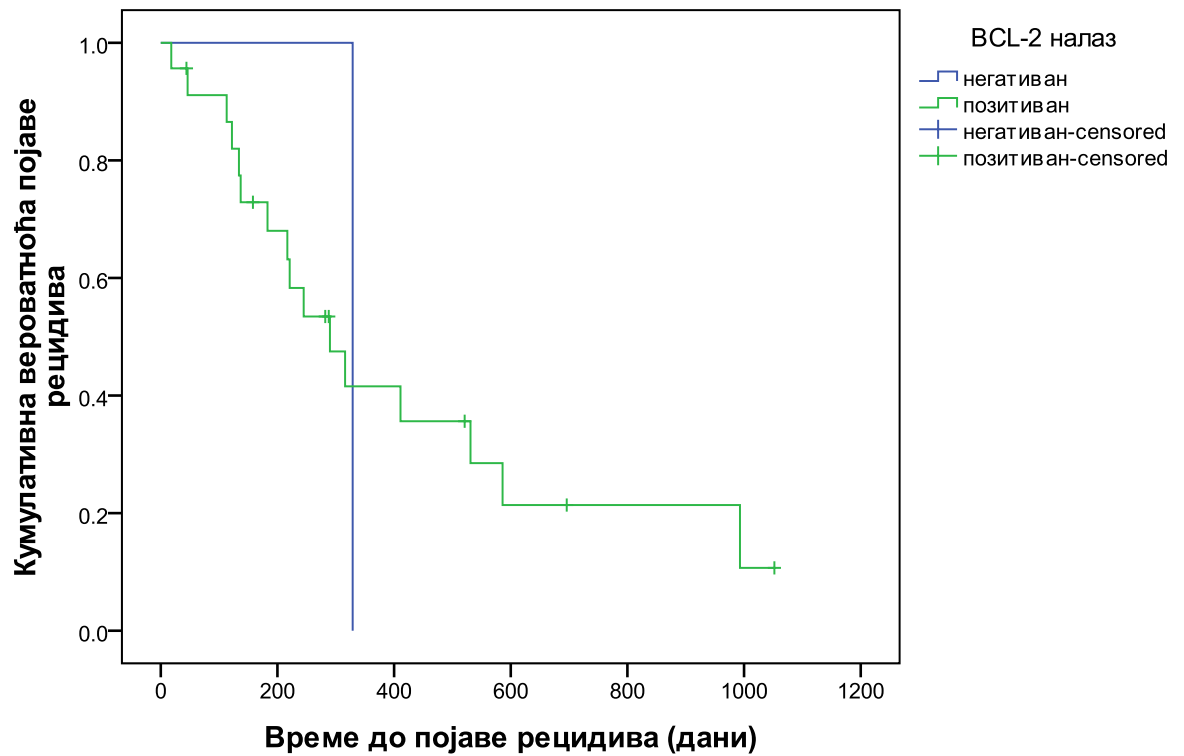
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на BCL-2 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,919$ ), док таква анализа није могла бити урађена код пацијената са сквамозелуларним карциномом где су сви били позитивни на BCL-2 маркер (табела 69, графикон 149). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним BCL-2 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,005$ ) (графикон 150).

**Табела 69.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на BCL-2 имунопозитивност

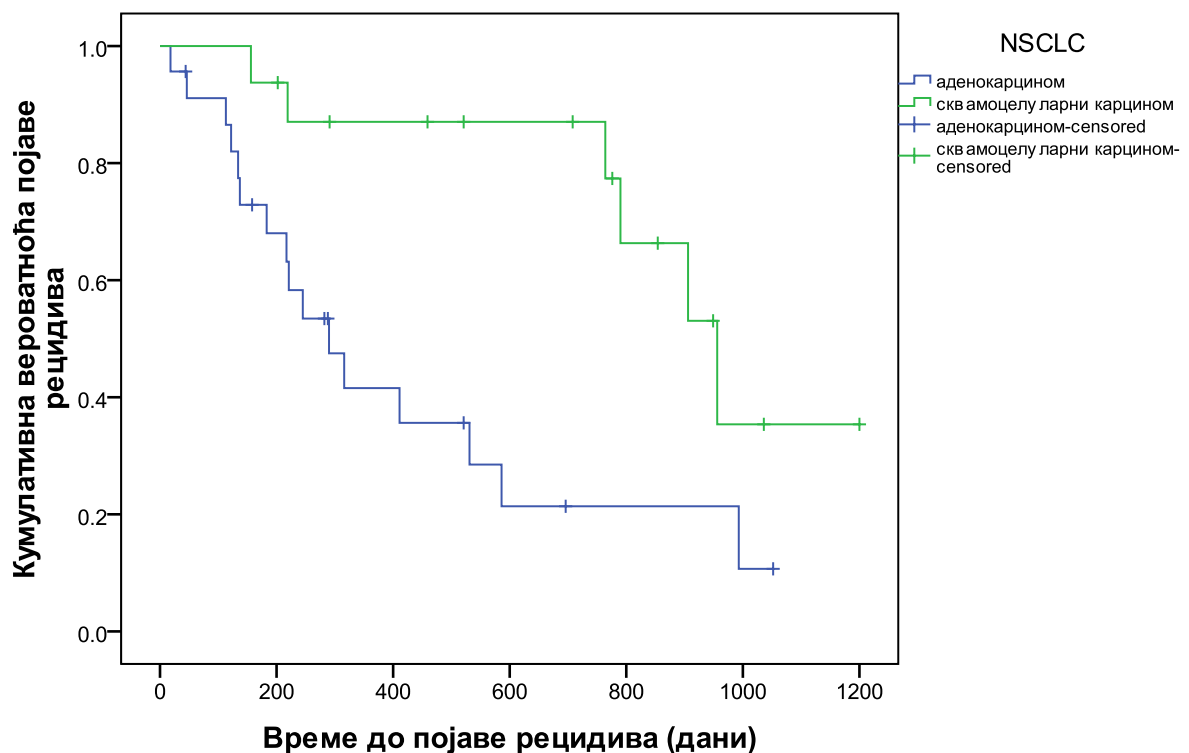
	BCL-2	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	1	1	-	329,0 (329,0 -329,0)	p=0,919*
	Позитивни	23	16	7 (30,4)	426,6 (269,5 -583,6)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	-	-	-	-	
	Позитивни	16	6	10 (62,5)	899,4 (721,7 -1077,1)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

**Графикон 149.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на BCL-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 150.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као BCL-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



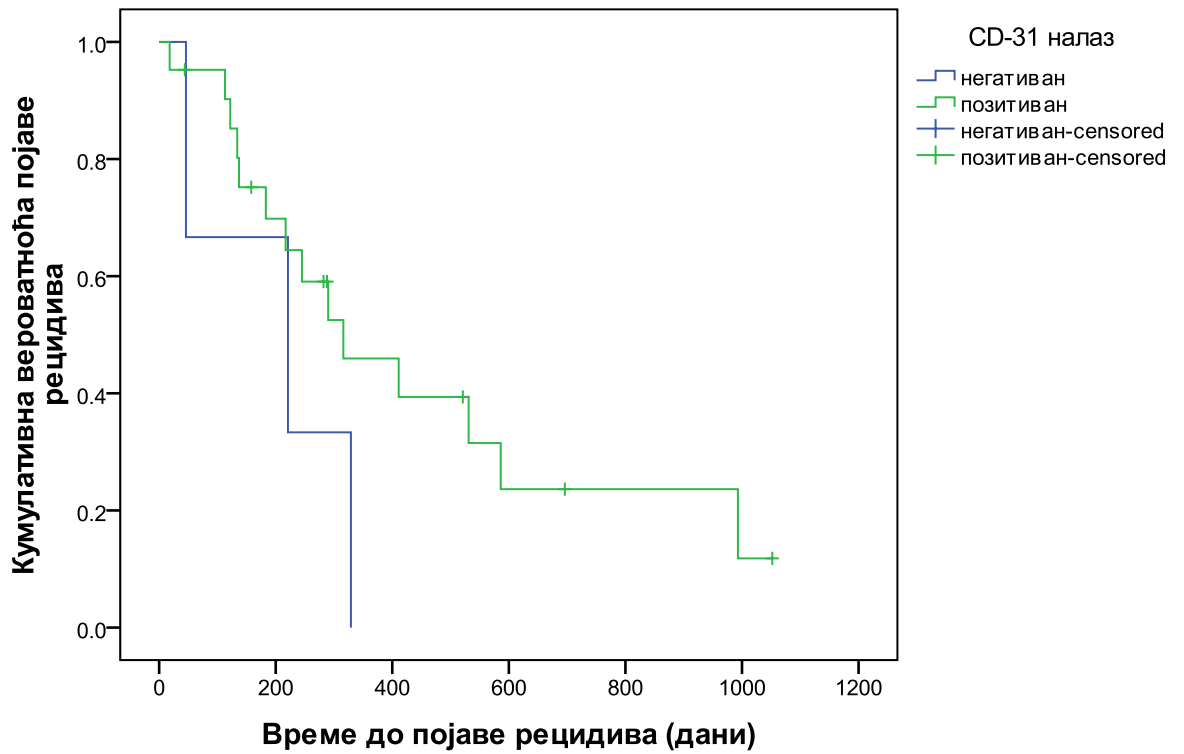
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на CD-31 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,187$ ), али ни код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,438$ ) (табела 70, графикон 151 и 152). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним CD-31 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,020$ ) (графикон 154), док таква разлика није показана у групи са негативним налазом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,104$ ) (графикон 153).

**Табела 70.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на CD-31 имунопозитивност

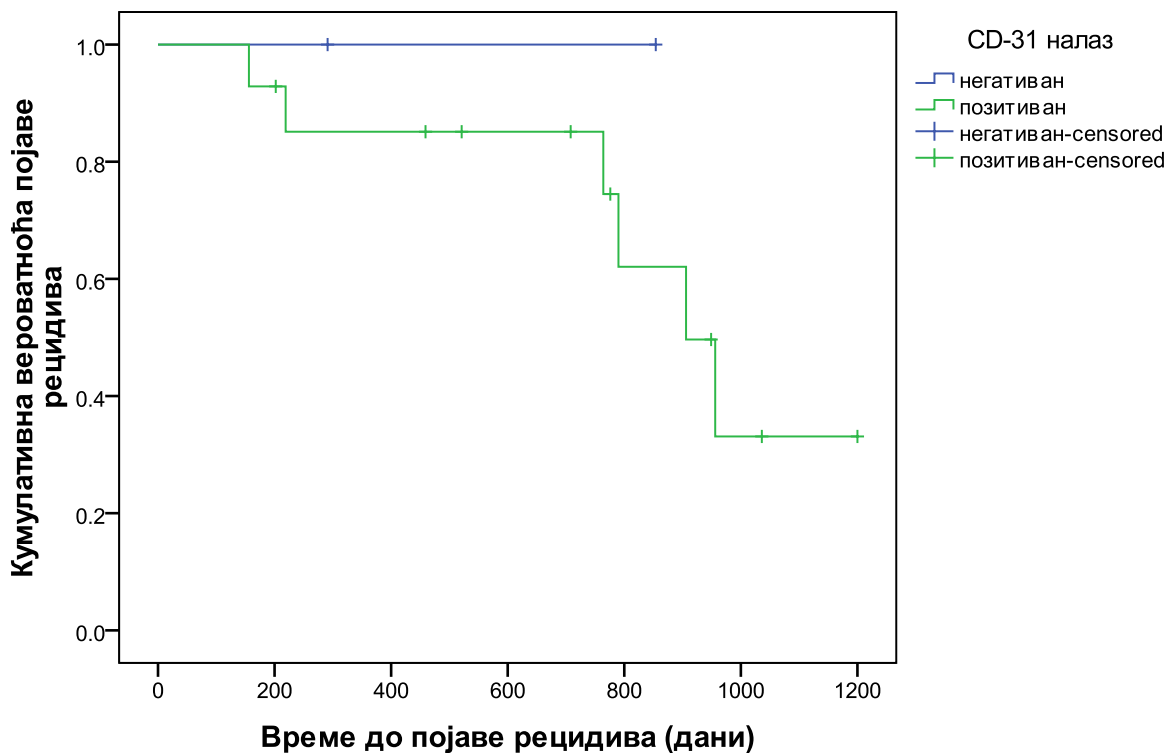
	CD-31	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	3	3	-	198,7 (37,0 -360,3)	$p=0,187^*$
	Позитивни	21	14	7 (33,3)	457,2 (290,1 -624,3)	
Сквамозелуларни карцином	Негативни	2	-	2 (100,0)	Не може да се уради, сви негативни пацијенти censored	$p=0,438^*$
	Позитивни	14	6	8 (57,1)		

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

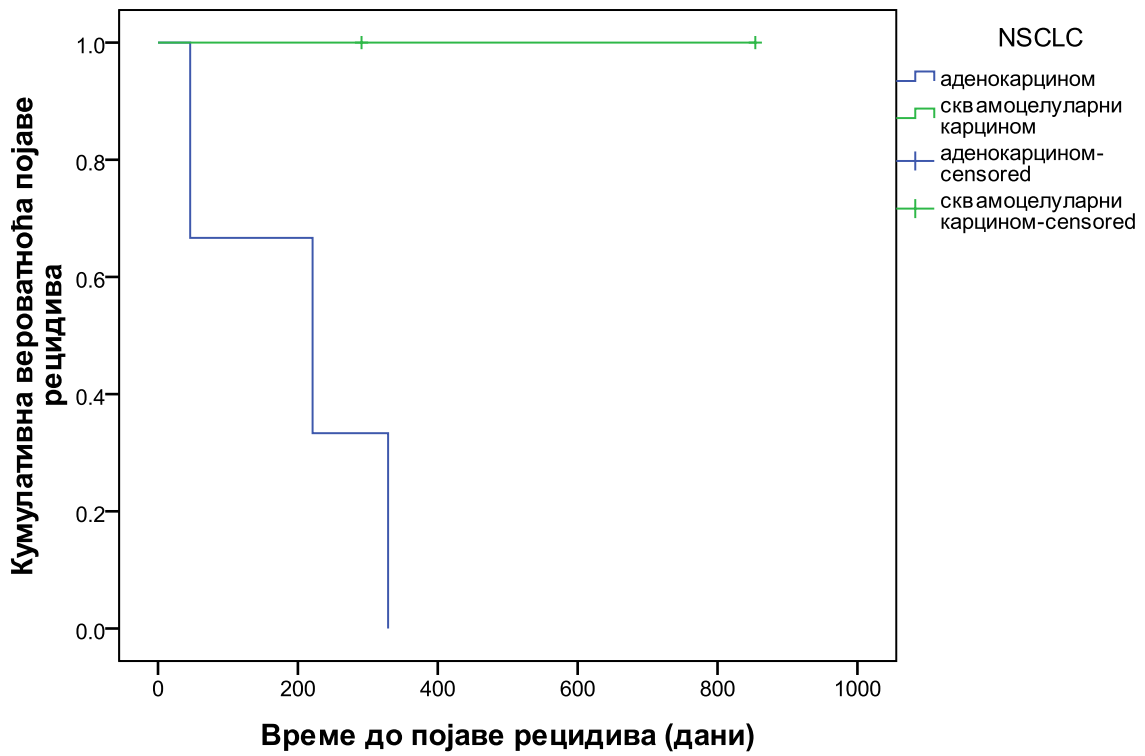
**Графикон 151.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на CD-31 имунохистохемијску позитивност



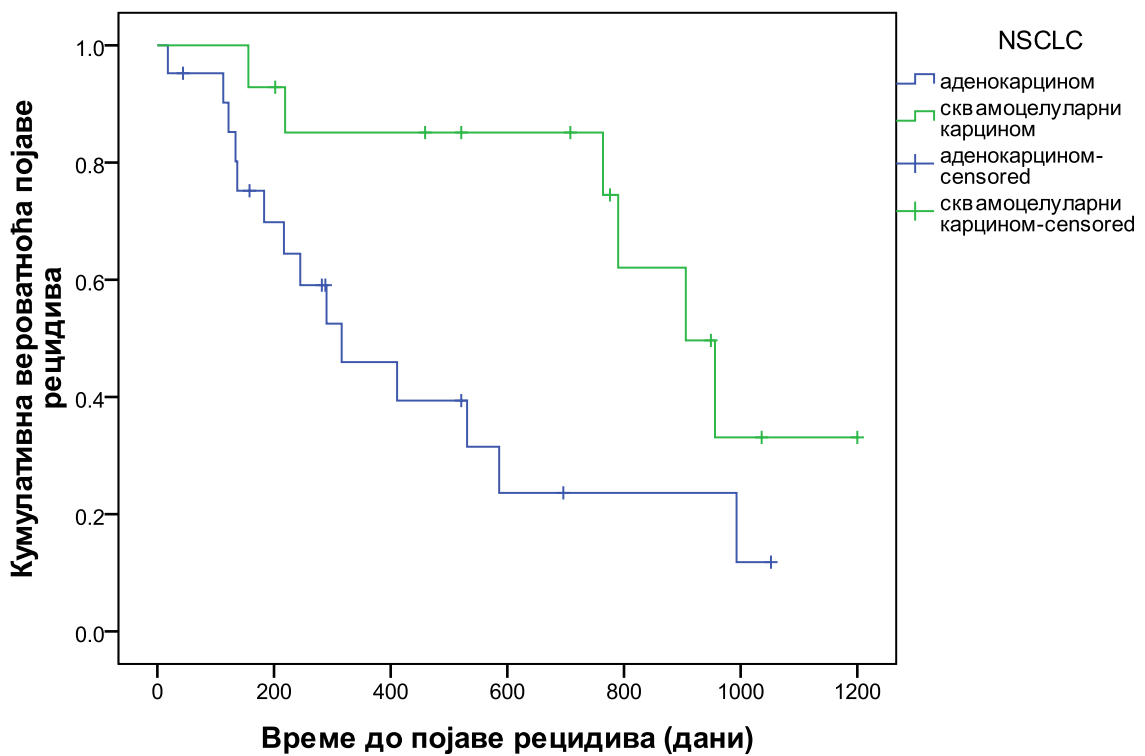
**Графикон 152.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на CD-31 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 153.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као CD-31 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 154.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као CD-31 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC





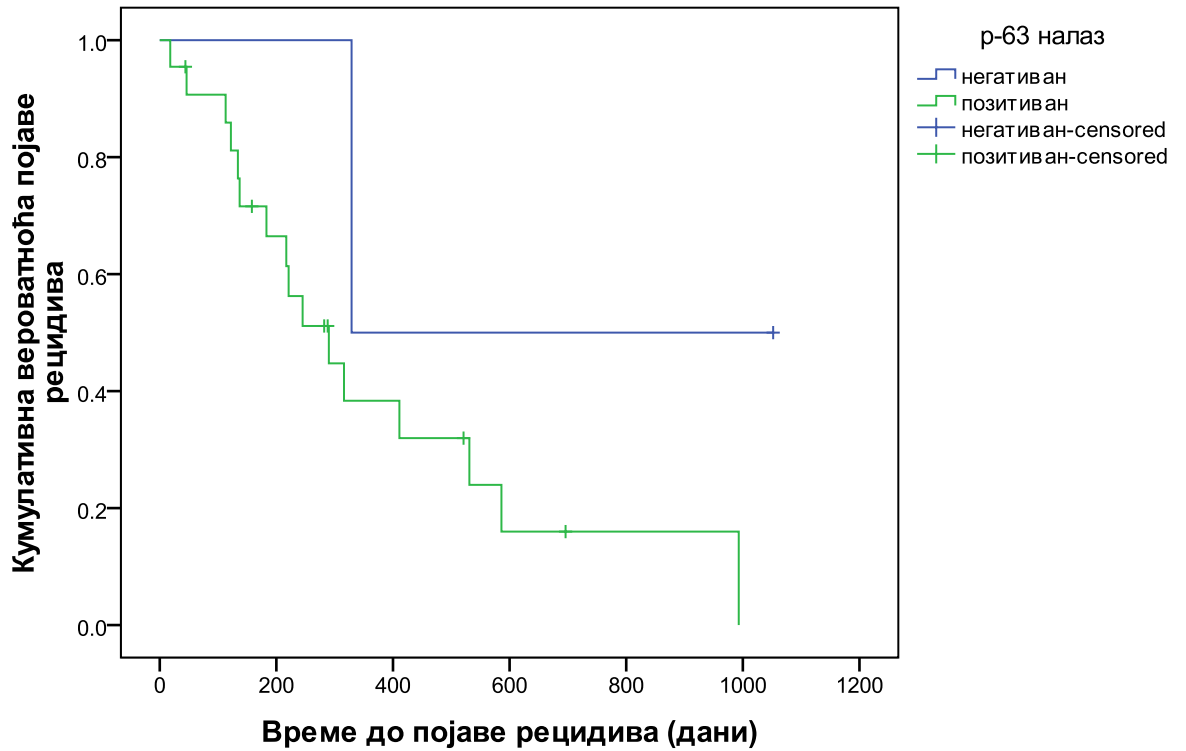
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на р-63 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,203$ ), док код сквамозелуларног карцинома није могуће урадити ову анализу јер су сви пацијенти са позитивним налазом (табела 71, графикон 155). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним р-63 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,001$ ) (графикон 156).

**Табела 71.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на р-63 имунопозитивност

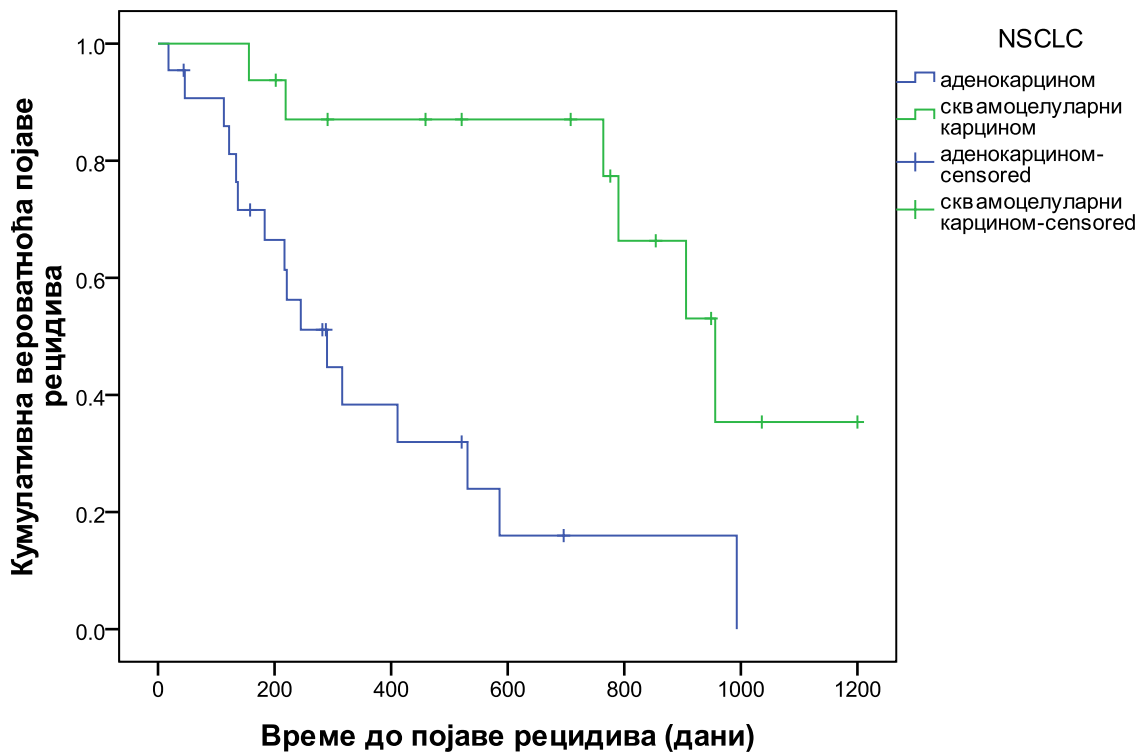
	р-63	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)- процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	2	1	1 (50,0)	690,5 (189,5 -1191,5)	$p=0,203^*$
	Позитивни	22	16	6 (27,3)	384,4 (234,6 -534,2)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	-	-	-	-	
	Позитивни	16	6	10 (62,5)	899,4 (721,7 -1077,1)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

**Графикон 155.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на р-63 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 156.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као р-63 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



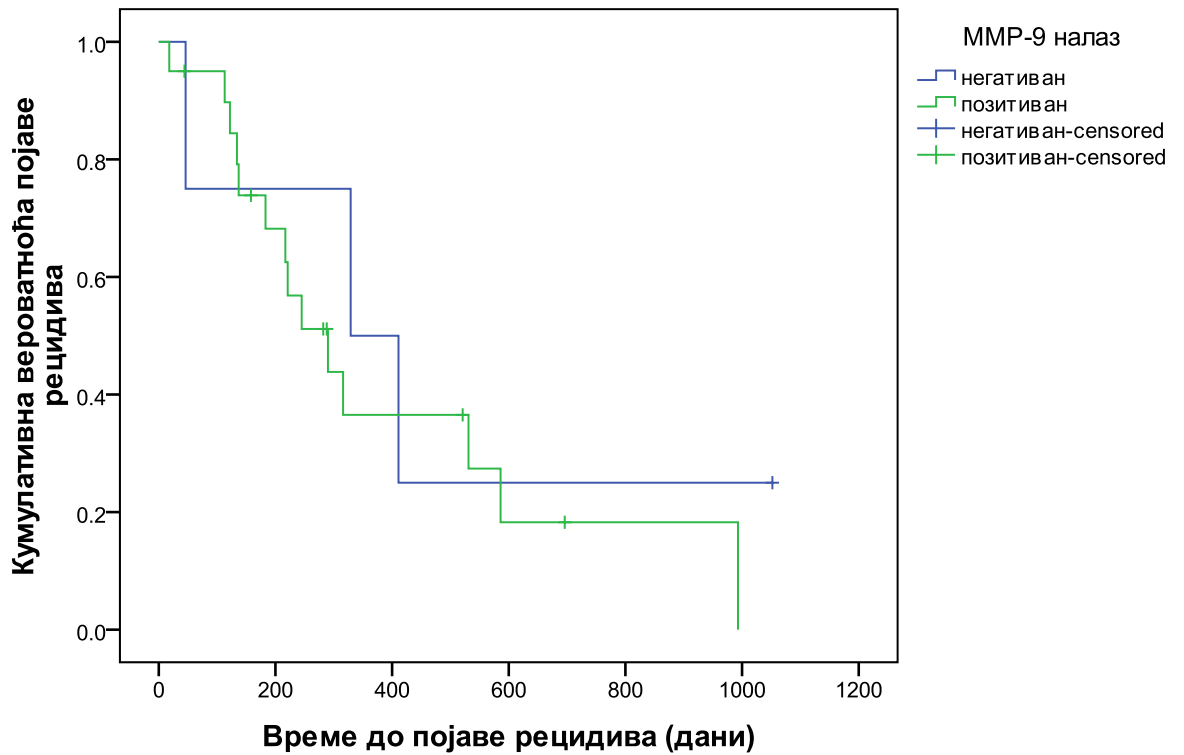
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на MMP-9 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,543$ ), али ни код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,914$ ) (табела 72, графикон 157 и 158). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним MMP-9 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,005$ ) (графикон 160), док таква разлика није показана у групи са негативним налазом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,309$ ) (графикон 159).

**Табела 72.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-9 имунопозитивност

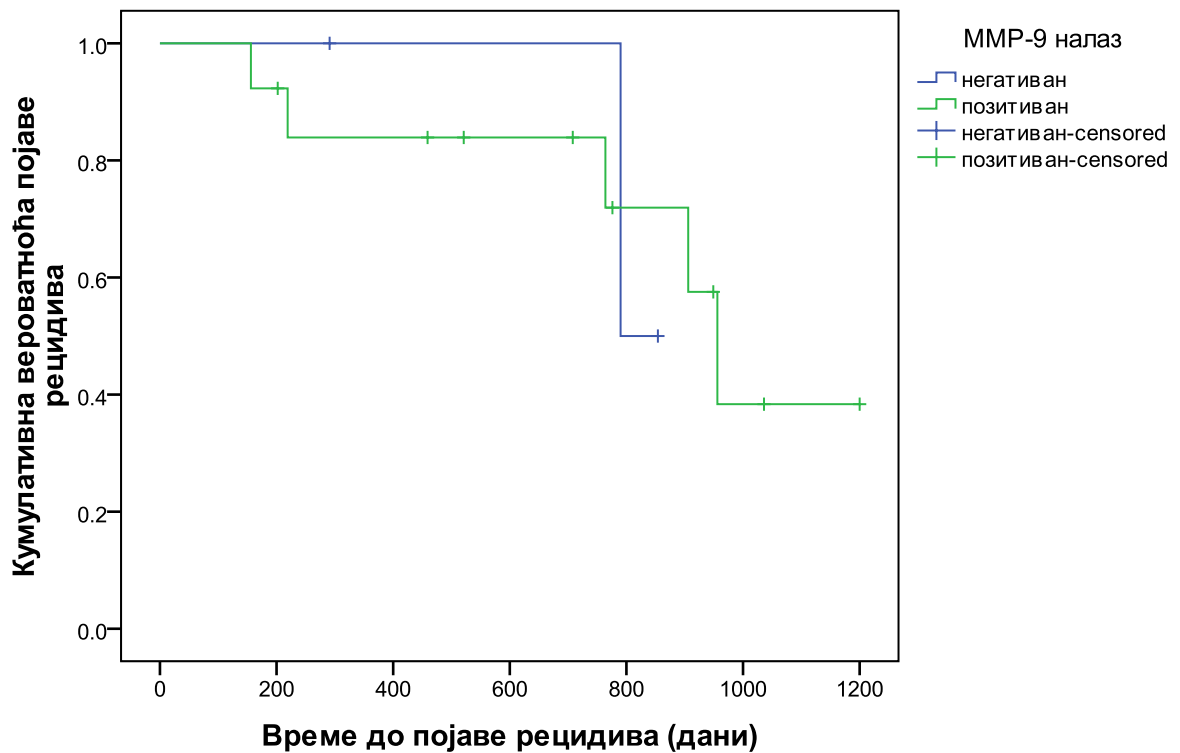
	MMP-9	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	4	3	1 (25,0)	459,5 (98,9 -820,0)	$p=0,543^*$
	Позитивни	20	14	6 (30,0)	404,6 (239,6 -569,5)	
Сквамозелуларни карцином	Негативни	3	1	2 (66,7)	822,0 (777,6 -866,3)	$p=0,914^*$
	Позитивни	13	5	8 (61,5)	896,0 (689,1 -1102,9)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

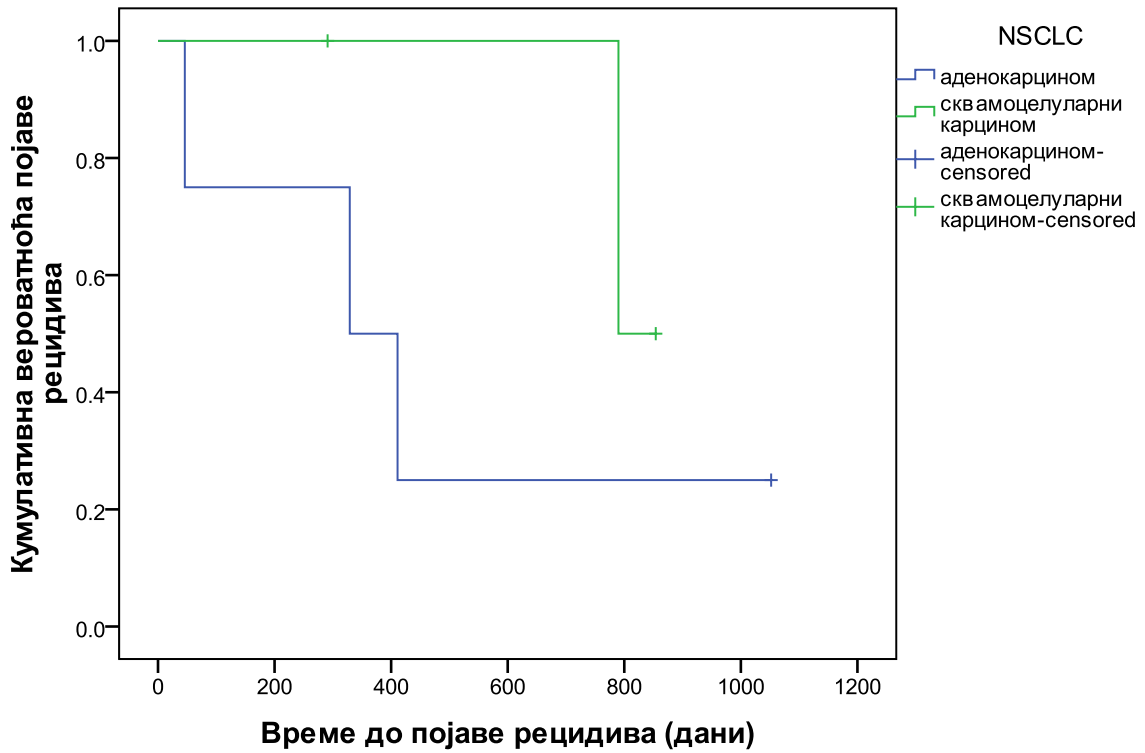
**Графикон 157.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-9 имунохистохемијску позитивност



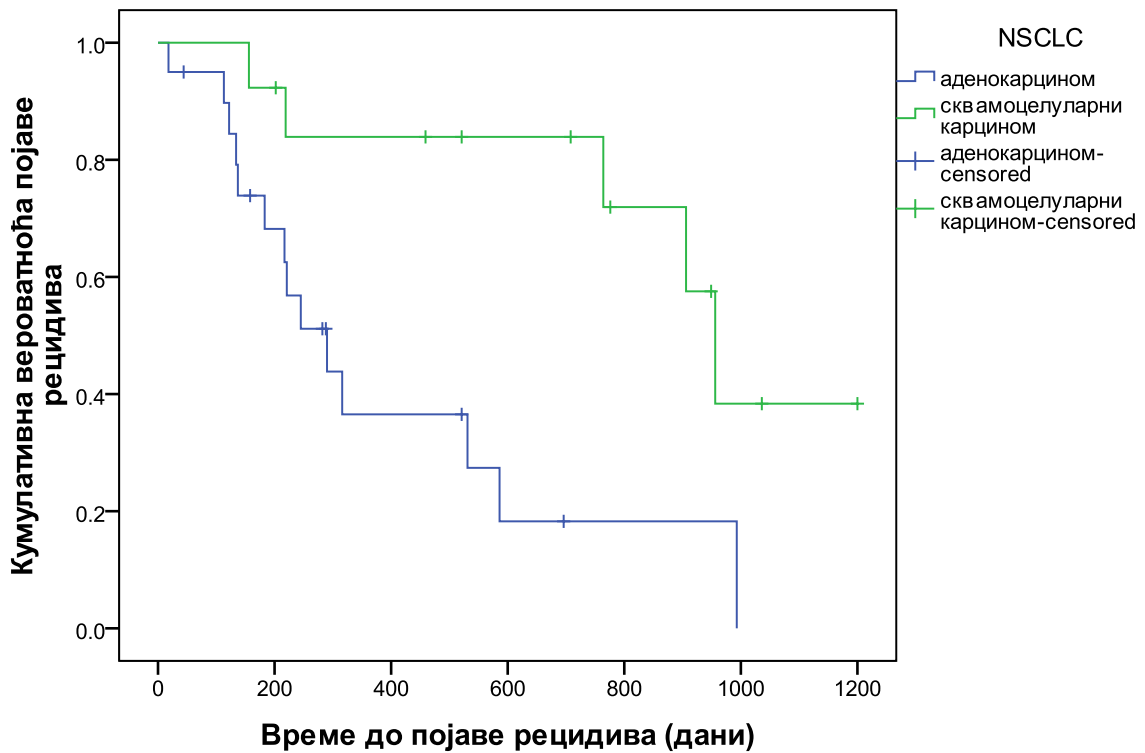
**Графикон 158.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозеларним карциномом у односу на MMP-9 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 159.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-9 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 160.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-9 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



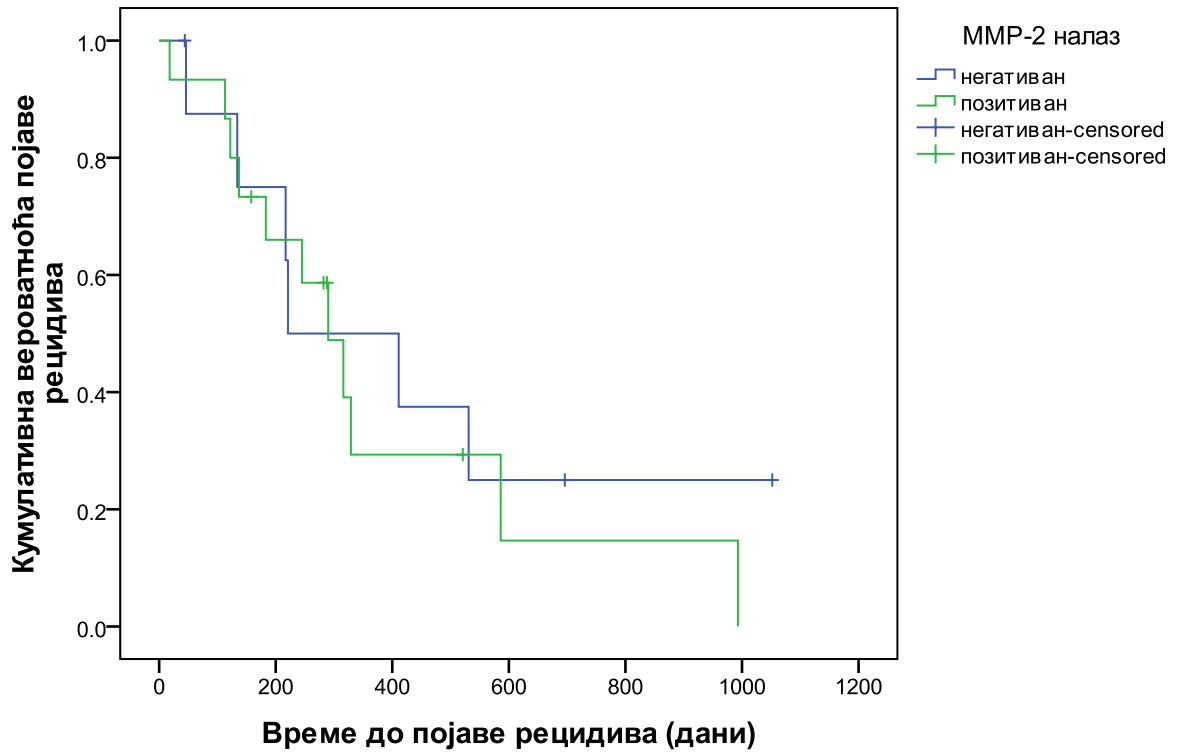
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на MMP-2 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,590$ ), али ни код сквамозелуларног карцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,610$ ) (табела 73, графикон 161 и 162). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним MMP-2 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,025$ ) (графикон 164), док таква разлика није показана у групи са негативним налазом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,089$ ) (графикон 163).

**Табела 73.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-2 имунопозитивност

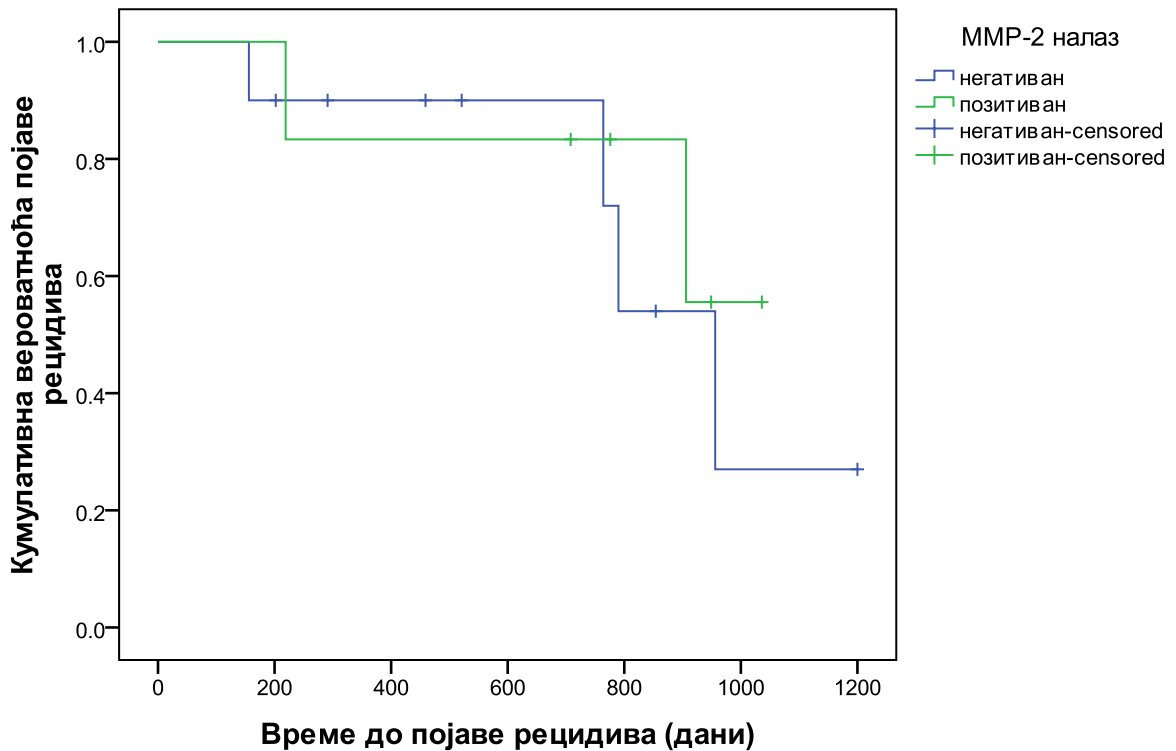
	MMP-2	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	p вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	9	6	3 (33,3)	458,0 (200,8 -715,2)	$p=0,590^*$
	Позитивни	15	11	4 (26,7)	380,4 (196,2 -564,6)	
Сквамозелуларни карцином	Негативни	10	4	6 (60,0)	877,4 (667,4 -1087,5)	$p=0,610^*$
	Позитивни	6	2	4 (66,7)	863,7 (625,9 -1101,6)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

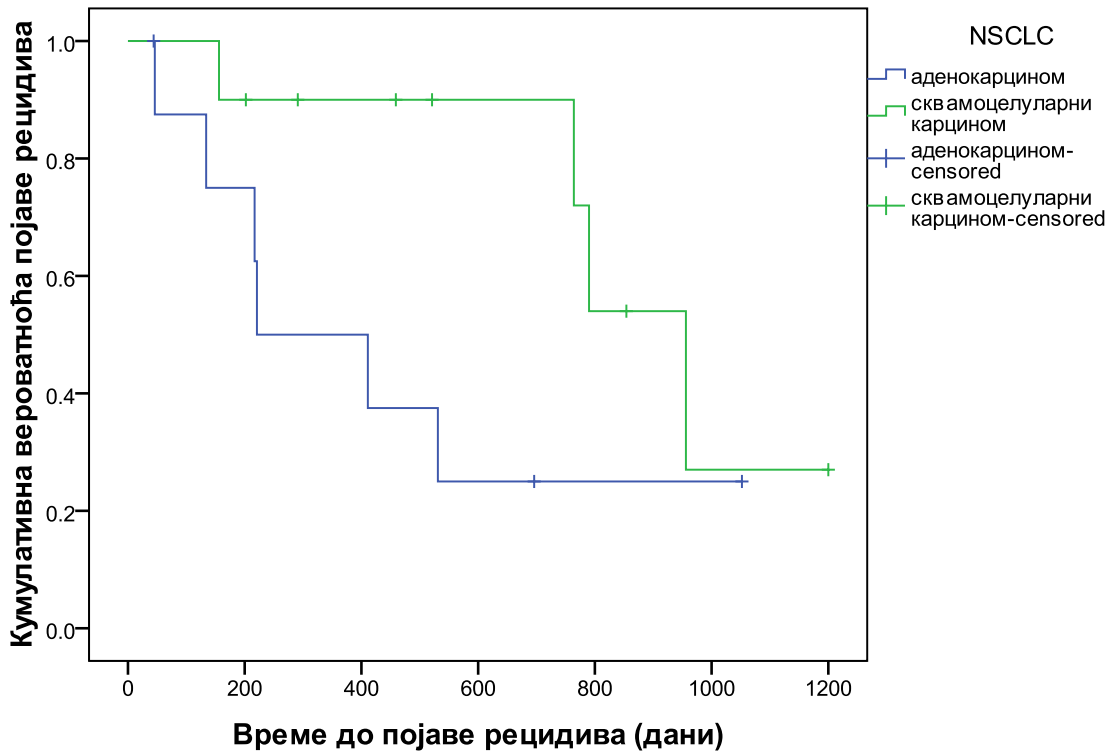
**Графикон 161.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-2 имунохистохемијску позитивност



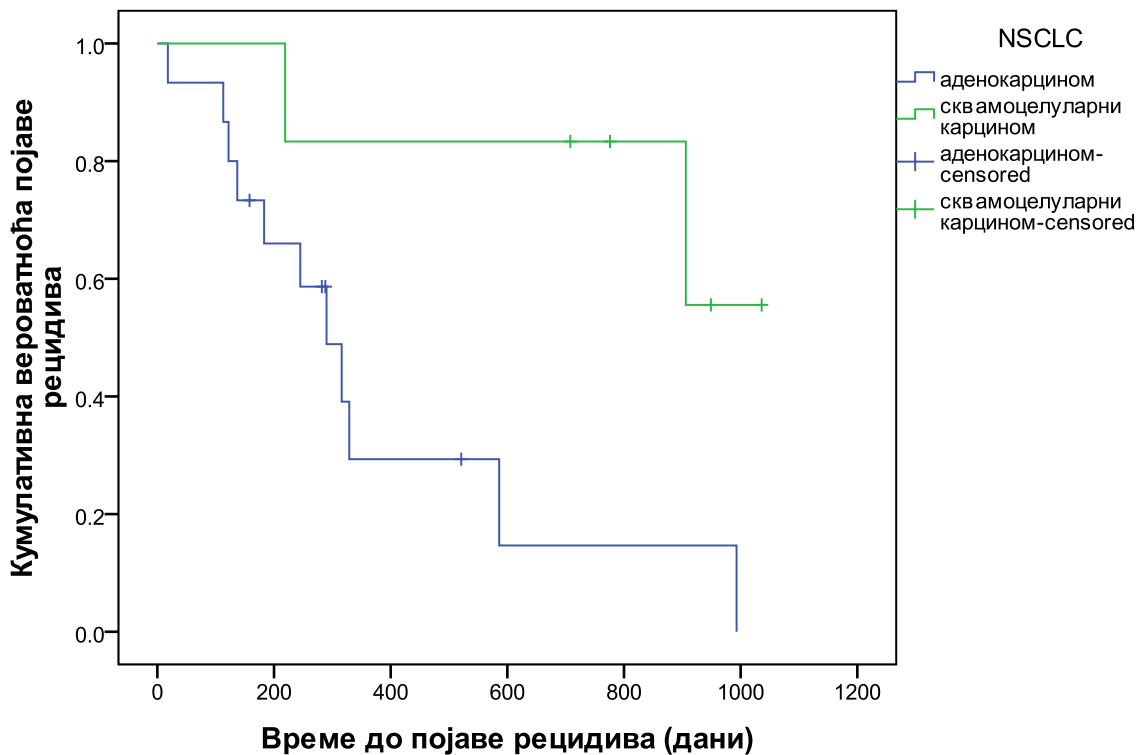
**Графикон 162.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на MMP-2 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 163.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-2 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 164.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-2 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC





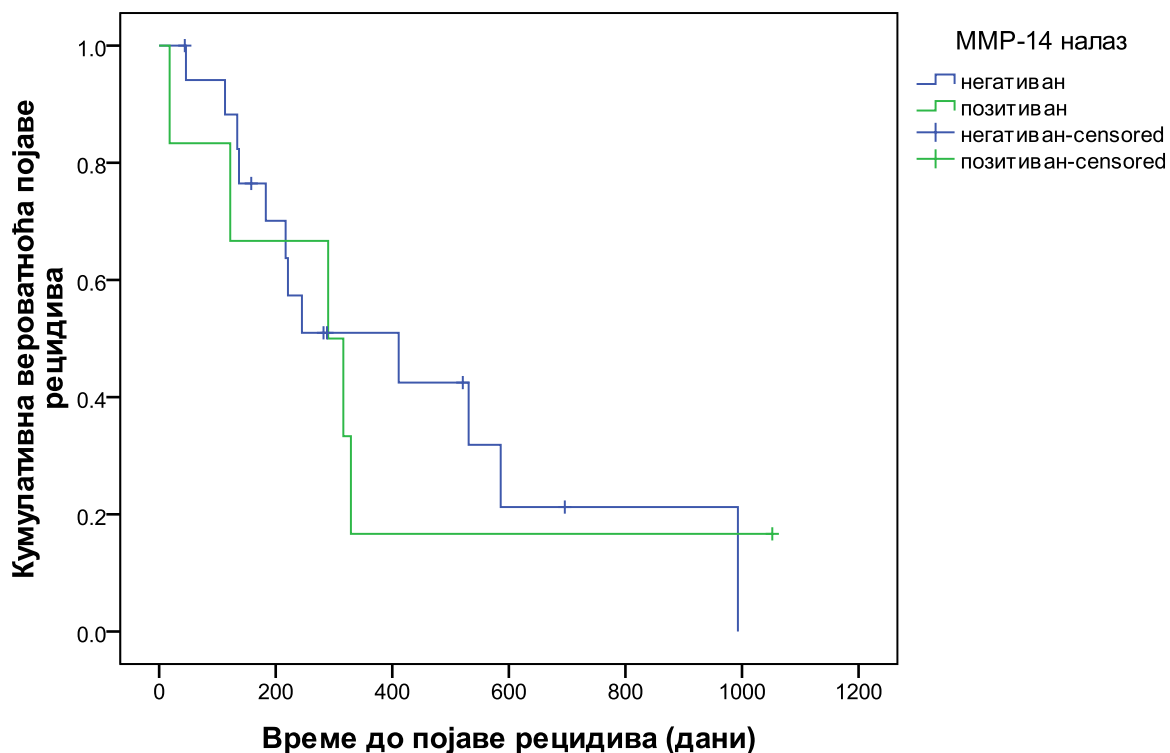
Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на MMP-14 туморски маркер код аденокарцинома (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,817$ ), док код сквамозелуларног карцинома разлика је значајна али због само једног пацијента у групи са позитивним налазом, клинички налаз није значајан (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,014$ ) (табела 74, графикон 165 и 166). Међутим, значајна разлика је нађена код групе са негативним MMP-14 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,002$ ) (графикон 167), док таква разлика није показана у групи са позитивним налазом (Log Rank (Mantel-Cox) тест;  $p=0,450$ ) (графикон 168).

**Табела 74.** Време до појаве рецидива болести пацијената са NSCLC на крају периода праћења у односу на MMP-14 имунопозитивност

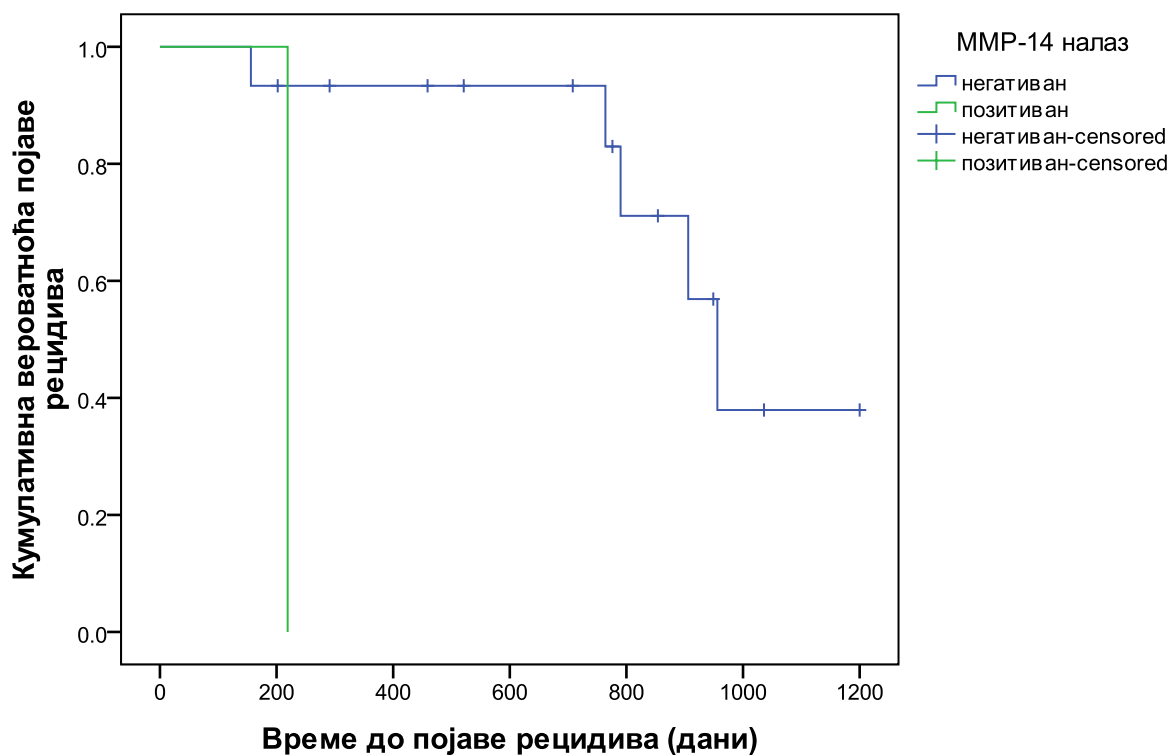
	MMP-14	Укупан број	Број са рецидивом	Censored	Време до појаве рецидива (дани)-процењена СВ (ИП 95%)	р вредност
				Број (%)		
Аденокарцином	Негативни	18	12	6 (33,3)	445,0 (265,0 -624,9)	$p=0,817^*$
	Позитивни	6	5	1 (16,7)	354,5 (89,1 -619,9)	
Сквамоцелуларни карцином	Негативни	15	5	10 (66,7)	948,5 (786,4 -1110,6)	$p=0,014^*$
	Позитивни	1	1	-	219,0 (219,0 -219,0)	

\*- Log Rank (Mantel-Cox) тест; СВ- средња вредност; ИП- интервал поверења; Censored- то су пацијенти који на крају периода праћења нису имали рецидив болести

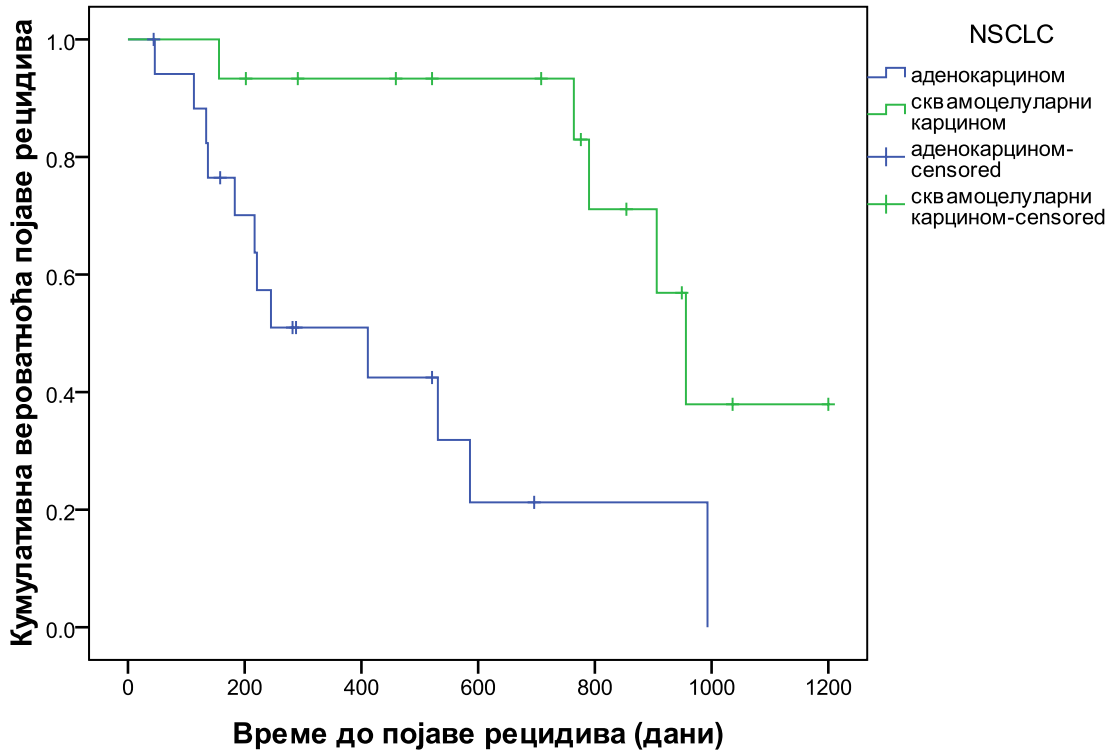
**Графикон 165.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са аденокарциномом у односу на MMP-14 имунохистохемијску позитивност



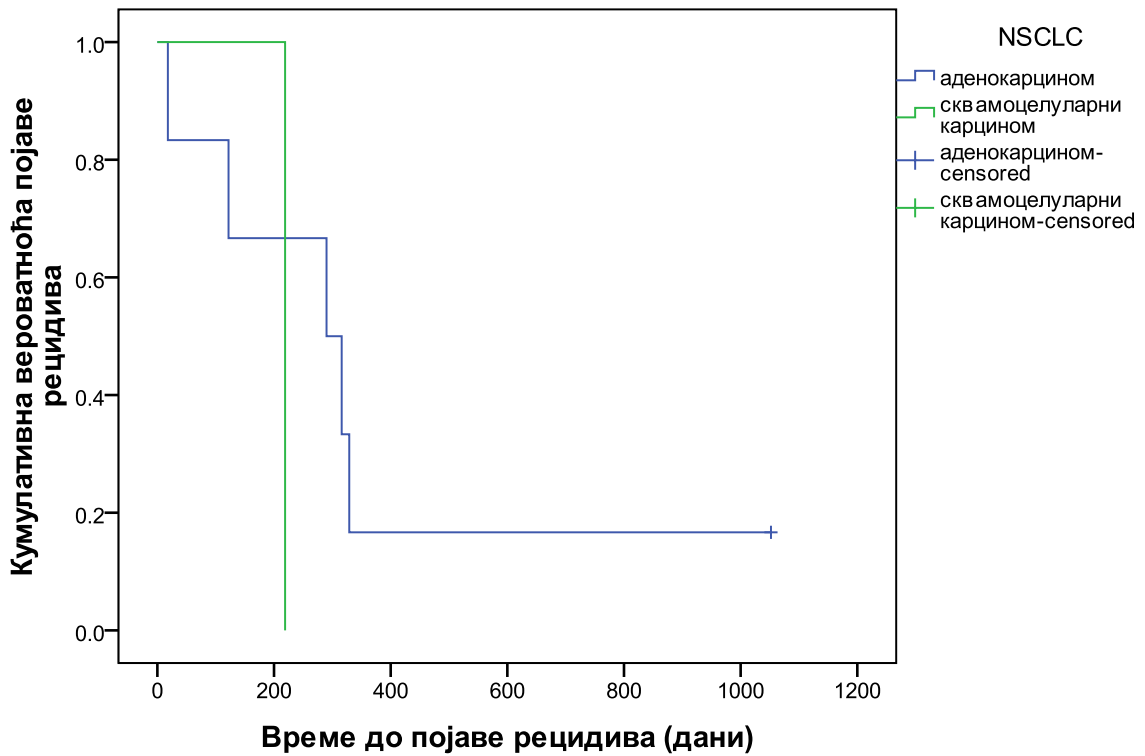
**Графикон 166.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената са сквамозелуларним карциномом у односу на MMP-14 имунохистохемијску позитивност



**Графикон 167.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-14 негативни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



**Графикон 168.** Карпан-Мејер анализа- криве времена до појаве рецидива пацијената који су се показали као MMP-14 позитивни у односу на хистопатолошки тип NSCLC



## 5. Дискусија

На основу методологије Global Burden of Disease, процењено је да је широм света током 2015. године било 17,481 милиона случајева тумора, односно 8,713 милиона случајева са смртним исходом. Између 2005. и 2015. године, инциденца нових случајева карцинома порасла је око 33% (3). Инциденца карцинома трахеје, бронхија и плућа је процењена на 2,019 милиона нових случајева. Ова анатомска локација је била на другом месту после карцинома дојке (2,422 милиона случајева). Неситноћелијски карцином плућа наставља да буде и даље један од најчешћих узрочника смртних случајева повезаних са карциномом (2). Због тога, наша студија има за циљ да процени укупно преживљавање хируршки лечених пацијената са NSCLC на основу TNM класификације, хистопатолошког типа тумора, имунохистохемијских карактеристика туморског ткива и других значајних показатеља.

Након хируршке ресекције туморске масе, последњих петнаест година адјувантна хемиотерапија се сматра стандардним модалитетом лечења за пацијенте са NSCLC чији дијаметар тумора преко 5 cm, а последње две године преко 4 cm (33, 46-49, 84). С друге стране, циљана биолошка терапија побољшала је значајно резултате лечења код пацијената са NSCLC који већ имају метастатску форму болести (2, 33). Међутим, за највећи број пацијената хемиотерапијски протокол базиран на платини остаје и даље златни стандард. Овај вид лечења довео је до значајног повећања стопе укупног преживљавања хируршки лечених пацијената са NSCLC, у просеку од 10-11 месеци (85).

У нашој студији, мушкарци су били чешће заступљени у обе групе пацијената, и код сквамозелуларног и код аденокарцинома. Међутим, у групи са сквамозелуларним карциномом мушкарци су били око 25% чешће заступљени у поређењу са аденокарциномом, што се објашњава повезаношћу са пушењем. Код мушкараца се значајно чешће развија карцином трахеје, бронхија и плућа у поређењу са женама. Један на 18 мушкараца и једна на 45 жена развије овај тип карцинома у старосној групи од рођења до 79 година старости (3). Слично и у Сједињеним америчким државама, карцином плућа је на другом месту у оба пола, са процењено 115.060 нових случајева код мушкараца и 106.070 код жена (86). Процењен број пацијената са карциномом плућа широм света је у сталном порасту од око 51% од 1985. године до данас (44% повећање код мушкараца; 76% повећање код жена). Веће повећање код жена може се објаснити чињеницом да се временом изгубила разлика између пол у смислу пушења и изложености другим факторима ризика, што је некада било значајно чешће код мушкараца, што данас више није ситуација (86). Инциденција рака плућа у Србији, према подацима из Регистра за рак у Централној Србији,

показује да је у 2011. години, последњој за коју су подаци доступни, било дијагностиковано 3.621 нових случајева карцинома плућа код мушкараца и 1005 случајева код жена (87). Недостатак ових података је што не знамо који је удео пацијената са ситноћелијским, а који са неситноћелијским карциномом плућа.

Слични подаци су добијени и на 250 пацијената са NSCLC у стадијуму од I-IIIА лечених хирушки у Клиничком центру Србије, где је такође показано да су мушкарци доминантни (око 75% од свих оболелих који су оперисани) (88). И код ових пацијената је показано да су мушкарци били старији од жена, мада је та разлика била мања него у нашем узорку, у просеку око 1,1 годину, док је у нашој студији била око 4 година. Слични подаци су добијени и у другим новијим студијама, где је 63,88-85,7% пацијената са NSCLC било мушког пола (89, 90).

Наши пацијенти са сквамoцелуларним карциномом су били значајно старији у односу на аденокарцином. Ово се објашњава чињеницом да је сквамoцелуларни карцином повезан са многим факторима ризика, пушењем, дијетом, додацима храни, алкохолом, загађењима ваздуха и друго (42), док аденокарцином, иако се већина случајева виде код пушача, чешће се развија код особа које никада нису биле пушачи (8). Због тога, код аденокарцинома се поставља раније дијагноза у односу на сквамoцелуларни карцином, и сматра се да то није повезано са спољашњим факторима ризика, већ са унутрашњим факторима, типа генетике, присуства одређених позитивних туморских маркера и друго.

Битна разлика је нађена код женског пола, где се показало да су жене са сквамoцелуларним карциномом у просеку старије око 10 година у поређењу са пацијенткињама са аденокарциномом. То се такође објашњава животним разликама, пушачком навиком, хормонским статусом жена, који се мења у позним годинама услед уласка у менопаузу, јер је познато да је естроген заштитник жена, и са његовим падом у овом периоду та разлика између мушкараца и жена се губи (91, 92). С друге стране, постоје и студије које су показале везу између примене хормонске терапије код жена и повећане инциденције NSCLC код њих (93, 94). Ово је посебно значајно код жена које примају хормонску терапију и које су пушачи, где је ризик већи и до 2,5 пута у односу на оне које нису биле пушачи и нису примале хормонску терапију (95).

Нешто већа заступљеност жена у односу на очекиване, можда може да се објасни и чињеницом да је просечни животни век жена у Србији већи него код мушкараца. Према подацима Министарства здравља Р. Србије, просечан животни век мушкараца у 2009. био је 71,1 годину, док је просечан животни век жена био 76,4 године (88).

Интересантно је и да је дистрибуција оба хистолошка типа карцинома била чешћа код мушкараца, али да је код женског пола аденокарцином био чешћи, док је код мушкараца

сквамоцелуларни био чешћи. Сличне податке су добили истраживачи и у другим студијама (88).

У односу на иницијални клинички TNM стадијум није нађена значајна разлика у дистрибуцији пацијената са NSCLC. Слично је и у односу на хируршки хистопатолошки и TNM стадијум. Након операције пацијената са NSCLC такође није нађена значајна разлика у дистрибуцији пацијената. Најчешће су оперисани пацијенти у IIА стадијуму у оба хистолошка типа карцинома. Пошто је између иницијалног клиничког и хируршког патохистолошког и TNM стадијума нађена значајна корелација ( $r=0,714$ ;  $p<0,001$ ), што иде у прилог да иницијална процена пре саме операције може бити коришћена адекватно приликом одабира иницијалне терапије. Ови подаци такође иду у прилог тврдње да се пацијенти дијагностикују у свим стадијумима болести, од I до IIIА, а постоје случајеви који се ухвате и у *in situ* стадијуму, али и у IV стадијуму болести. Ова подела на стадијуме је битна због адекватног одабира терапије и процене прогнозе болести, што је показано још у давним студијама, а потврђено је и у академској студији у Клиничком центру Србије на 360 пацијената са NSCLC, где је мултирегресионом и мултиваријантном анализом показано да је TNM класификација и даље најзначајнији прогностички фактор (96).

Лечење након операције, поред TNM стадијума, зависи и од других хистопатолошких и имунохистохемијских карактеристика туморског ткива. Због тога смо и ми пратили следеће показатеље: ресекциону површину, дезмоплазију, лимфоваскуларну и перинеуралну инвазију. Ове карактеристике су значајне, јер код виших стадијума тумора они могу ићи у прилог лошије прогнозе лечења. Поред тога, значајни параметари су и хистолошки и нуклеарни градус. Сви ови показатељи су имали лошије резултате код аденокарцинома, што иде у прилог лошијег преживљавања и веће агресивности аденокарцинома у односу на сквамоцелуларни карцином (88, 97).

Неки аутори сматрају да је некада преживљавање пацијената са аденокарциномом и сквамоцелуларним карциномом било слично, а да је разлика у корист сквамоцелуларног карцинома направљена услед револуције циљане терапије (88), која је значајно продужила укупно преживљавање пацијената са сквамоцелуларним карциномом. Добро преживљавање код карцинома плућа у стадијуму II и IIIА се управо може објаснити чињеницом да се код ових стадијума обавезно даје адјувантна хемиотерапија (88). Код оних случајева где након ресекције није била индикована адјувантна хемиотерапија, најчешће су имали краће време до појаве рецидива и лошије преживљавање (98). Код пацијената где је додавана хемиотерапија у стадијуму III, у односу на пацијенте где није додавана хемиотерапија, преживљавање је било значајно боље након 5 година од постављања дијагнозе болест (60% у односу на 33%, редом) (90).

Стопа рецидива је била статистички значајно већа код пацијената са аденокарциномом (68,2%) у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом (41,5%). То објашњава већу агресивност аденокарцинома. Након појаве рецидива болести, већина ових пацијената је била у IV стадијуму, односно имала је удаљене рецидиве (метастазе) и то значајно чешће код сквамoцелуларног карцинома.

Пацијенти са аденокарциномом имају лошију прогнозу у односу на сквамoцелуларни карцином, на основу литературе (97). Слично литературним подацима, у нашој студији, стопа морталитета је била значајно већа код аденокарцинома (43,2%) у поређењу са сквамoцелуларним карциномом где је била 19,5%. На основу литературе, генерално, за све пацијенте са NSCLC, стопа петогодишњег преживљавања у стадијуму IA, IB, IIA и IIB је око 49%, 45%, 30 и 31%, редом (99). Ова стопа је код стадијума IIIA и IIIB око 14%, односно 5%, редом.

Укупно преживљавање пацијената у односу на рецидив је веома значајно. Стопа појаве рецидива на основу литературе након хирушке ресекције је између 30 и 75% (100). Већина рецидива тумора имају удаљен карактер и више од 80% рецидива се јавља током прве 2 године након ресекције. Укупно преживљавање је било мање код пацијената са рецидивом, а који су имали аденокарцином, у поређењу са сквамoцелуларним карциномом, за око 620 дана. И ова чињеница иде у прилог веће агресивности аденокарцинома. Што се тиче ризика од смртог исхода, пацијенти са аденокарциномом имали су већу стопу смртог исхода током времена у поређењу са пацијентима који су имали сквамoцелуларни карцином и то на пример, ризик од смртности након 500 дана је око 10% код сквамoцелуларног а око 30% код аденокарцинома (односно ризик од смртог исхода је око три пута већи код аденокарцинома). У раније споменутој студији у Клиничком центру Србије на 360 пацијената са NSCLC, укупно десетогодишње преживљавање је имало 27,47% пацијената, док је петогодишње преживљавање имало 38,06% њих (96). Код нас је укупно преживљавање било значајно боље, код аденокарцинома 56,8%, а код сквамoцелуларног карцинома 80,5%, односно у просеку пацијенти са аденокарциномом су живели до краја периода праћења 1304,8 дана (или 3,5 година), а са сквамoцелуларним карциномом 1858,3 дана (или 5,1 година). Овакво значајно побољшање преживљавања наших пацијената може се приписати савременијој и бољој терапији, обавезној примени адјувантне хемиотерапије након хирушке ресекције, бољој и ранијој дијагностици и другим значајним факторима (84).

Време до појаве рецидива је веома битно за укупно преживљавање и може бити најзначајнији индикатор прогнозе болест (101). Оно је било у нашој студији статистички значајно краће код пацијената са аденокарциномом, где је просечан период до појаве

рецидива био 366,50 дана, док је тај период код сквамозелуларног карцинома био 707,94 дана од тренутка завршетка оперативног лечења ових пацијената. Код наших пацијената је показано да је на крају периода праћења без рецидива болести било 31,8% пацијената са аденокарциномом, односно 58,5% са сквамозелуларним карциномом. То је у складу са литературом, где је показано да је у четворогодишњем периоду праћења раније у периоду од 1999-2002. године, удео без рецидива био 0%, док је у периоду од 2011-2014. био 38% (102). Овај скок током двадесетогодишњег периода у складу је са нашим резултатима, јер је код нас за све карциноме био тај удео око 45%. У студији Валера и сарадника је показано да је након 5 година праћења само 5,09% (20 од 381 пацијента) било без прогресије болести, односно није се јавио рецидив (103). Код осталих пацијената се јавио рецидив болести у виду локалних или углавном удаљених метастаза. Заправо, 30% до 55% пацијената са NSCLC развијају рецидив болести и умиру од своје болести упркос куративној ресекцији и примени додатне адјувантне хемиотерапије (104-109), што довољно говори о агресивности карцинома плућа и о потреби скрининга пацијената на основу породичног оптерећења, фактора ризика и других чињеница које могу ићи у прилог могућем развоју карцинома плућа. Метастазе се могу јавити било где у телу, али су посебно честе и опасне метастазе у мозгу (109). Ови пацијенти имају лоше преживљавање, тако да је и након агресивне зрачне и хемиотерапије можданих метастаза лезија лезиј постигнуто укупно преживљавање од 10-12 месеци, односно петогодишња стопа преживљавања је била у опсегу од 10-25% (109).

У односу на пол нема разлика у преживљавању између мушкараца и жена ни код аденокарцинома, ни код сквамозелуларног карцинома, слично литературним показатељима (88). С друге стране, постоје и студије које су показале да је ипак боље преживљавање код жена у односу на мушкарце (110). Петогодишње преживљавање у овој студији код жена је било 65,3%, 46,5% код мушкараца. Улога пола у развоју, понашању и преживљавању пацијената са карциномом плућа није у потпуности јасна и у овом тренутку не постоји потпуно објашњење за дужи живот жена са NSCLC. Чини се да су жене подложније развоју рака плућа, упркос чињеницама да мање пуше и да са овим фактором ризика почињу касније у односу на мушкарце (110). Када се пацијенти мечују у односу на фактор ризика, стопа инциденције карцинома плућа је већа код жена у односу на мушкарце приликом истог уноса дувана. Могуће да су укључени хормонски фактори, јер раст туморских ћелија може зависити од репродуктивних хормона. Ова хипотеза је подржана чињеницама да ћелије NSCLC имају оба типа естрогених рецептора. Једно од објашњења јесте већ поменута веза да хормонска терапија може повећати учесталост рака плућа у пушење жена и може имати важну улогу у разликама стопа смртности између мушкараца и жена (110). Међутим, на основу кумулативне вероватноће преживљавања, мушкарци са



аденокарциномом краће преживљавају у односу на мушкарце са сквамозелуларним карциномом, док ова разлика није показана код женских пацијената, вероватно због малог узорка пацијенткиња. У зависности од старости пацијената, видимо да није нађена значајна разлика између старосних категорија пацијената у тренутку постављања дијагнозе болести код млађих и старијих од 50 година. Код пацијената са аденокарциномом се види да млађа група пацијената у тренутку постављања дијагнозе има краће преживљавање, док је код пацијената са сквамозелуларним карциномом показано да је преживљавање краће код старијих од 50 година, али и ова разлика није била статистички значајна, вероватно због малог броја пацијената.

Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на TNM стадијум, како код аденокарцинома, тако и код сквамозелуларног карцинома. Међутим, ако се упореде пацијенти у односу на стадијум болести, онда се види да постоје значајне разлике у преживљавању у односу на хистопатолошки тип тумора. Пацијенти који су били у стадијумима IA и IB, а имали су аденокарцином, имали су лошије преживљавање у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом. Укупно преживљавање је било краће око 720 дана код пацијената са аденокарциномом у IA и IB стадијуму у поређењу са истим стадијумом пацијената са сквамозелуларним карциномом. Слично је и код стадијума IIIA, где је опет лошије преживљавање код пацијената са аденокарциномом, али разлика није била статистички значајна. Што се тиче стадијума IIA и IIB, није нађена значајна разлика у преживљавању.

Лечење након операције хемиотерапијом одређује и дијаметар тумора (111). Сви пацијенти који имају дијаметар тумора мањи од 4 cm, захтевају адјвантну терапију (10). У групи са аденокарциномом, пацијенти који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm, имали су лошије преживљавање у поређењу са пацијентима који су имали дијаметар мањи од 30 mm. Међутим, ако се упореди преживљавање пацијената који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm у односу на хистопатолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином, а оваква разлика није показана за дијаметар мањи од 30 mm. Ово сугерише да би било добро применити хемиотерапија већ код дијаметра тумора од 30 mm, а не као тренутних 40 mm (10, 111).

Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од захваћеност лимфних жлезда (N компонента) је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на N стадијум, код оба типа карцинома, стим што је код аденокарцинома преживљавање било лошије у све три категорије (N0, N1 и N2) у односу на

сквамоцелуларни карцином. Компонента N је веома значајна за преживљавање пацијената и студије су показале да већи N стадијум се јавља код старијих пацијената, што значи да је већа вероватноћа да имамо веће N стадијуме са дужим преживљавањем, односно да се развије рекуренција болести (108). Код виших N стадијума у поређењу са N0 стадијумом показано је лошије укупно преживљавање униваријантном логистичком регресионом анализом (112), што значи да је код ових пацијената већа вероватноћа за рецидив и смртни исход, односно краће преживљавање.

Захваћеност ресекционих површина је лош прогностички знак, због тога се код таквих пацијената лечење спроводи комбинованом зрачном терапијом и хемиотерапијом (112). У нашој студији код пацијената са позитивним рубом ресекције, укупно преживљавање је било значајно лошије, без обзира на хистопатолошки тип. Већ је показано да код позитивног руба ресекције укупно преживљавање је значајно лошије, јер је овде већа могућност рецидива болести и смртог исхода (112).

Лимфоваскуларна, перинеурална, плеурална инвазија и дезмоплазија су такође показатељи лошијег преживљавања, тако да пацијенти са позитивним побројаним параметрима имају лошије преживљавање, без обзира на хистопатолошки тип тумора. Код пацијената са негативним параметрима, укупно преживљавање је боље код сквамоцелуларног карцинома.

Значајне хистолошке карактеристике инвазије ћелија карцинома јесте појава дезмоплазије: измене строге се карактеришу активирањем стромалних фибробласта код карцином-повезаних фибробласта, повећан распоред протеин матрикса, формирање нових крвних судова и инфилтрација имуних ћелијама (113). Све ове промене су пријављене као фактори који промовишу раст ћелија карцинома, инвазију и метастазирање, као и отпорност на примењено лечење јер посредују у имунској реакцији против туморских ћелија. Код нове ревизије TNM система није било разматрања хистопатолошких карактеристика као што су лимфоваскуларна, плеурална и перинеурална инвазије (114). То је било због тога што у том тренутку није било довољног броја студија код којих су били на располагању ови подаци о инвазији. Поред тога, ту је и патолошка карактеристика ресекционих површина, што све скупа у будућности може значајно утицати на измене TNM класификације, јер сви ови фактори могу значајно да утичу на агресивност и прогнозу карцинома. За сада не постоје конзистентни резултати, али кад год су ови параметри позитивни, показано је да је овде лошије преживљавање у односу на пацијенте са овим негативним показатељима (114).

Што се тиче нуклеарног градуса, показано је да пацијенти са градусом 2 и 3 имају краће преживљавање и време до појаве рецидива, и то лошије код аденокарцинома. Такође је показано да код градуса 1 нема значајног преживљавања у односу на тип тумора. Таква

разлика није показана код хистолошког градуса. На основу литературе, види се да хистолошки градус има значаја у преживљавању пацијената, иако код нас није показан, па може значајно допринети бољем предвиђању и лечењу пацијената (111). Слично је објашњење и за нуклеарни градус. Ови показатељи су део нуклеарне морфометрије и могу значајно утицати на дугорочну прогнозу, што би требало у будућности да буде потврђено.

Рецидив болести је веома значајан за преживљавање пацијената. Код наших пацијената је показано да када се појави рецидив, краће је преживљавање код аденокарцинома у односу на сквамозелуларни карцином. Ово је веома значајан прогностички фактор, тако кад год се појави рецидив болести може се очекивати лош исход, а посебно код аденокарцинома.

С друге стране, време до појаве рецида је такође веома значајно, јер што је оно краће, краће је и укупно преживљавање пацијената, с једне стране, а са друге стране битно је и због квалитета живота ових пацијената, јер што је дужи овај период, пацијенти имају бољи квалитет живота.

Укупно време до појаве рецидива болести значајно је краће код аденокарцинома у односу на сквамозелуларни карцином и то у просеку је краће за око 1500 дана. У односу на пол види се да не постоје значајне разлике између мушкараца и жена код оба хистопатолошка типа карцинома. Међутим, код мушкараца значајно је краће време до појаве рецидива код пацијената са аденокарциномом у односу на сквамозелуларни карцином, док код жена та разлика није показана, вероватно због малог броја пацијената. Што се тиче укупног времена до појаве рецидива болести у односу на старост у тренутку постављања дијагнозе болести за оба хистопатолошка типа карцинома није нађена значајна разлика. Међутим, код пацијената старијих од 50 година са аденокарциномом краће је време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом, док та разлика није показана у групи млађој од 50 година, вероватно опет због величине узорка.

Већ је речено да након петогодишњег периода праћења само око 5% пацијената не добије рецидив болести (103), а код већине пацијената се развију удаљене или локалне метастазе, односно до 55% пацијената са NSCLC развијају рецидив болести и умиру од своје болести (104-109).

Ако се анализира укупно време до појаве рецидива болести у односу на TNM стадијум за оба хистопатолошка типа карцинома, види се да не постоје значајне разлике у односу на TNM стадијум како код аденокарцинома, тако и код сквамозелуларног карцинома. Код пацијената са ПА и ПБ стадијумом са аденокарциномом статистички је значајно краће време до појаве рецидива у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом, док та разлика није показана у групама са IA и IB, као и са IIIA стадијумом.

Укупно време до појаве рецидива болести у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од захваћеност лимфних жлезда (N компонента) је показало да не постоји значајна разлика у односу на N стадијум, код оба типа карцинома, стим што је код аденокарцинома преживљавање било лошије у све три категорије (N0, N1 и N2) у односу на сквамозелуларни карцином. У једној од студија је показано да је код пацијената са N0 категоријом појава рецидива била чешћа код аденокарцинома у поређењу са сквамозелуларним карциномом (97).

Већ смо рекли да лечење након операције хемиотерапијом одређује дијаметар тумора. Код аденокарцинома је показано да је краће време до појаве рецидива без обзира на дијаметар тумора (<30 mm и >30 mm) у односу на сквамозелуларни карцином. То још једном потврђује већу агресивност аденокарцинома и да без обзира на величину примарног тумора код аденокарцинома мора се применити адјувантна хемиотерапија због лошијег преживљавања и краћег времена до појаве рецидива болести (97).

Код пацијената са захваћеним ресекционим површинама спроводи се комбинована зрачна терапија и хемиотерапија, што говори о овом лошем прогностичком знаку. У нашој студији код пацијената са позитивним рубом ресекције, време до појаве рецидива је било једнако лоше код оба типа тумора. Међутим код пацијената са негативним ресекционим рубом, време до појаве рецидива је било значајно краће код аденокарцинома. Лимфоваскуларна, плеурална инвазија и дезмоплазија су такође показатељи краћег времена до појаве рецидива, тако да пацијенти са позитивним побројаним параметрима имају краће време до појаве рецидива болести, без обзира на хистопатолошки тип тумора (114). Код пацијената са негативним параметрима, време до појаве рецидива је значајно дуже код сквамозелуларног карцинома.

Комплетна хирушка ресекција тумора у раном стадијуму јесте најбоља терапијска опција. Међутим, стопа рецидива након ресекције је и даље велика (107). Од самог почетка терапије код ових пацијената, комплетно уклањање требало би да обезбедити и микроскопски и макроскопски, јер ми често имамо окултне микро-метастазе канцерских ћелија, које су недетектибилне стандардним дијагностичким методама, већ се презентују системски у тренутку хирургије, и иду у прилог томе да је потцењивање правога стадијума тумора веома опасно и да треба увек бити обазрив и након тоталне хирушке ресекције. Друго, до ширења туморских ћелија може доћи и токмом хирушке интервенције, односно током манипулисања туморском масом (108).

Након опсежне ресекције, пацијенти са тумором плућа у истом TNM стадијуму показују широку варијацију у стопи рецидива (108). Тренутни TNM стадијум систем, који се базира на клиничким и патохистолошким налазима, изгледа да је можда постигао

максимум свог успеха, односно да је лимитиран даљим унапређењем исхода терапије на основу класификације у односу на TNM. Због тога се очекује да ће нова осма ревизија ове класификације бити успешнија у лечењу пацијената са овим типом карцинома плућа (23, 24). Међутим, као што су биле и раније ревизије са неким недостацима, с правом се може очекивати да ће се и даље на основу резултата академских и клиничких студија ревидирати и ова нова ревизија TNM класификације. Тачна предикција случајева код којих се очекује већа стопа рецидива може помоћи, јер се ови пацијенти подвргавају адјувантној хемиотерапији. Постоје две методе да се идентификују фактори који су повезани са рекуренцијом болести након хирушке ресекције: туморски маркери и технике молекуларне биологије. Одлични прогностички фактори за постоперативну појаву рецидива су KRAS, Ki-67, p16, EGFR и друдри. Опсежна патолошка испитивања су такође веома значајна, јер хистолошка диференцијација, лимфоваскуларна, перинеурална и плеурална инвазија могли би бити добар прогностички фактор који иде у смеру лошије прогнозе болести, односно краћег времена до појаве рецидива и укупног преживљавања болесника (115, 116). Због тога ми смо код наших пацијената урадили и одређивање неколико туморских маркера, за које се зна или се претпоставља да могу имати значај у предикцији стопе рецидива и преживљавању пацијената.

У нашој студији је урађена и имунохистохемијска анализа исечака туморског ткива од 40 оперисаних пацијената са NSCLC. Између аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома није нађена значајна разлика у дистрибуцији имунохистохемијских, односно туморских маркера. Најчешће је регистрована имунохистохемијска позитивност на BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9 и MMP-2, док је на HER-2 и MMP-14 позитивност била ретка.

Преживљавање пацијената и време до појаве рецидива болести у односу на имунохистохемијски налаз исечака туморског ткива показано је да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на HER-2 маркер, како код аденокарцинома, тако и код сквамозелуларног карцинома. Међутим, значајна разлика је нађена код групе са негативним HER-2 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива, а ова разлика није показана у групама са позитивним налазом. У литератури постоје студије које експресију овог маркера повезују са лошијим преживљавањем, због чега је код болесника који су позитивни на овај маркер потребна додатна адјувантна терапија, чак и у нижим стадијумима болести (56, 57). Ми ово нисмо потврдили, али свакако треба обратити пажњу на дијагностички и прогностички значај овог туморског маркера.

Сви пацијенти са сквамозелуларним карциномом су били позитивни на BCL-2 маркер, тако да није било могуће урадити анализу преживљавања између негативних и

позитивних пацијената са сквамoцелуларним карциномом. Код аденокарцинома није показана значајна разлика у преживљавању и у укупном времену до појаве рецидива болести између позитивних и негативних BCL-2 пацијената. Ако се упореди преживљавање пацијената са позитивним BCL-2 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да не постоје значајне разлике између пацијената, али да пацијенти са аденокарциномом имају лошије преживљавање од оних са сквамoцелуларним карциномом. Међутим, значајна разлика је нађена код групе са позитивним BCL-2 налазом, где је код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом нађено краће време до појаве рецидива. Већ је показано да прекомерна експресија BCL-2 је повезана са бољом прогнозом болести и бољим преживљавањем болесника са NSCLC (57, 63). Пацијенти који су експримирали BCL-2 маркер имали су боље преживљавање у односу на пацијенте који нису експримирали овај туморски маркер (64).

Преживљавање пацијената и време до појаве рецидива болести у односу на CD-31 маркер показало је да не постоји значајна разлика у преживљавању код оба типа тумора. Ако се пак упореди преживљавање пацијената са позитивним CD-31 налазом у односу на патохистолошки тип тумора, онда се види да постоје значајне разлике између пацијената, односно да пацијенти са аденокарциномом имају краће преживљавање и време до појаве рецидива у односу на сквамoцелуларни карцином, док таква разлика није показана у групи са негативним налазом. Показано је да код пацијената са NSCLC стопа петогодишњег преживљавања статистички значајно већа код пацијената који имају високу експресију овог маркера у односу на оне са ниском експресијом CD-31 туморског маркера (65).

У преживљавању пацијената и времену до појаве рецидива болести у односу на р-63 маркер није показало да постоје значајне разлике код оба хистопатолошка типа тумора. Преживљавање и време до појаве рецидива код пацијената са позитивним р-63 налазом значајно је краће код аденокарцинома у односу на сквамoцелуларни карцином. Познато је да је негативна експресија р-63 повезана са краћим временом до појаве рецидива болести код NSCLC (67).

Укупно време до појаве рецидива и преживљавање пацијената није значајно различито у односу на MMP-2 и MMP-9 маркер код пацијената са аденокарциномом, али ни код оних са сквамoцелуларним карциномом. Међутим, преживљавање пацијената са позитивним MMP-2 и MMP-9 налазом значајно је краће код аденокарцинома. Таква разлика није нађена код MMP-2 и MMP-9 негативних пацијената. У односу на MMP-14 туморски маркер није нађена значајна разлика ни у једној групи. Међутим, време до појаве рецидива пацијената са позитивним MMP-2 и MMP-9 налазом значајно је краће код аденокарцинома. Таква разлика није нађена код MMP-2 и MMP-9 негативних пацијената. У односу на MMP-

14 туморски маркер група са негативним маркером имала је значајно краће време до појаве рецидива код пацијената са аденокарциномом у односу на сквамозелуларни карцином. Повишена експресија нивоа металопротеиназе 14 корелира са краћим петогодишњим преживљавањем пацијената са NSCLC (69). С друге стране је показано да металопротеиназа 9 има значаја код аденокарцинома и да је код њих повезана са лошијим преживљавањем, док код сквамозелуларног карцинома нема значајан прогностички значај (62). У литератури постоје подаци који показују да је експресија металопротеиназе повезана са бољом прогнозом код карцинома плућа (70). Слични резултати су добијени и код нас у студији.

Аденокарцином је значајно агресивнији тумор у поређењу са сквамозелуларним карциномом и има значајно краће време до појаве рецидива, као и укупно преживљавање. Пацијенти са аденокарциномом преживљавају краће око 550 дана. Слично томе, укупно преживљавање је значајно краће и код пацијената са аденокарциномом код којих се јави рецидив болести за око 620 дана.

Додатне студије би требале да идентификују факторе ризика за појаву рецидива болести након хирушке ресекције и да рашчисте контраверзе о значају туморских маркера и техника молекуларне биологије у прогнози карцинома плућа и одабиру терапијских опција.

На основу наших резултата, туморски маркери су значајан негативни прогностички маркер код свих пацијената са NSCLC, без обзира на патохистолошки подтип тумора. Сви пацијенти са позитивним маркерима су имали краће време до појаве рецидива болести, као и укупно преживљавање. Ово може да се узме у обзир код ових пацијената код доношења одлуке о даљем лечењу након хирушке ресекције, јер би код пацијената који имају позитивне анализирани туморске маркере (BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9, MMP-2, HER-2 и MMP-14) требали да добију адјувантну хемиотерапију, без обзира на TNM клинички стадијум и патохистолошки тип тумора.

Поред тога, патохистолошки налаз и параметри попут лимфоваскуларне, перинеуралне и плеуралне инвазије, дезмоплазије, хистолошког и нуклеарног градуса, ресекционог рубца, дијаметра туморског ткива и други значајни показатељи, остају и даље уз TNM класификацију, посебно N компоненту, стандардни критеријуми приликом доношења клиничких одлука у вези са одабиром терапијских опција, док би имунохистохемијска анализа могла да помогне у још прецизнијем одабиру адјувантне хемиотерапије.

## 6. Закључак

Из свега изложеног можемо на крају да донесемо следеће закључке:

1. Мушки пол је био чешће заступљен и у групи са аденокарциномом и у групи са сквамoцелуларним карциномом, али су у групи са сквамoцелуларним карциномом мушкарци били око 25% чешће заступљени у поређењу са аденокарциномом
2. Пацијенти са сквамoцелуларним карциномом су били значајно старији у односу на пацијенте са аденокарциномом (медијана 63,56 у односу на 60,03 године)
3. Жене са сквамoцелуларним карциномом у просеку су биле старије око 10 година у поређењу са пацијенткињама са аденокарциномом
4. Између иницијалног клиничког и хируршког патохистолошког TNM стадијума нађена је значајна корелација што иде у прилог да иницијална процена пре саме операције може бити коришћена адекватно приликом одабира иницијалне терапије
5. Стопа рецидива је била значајно већа код пацијената са аденокарциномом (68,2%) у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом (41,5%)
6. Стопа морталитета је била већа код аденокарцинома (43,2%) у поређењу са сквамoцелуларним карциномом где је била 19,5%
7. Укупно преживљавање је било мање код пацијената са рецидивом, а који су имали аденокарцином, у поређењу са сквамoцелуларним карциномом, за око 620 дана
8. Укупно преживљавање пацијената на крају периода праћења било је код аденокарцинома 56,8%, док је код сквамoцелуларног карцинома било 80,5%, односно у просеку пацијенти са аденокарциномом су живели до краја периода праћења 1304,8 дана (или 3,5 година), а са сквамoцелуларним карциномом 1858,3 дана (или 5,1 година)
9. Време до појаве рецидива је било значајно краће код пацијената са аденокарциномом, где је просечан период до појаве рецидива био 366,50 дана, док је тај период код сквамoцелуларног карцинома био 707,94 дана од тренутка завршетка оперативног лечења ових пацијената
10. На крају периода праћења без рецидива болести било је 31,8% пацијената са аденокарциномом, односно 58,5% са сквамoцелуларним карциномом
11. На основу кумулативне вероватноће преживљавања, мушкарци са аденокарциномом краће преживљавају у односу на мушкарце са сквамoцелуларним карциномом, док ова разлика није показана код женских пацијената, вероватно због малог узорка пацијенткиња



12. Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на TNM стадијум, како код аденокарцинома, тако и код сквамозелуларног карцинома
13. Пацијенти који су били у стадијумима IA и IB са аденокарциномом имали су лошије преживљавање у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (за око 720 дана)
14. Код стадијума IIIA је опет лошије преживљавање код пацијената са аденокарциномом, али разлика није статистички значајна
15. Што се тиче стадијума IIA и IIB, није нађена значајна разлика у преживљавању
16. Ако се упореди преживљавање пацијената који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm у односу на хистопатолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамозелуларни карцином, а оваква разлика није показана за дијаметар мањи од 30 mm
17. Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од захваћеност лимфних жлезда (N компонента) је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на N стадијум, код оба типа карцинома, стим што је код аденокарцинома преживљавање било лошије у све три категорије (N0, N1 и N2) у односу на сквамозелуларни карцином
18. Код пацијената са позитивним рубом ресекције, укупно преживљавање је било значајно лошије, без обзира на хистопатолошки тип
19. Пацијенти са позитивном лимфоваскуларном, перинеурално и плеуралном инвазијом и дезмоплазијом су имали лошије преживљавање, без обзира на хистопатолошки тип тумора, док у групи са негативним побројаним параметрима укупно преживљавање је било боље код сквамозелуларног карцинома
20. Пацијенти са нуклеарним градусом 2 и 3 имају краће преживљавање и време до појаве рецидива, и то лошије код аденокарцинома, док код градуса 1 нема значајног преживљавања у односу на тип тумора; Ова разлика није показана код хистолошког градуса
21. Између аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома није нађена значајна разлика у дистрибуцији имунохистохемијских, односно туморских маркера; Најчешће је регистрована имунохистохемијска позитивност на BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9 и MMP-2, док је на HER-2 и MMP-14 позитивност била ретка
22. Туморски маркери су значајан негативни прогностички маркер код свих пацијената са NSCLC, без обзира на патохистолошки подтип тумора; Сви пацијенти са позитивним маркерима су имали краће време до појаве рецидива болести, као и

укупно преживљавање; Ово може да се узме у обзир код ових пацијената код доношења одлуке о даљем лечењу након хирушке ресекције, јер би код пацијената који имају позитивне анализирани туморске маркере (BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9, MMP-2, HER-2 и MMP-14) требали да добију адјувантну хемиотерапију, без обзира на TNM клинички стадијум и патохистолошки тип тумора

23. С обзиром да је 7. ревизија TNM класификације показала одређене недостатке, што је потврђено и нашим резултатима, нова 8. ревизија би требала да превазиђе ове многобројне недостатке, тако да се надамо да ће будућа истраживања показати да је лечење ових пацијената на основу нове ревизије успешније

## 7. Литература

1. American cancer society. Cancer facts and figures 2016. Доступно на: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-047079.pdf>
2. Fenchel K, Sellmann L, Dempke WC. Overall survival in non-small cell lung cancer-what is clinically meaningful? *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(1): 115-9.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 3. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-86.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(2): 71-96.
6. Rocco G, Morabito A, Leone A, Muto P, Fiore F, Budillon A. Management of non-small cell lung cancer in the era of personalized medicine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016; 78: 173-9.
7. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(1): 29-33.
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Доступно на: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)
10. Милашиновић Г, уредник. Национални водич добре клиничке праксе: Карцином плућа. Београд: Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе Министарство здравља Републике Србије; 2012. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20karcinoma%20pluca.pdf>

11. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(14): 3270-8.
12. Al Jahdali H. Evaluation of the patient with lung cancer. *Ann Thorac Med*. 2008; 3(6): 74-8.
13. Risse-Hackl G, Adamkiewicz J, Wimmel A, Schuermann M. Transition from SCLC to NSCLC phenotype is accompanied by an increased TRE-binding activity and recruitment of specific AP-1 proteins. *Oncogene*. 1998; 16(23): 3057-68.
14. Li F, He J, Wei J, Cho WC, Liu X. Diversity of epithelial stem cell types in adult lung. *Stem Cells Int*. 2015; 2015: 728307.
15. Hasleton P, Flieder DB, editors. *Spencer's pathology of the lung*. 6th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
16. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinical Presentation of Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi III AT, editors. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 291-303.
17. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68(3): 273-7.
18. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68(3): 278-87.
19. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009; 4(6): 671-3.
20. NCCN Guidelines. Version 1.2011. Non-Small Cell Lung Cancer. November 2011. Доступно на: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
21. Iannettoni MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA*. 2010; 304(20): 2296-7.
22. Cox G, Jones JL, Andi A, Waller DA, O'Byrne KJ. A biological staging model for operable non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2001; 56(7): 561-6.
23. Chassagnon G, Bennani S, Revel MP. New TNM classification of non-small cell lung cancer. *Rev Pneumol Clin*. 2017; 73(1): 34-9.
24. Goldstraw P. New Guidelines for the Classification and Staging of Lung Cancer: TNM Descriptor and Classification Changes in the 8th Edition. Доступно на: <http://www.ers-education.org/lrmedia/2016/pdf/298576.pdf>
25. Novello S, Asamura H, Bazan J, Carbone D, Goldstraw P, Grunenwald D, et al. Early stage lung cancer: progress in the last 40 years [corrected]. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(10): 1434-42.

26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
27. Hanagiri T, Baba T, So T, Yasuda M, Sugaya M, Ono K, et al. Time trends of surgical outcome in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(6): 825-9.
28. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998; 352(9124): 257-63.
29. Yang CH, Tsai CM, Wang LS, Lee YC, Chang CJ, Lui LT, et al. Gemcitabine and cisplatin in a multimodality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2002; 86(2): 190-5.
30. Stevens CW, Lee JS, Cox J, Komaki R. Novel approaches to locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000; 55(1): 11-8.
31. Fosella FV. Docetaxel (DOC) for non-small lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 1997; 18(Suppl. 2): 62.
32. Califano R, Griffiths R, Lorigan P, Ashcroft L, Taylor P, Burt P, et al. Randomised phase II trial of 4 dose levels of single agent docetaxel in performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): DOC PS2 trial. Manchester lung cancer group. *Lung Cancer.* 2011; 73(3): 338-44.
33. Park SJ, More S, Murtuza A, Woodward BD, Husain H. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017; 31(1): 113-29.
34. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(4): 351-60.
35. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719-27.
36. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2589-97.
37. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(9): 2692-9.

38. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer*. 2001; 92(5): 1213-23.
39. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6251-66.
40. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311(7010): 899-909.
41. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(28): 4617-25.
42. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(5): 584-94.
43. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*. 2001; 56(8): 628-38.
44. Strand TE, Brunsvig PF, Johannessen DC, Sundstrøm S, Wang M, Hornslien K, et al. Potentially curative radiotherapy for non-small-cell lung cancer in Norway: a population-based study of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(1): 133-41.
45. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83(6): 417-23.
46. Durm G, Hanna N. Second-Line Chemotherapy and Beyond for Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31(1): 71-81.
47. Heist RS. First-Line Systemic Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31(1): 59-70.
48. Tam K, Daly M, Kelly K. Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31(1): 45-57.
49. Chuang JC, Liang Y, Wakelee HA. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31(1): 31-44.

50. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380-8.
51. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006; 1(7): 611-21.
52. Костић И, Врндић О, Јефтић И, Ћупурдија В. Нове фармаколошке стратегије у лечењу неситноћелијског карцинома плућа. *Медицински часопис.* 2014; 48(1): 28-35.
53. Јаковић РМ, уредник. Тумори плућа- грудна хирургија: дијагностика и хирушко лечење. Београд: Југословенска књига; 2000.
54. Mar N, Vredenburgh JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 87(3): 220-5.
55. Peters S, Zimmermann S. Targeted therapy in NSCLC driven by HER2 insertions. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(2): 84-8.
56. Ricciardi GR, Russo A, Franchina T, Ferraro G, Zanghi M, Picone A, et al. NSCLC and HER2: between lights and shadows. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(12): 1750-62.
57. Mazières J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013; 31(16): 1997-2003.
58. Pellegrini C, Falleni M, Marchetti A, Cassani B, Miozzo M, Buttitta F, et al. HER-2/Neu alterations in non-small cell lung cancer: a comprehensive evaluation by real time reverse transcription-PCR, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(10 Pt 1): 3645-52.
59. Landi L, Cappuzzo F. HER2 and lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13(10): 1219-28.
60. Cappuzzo F, Cho YG, Sacconi A, Ali G, Siclari O, Incarbone M, et al. p95HER2 truncated form in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(3): 520-7.
61. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014; 311(19): 1998-2006.
62. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Ghisdal L, Mascaux C, et al. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003; 89(1): 55-64.

63. Zhao XD, He YY, Gao J, Zhao C, Zhang LL, Tian JY, et al. High expression of Bcl-2 protein predicts favorable outcome in non-small cell lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(20): 8861-9.
64. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of bcl-2 expression in resected pN2 non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29(8): 654-7.
65. Mineo TC, Ambrogi V, Baldi A, Rabitti C, Bollero P, Vincenzi B, et al. Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol.* 2004; 57(6): 591-7.
66. Emmert A, Oellerich A, Füzesi L, Waldmann-Beushausen R, Bohnenberger H, Schöndube FA, et al. Prognostic Significance of CD31 Expression in Patients with Non-Small-Cell-Lung Cancer. *Advances in Lung Cancer.* 2016; 5: 21-9.
67. Ko E, Lee BB, Kim Y, Lee EJ, Cho EY, Han J, et al. Association of RASSF1A and p63 with poor recurrence-free survival in node-negative stage I-II non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(5): 1204-12.
68. Ma Y, Fan M, Dai L, Kang X, Liu Y, Sun Y, et al. Expression of p63 and CK5/6 in early-stage lung squamous cell carcinoma is not only an early diagnostic indicator but also correlates with a good prognosis. *Thorac Cancer.* 2015; 6(3): 288-95.
69. Wang YZ, Wu KP, Wu AB, Yang ZC, Li JM, Mo YL, et al. MMP-14 overexpression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2014; 35(10): 9815-21.
70. Zhu L, Yu H, Liu SY, Xiao XS, Dong WH, Chen YN, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124230.
71. Têtu B, Brisson J, Wang CS, Lapointe H, Beaudry G, Blanchette C, et al. The influence of MMP-14, TIMP-2 and MMP-2 expression on breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res.* 2006; 8(3): R28.
72. Shah SA, Spinale FG, Ikonomidis JS, Stroud RE, Chang EI, Reed CE. Differential matrix metalloproteinase levels in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139(4): 984-90.
73. The American Cancer Society medical and editorial content team. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. Доступно на: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
74. Tan WW, Huq S. Non-Small Cell Lung Cancer. Доступно на: <http://emedicine.medscape.com/article/279960-overview#a6>



75. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Доступно на: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
76. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111(6): 1710-7.
77. Младеновић Ј, Боројевић НД, Шашић Ј. Улога постоперационе зрачне терапије у лечењу раног карцинома дојке. *Српски архив за целокупно лекарство*. 2002; 130(9-10): 345-50.
78. Petrović M, Tomić I, Jovanović D. Risk factors for brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(11): 876-80.
79. Jakovljevic M, Gutzwiller F, Schwenkglenks M, Milovanovic O, Rancic N, Varjadic M, et al. Costs differentials among monoclonal antibodies-based first-line oncology cancer protocols for breast cancer, colorectal carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. *JBUON*. 2014; 19(3): 1111-20.
80. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Rancic N, Jurisevic M, Gutzwiller F, Matter-Walstra K, et al. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit pregl*. 2015; 72(4): 334-41.
81. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Tarabar D, Rancic N, Jacimovic N, Katic J, et al. Five-year survival and costs of care in metastatic colorectal cancer: conventional vs. monoclonal antibody - based treatment protocols. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(8): 963-70.
82. Jakovljević M, Ranković A, Rančić N, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, et al. Radiology Services Costs and Utilization Patterns estimates in Southeastern Europe - A Retrospective Analysis from Serbia. *Value in Health Regional Issues*. 2013; 2(2): 218-25.
83. Јаковљевић М, уредник. Здравствена економија са фармакоекономијом за студенте медицинских наука. Прво издање. Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу; 2014.
84. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5: v103-15.
85. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92-8.

86. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4): 212-36.
87. Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић-Батут", Одељење за спречавање и контролу незаразних болести. Инциденција сам морталити од рака у Централној Србији у 2011. Београд: Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут"; 2013.
88. Савић М. Анализа прогностичких фактора код болесника оперисаних од примарног неситноћелијског карцинома плућа у стадијумима I-III А. [докторска дисертација] Београд: Медицински факултет Универзитета у Београду; 2016.
89. Risteski M, Crvenkova S, Atanasov Z, Isjanovska R. Epidemiological analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in non-small-cell lung cancer patients in Republic of Macedonia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2013; 34(3): 49-61.
90. Saha SP, Kalathiya RJ, Davenport DL, Ferraris VA, Mullett TW, Zwischenberger JB. Survival after Pneumonectomy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Oman Med J.* 2014; 29(1): 24-7.
91. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(7 Suppl 1): s1-s66.
92. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric.* 2014; 17(5): 540-56.
93. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ.* 1999; 318(7176): 96-100.
94. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet.* 2003; 362(9379): 185-91.
95. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(11):869-70.
96. Суботић Д, Мандарић Д, Андрић Љ, Атанасијадис Н, Гајић М. Прогностички фактори ресектибилног примарног немикроцелуларног карцинома бронха. *АЦИ.* 2000; 5(2): 61-70.
97. Kawase A, Yoshida J, Ishii G, Nakao M, Aokage K, Hishida T, et al. Differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung: are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma prognostically equal? *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(3): 189-95.

98. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010; 375(9722): 1267-77.
99. American cancer society. Non-small cell lung cancer stages. Датум последње ревизије: 05/16/2016. Доступно на: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>
100. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, Shitara M, Hikosaka Y, Okuda K, et al. Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Med Lett*. 2014; 7(4): 1300-4.
101. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*. 2010; 21(12): 2324-32.
102. Rutkowski J, Saad ED, Buyse ME, Jassem J. Time trends in overall survival (OS) and progression-free survival (PFC) in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ASCO Annual Meeting 2016; *J Clin Oncol*. 2016; 34(Suppl): e20580.
103. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(1): 173-82.
104. al-Kattan K, Sepsas E, Fountain SW, Townsend ER. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997; 12(3): 380-4.
105. Carnio S, Novello S, Papotti M, Loiacono M, Scagliotti GV. Prognostic and predictive biomarkers in early stage non-small cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. *Transl Lung Cancer Res*. 2013; 2(5): 372-81.
106. Yamashita T, Uramoto H, Onitsuka T, Ono K, Baba T, So T, et al. Association between lymphangiogenesis-/micrometastasis- and adhesion-related molecules in resected stage I NSCLC. *Lung Cancer*. 2010; 70(3): 320-8.
107. Uramoto H, Tanaka F. Prediction of recurrence after complete resection in patients with NSCLC. *Anticancer Res*. 2012; 32(9): 3953-60.
108. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2014; 3(4): 242-9.
109. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, Blake-Cerda M, de la Mata MD, Zavala DG, et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous

- brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 166.
110. Scaglia NC, Chatkin JM, Pinto JA, Tsukazan MT, Wagner MB, Saldanha AF. Role of gender in the survival of surgical patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Med.* 2013; 8(3): 142-7.
111. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer.* 2007; 110(7): 1532-41.
112. Yue D, Gong L, You J, Su Y, Zhang Z, Zhang Z, et al. Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer who underwent surgical resection following 4 lung cancer resection guidelines. *BMC Cancer.* 2014; 14: 422.
113. Navab R, Strumpf D, Bandarchi B, Zhu CQ, Pintilie M, Ramnarine VR, et al. Prognostic gene-expression signature of carcinoma-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(17): 7160-5.
114. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(3): 664-70.
115. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification. *Chest.* 2011; 140(6): 1494-502.
116. Shoji F, Haro A, Yoshida T, Ito K, Morodomi Y, Yano T, et al. Prognostic significance of intratumoral blood vessel invasion in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(3): 864-9.