

Incidencija planocelularnog karcinoma u pacijenata s karcinomom pluća dijagnosticiranim kompjuteriziranom tomografijom i patohistološki u 2022. godini u kliničkom bolničkom centru Rijeka

Daus, Elizabeta

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:994042>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Elizabeta Daus

INCIDENCIJA PLANOCELULARNOG KARCINOMA U PACIJENATA
S KARCINOMOM PLUĆA DIJAGNOSTICIRANIM
KOMPJUTERIZIRANOM TOMOGRAFIJOM I PATOHISTOLOŠKI U
2022.GODINI U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Završni rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY OF RADIOLOGICAL TECHNOLOGY

Elizabeta Daus

THE INCIDENCE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN
PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA DIAGNOSED BY COMPUTERIZED
TOMOGRAPHY AND PATHOHISTOLOGY IN 2022 IN CLINICAL
HOSPITAL CENTER RIJEKA

Bachelor thesis

Rijeka, 2023

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.

Završni rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija

Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Maja Karić, bacc. radiol.techn., univ. mag. admin. sanit.
2. Ena Mršić, dr. med
3. izv. prof. dr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	Preddiplomski stručni studij radiološke tehnologije
Vrsta studentskog rada	Završni rad
Ime i prezime studenta	Elizabeta Daus
JMBAG	03510119208

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	
Ime i prezime mentora	Izv. prof. dr. sc. Melita Kukuljan, dr. med.
Datum predaje rada	14.09.2023.
Identifikacijski br. podneska	2031272878
Datum provjere rada	14.09.2023.
Ime datoteke	Završni_rad_edaus_def
Veličina datoteke	2,95 M
Broj znakova	99946
Broj riječi	16354
Broj stranica	66

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	
	10%

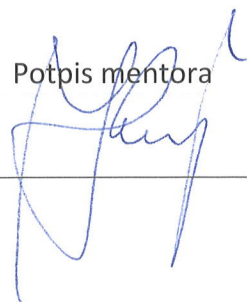
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

15.09.2023.

Potpis mentora



SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. ANATOMIJA PLUĆA	3
2.1. Plućna krila	3
2.2. Površine pluća.....	3
2.3. Plućni režnjevi	3
2.4. Plućni segmenti.....	4
2.5. Bronhalno stablo.....	5
2.6. Sekundarni plućni režnjići	6
2.7. Plućna cirkulacija	6
3. BENIGNI TUMORI PLUĆA	7
3.1. Hamartom	7
3.2. Adenom.....	7
3.3. Papilom	8
3.4. Ostali benigni tumori	8
4. MALIGNI TUMORI PLUĆA	8
4.1. Epidemiologija raka pluća.....	9
4.2. Karcinom malih stanica pluća	9
4.3. Karcinom nemalih stanica pluća	10
4.3.1. Planocelularni karcinom	11
4.3.2. Adenokarcinom.....	13
4.3.3. Karcinom velikih stanica pluća	14
4.3.4. NSCLC-NOS	15
4.4. Čimbenici rizika razvoja malignih tumora pluća	16
4.4.1. Pušenje.....	16
4.4.2. Pasivno pušenje	16
4.4.3. Profesionalna izloženost	17
4.4.4. Genetske predispozicije	17
4.4.5. Spol.....	18
4.4.6. Dob	18
4.5. Klinička slika malignih tumora pluća	19
4.6. Dijagnostika tumora pluća	19
4.6.1. Radiogram grudnih organa	19
4.6.2. Kompjuterizirana tomografija toraksa	20
4.6.3. Bronhoskopija.....	22

4.6.4.	CT-om vođena transtorakalna iglena biopsija	22
4.6.5.	Patohistološka dijagnostika	24
4.7.	TNM klasifikacija	25
4.8.	Liječenje malignih tumora pluća.....	26
4.8.1.	Kirurško liječenje.....	27
4.8.2.	Radioterapija.....	27
4.8.3.	Kemoterapija.....	28
4.8.4.	Ciljana terapija.....	28
4.8.5.	Imunoterapija	29
4.8.6.	Prognostički faktori i odabir modaliteta liječenja.....	29
5.	CILJEVI I HIPOTEZE	31
6.	ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE.....	32
6.1.	Ispitanici/materijali	32
6.2.	Postupak i instrumentarij	32
6.3.	Statistička obrada podataka.....	32
6.4.	Etički aspekti istraživanja	33
7.	REZULTATI.....	34
8.	RASPRAVA	45
9.	ZAKLJUČAK	50
	LITERATURA	52
	PRIVITCI.....	57

SAŽETAK

Cilj: prikupiti podatke o bolesnicima kojima je kompujeriziranom tomografijom (CT-om) toraksa i patohistološki dijagnosticiran primarni plućni karcinom te ispitati incidenciju histoloških tipova primarnih karcinoma pluća. Utvrditi učestalost planocelularnog karcinoma te analizirati udio pripadnika muškog i ženskog spola u bolesnika s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom. Usporediti udio pušača i bivših pušača među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom u odnosu na bolesnike s dijagnosticiranim adenokarcinomom.

Ispitanici: ova retrospektivna studija uključuje bolesnike kod kojih je u 2022.g. na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Rijeka, CT-om postavljena sumnja na karcinom pluća, nakon čega su podvrgnuti nekoj od invazivnih dijagnostičkih metoda u cilju utvrđivanja patohistološkog nalaza.

Rezultati: CT-om toraksa i patohistološkom analizom utvrđeno je 147 novodijagnosticiranih primarnih karcinoma pluća. Udio bolesnika muškog spola s primarnim karcinomom pluća iznosio je 65,3%, a ženskog spola 34,7%. Dijagnostički postupci kojim su pribavljeni tkivni uzorci za patohistološku analizu bili su bronhoskopija s transbronhalnom biopsijom, kojoj je podvrgnuto 99 (58,6%) bolesnika, potom CT-om vođena transtorakalna biopsija koja je učinjena kod 69 (40,8%) bolesnika, a samo kod jednog bolesnika patohistološka dijagnoza je postavljena nakon analize kirurškom, klinastom resekcijom odstranjenog tumorskog tkiva. Najzastupljeniji histološki tip primarnih karcinoma pluća među našim ispitanicima bio je karcinom nemalih stanica, koji je dijagnosticiran u 81,6% bolesnika, dok je udio pacijenata s karcinomom malih stanica pluća iznosio svega 18,4%. Među utvrđenim karcinomima nemalih stanica pluća najučestaliji je bio adenokarcinom, potvrđen kod 40,8% bolesnika, a potom planocelularni karcinom koji je dijagnosticiran kod 22,4% bolesnika. Zastupljenost muškog spola kod dijagnosticiranog adenokarcinoma iznosila je 63,3%, a ženskog 36,7%. Planocelularni karcinom prevladavao je kod muškaraca s udjelom od 75,5%. Analizom pušačkog statusa bolesnika udio pušača cigareta kod bolesnika s adenokarcinomom iznosio je 80%, a kod bolesnika s planocelularnim karcinomom čak 94%. Udio pušača kod muškaraca oboljelih od adenokarcinoma iznosio je 92,2%, a kod planocelularnog 92%. U skupini žena oboljelih od adenokarcinoma bilo je 59,1% pušača, a u skupini žena oboljelih od planocelularnog karcinoma sve bolesnice su bile pušači.

Zaključak: planocelularni karcinom je drugi po učestalosti u bolesnika kod kojih je u 2022.g. u KBC-u Rijeka CT-om i patohistološki dijagnosticiran primarni plućni karcinom, nakon

adenokarcinoma, s udjelom od 22,4%. Među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom udio pripadnika muškog spola značajno je veći od udjela pripadnica ženskog spola (75,8% naprema 24,2%). Udio pušača veći je među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom nego u onih s dijagnosticiranim adenokarcinomom (94% naprema 80%).

Ključne riječi: CT toraksa, planocelularni karcinom pluća, primarni tumori pluća, pušenje cigareta.

ABSTRACT

Aim: Collect data of patients diagnosed with primary lung cancer by CT and pathophysiology and examine the incidence of histological types of primary lung cancer. Determine the frequency of squamous cell carcinoma and analyse the proportion of male and female patients in patients diagnosed with squamous cell carcinoma. Compare the proportion of smokers and ex-smokers among patients diagnosed with squamous cell carcinoma compared to patients diagnosed with adenocarcinoma.

Subjects: This retrospective study includes patients in whom in 2022 at the Clinical Institute of Radiology - location Sušak, KBC Rijeka, lung cancer was suspected by CT scan, after which they were subjected to one of the invasive diagnostic methods to determine the pathohistological findings.

Results: Chest CT scan and pathohistological analysis showed 147 new patients with lung cancer. Lung cancer showed a male predominance with 65.3% of patients while the proportion of female patients was 34.7%. Diagnostic procedures for obtaining a tissue sample include bronchoscopy (58,6%), CT-guided transthoracic biopsy (40,8%) and surgical resection (one patient). The most common histological type of lung cancer was non-small cell cancer diagnosed in 81.6%, while the proportion of patients with small cell lung cancer was 18.4%. Adenocarcinoma was found in 40.8% of the cases, followed by squamous cell carcinoma in 22.4%. Adenocarcinoma showed an incidence in males of 63.3% while female patients make up 36,7%. A high rate of squamous cell carcinoma was found in men (75.5%) in comparison to women (24.2%). Analysis of the smoking status of patients showed that 80% of patients with adenocarcinoma and 94% of patients with squamous cell carcinoma are smokers. The proportion of smokers in men with adenocarcinoma is 92.2% and in men with squamous cell carcinoma 92%. The proportion of smokers among women with adenocarcinoma is 59.1% while all women with squamous cell carcinoma are smokers.

Conclusion: Squamous cell carcinoma is the second most common type of lung cancer in patients diagnosed with lung cancer by CT scan and pathophysiology in 2022 at KBC Rijeka. Squamous cell carcinoma showed male predominance with 75.8% while women make up 24.2%. The proportion of smokers is higher among patients diagnosed with squamous cell carcinoma compared to those diagnosed with adenocarcinoma (94% versus 80%).

Keywords: CT, lung tumours, smoking tobacco, squamous cell carcinoma

POPIS KRATICA:

AD - adenokarcinom

CT - kompjuterizirana tomografija

KBC – klinički bolnički centar

LDCT - niskodozna kompjuterizirana tomografija

NSCLC - karcinom pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer)

NSCLC-NOS – karcinom pluća ne malih stanica, nespecificirani/koji nije drugačije

specificiran – (engl. non-small cell lung cancer – non otherwise specified)

SCLC - karcinom pluća malih stanica (engl. small-cell lung cancer)

SqCC – planocelularni karcinom (engl. squamous cell carcinoma)

TTB – transtorakalna biopsija

1. UVOD

Maligni tumori su velika skupina zloćudnih bolesti koje mogu zahvatiti bilo koji dio tijela. Uz kardiovaskularne bolesti, maligni tumori su vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, uzrokovali su gotovo 10 milijuna smrti u 2020. godini (1). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji najčešći maligni tumori u 2020. godini bili su rak dojke (2,26 milijuna), pluća (2,21 milijun) te debelog crijeva i rektuma (1,93 milijuna). Najčešći uzroci smrti od malignih tumora u 2020. godini bili su redom: rak pluća, debelog crijeva i rektuma te rak jetre (1). U Republici Hrvatskoj godišnje je zabilježeno preko 3000 slučajeva novooboljelih od karcinoma pluća, od kojih su 90% bolesnika pušači ili bivši pušači (2).

Karcinom pluća nemalih stanica (non-small cell lung cancer; NSCLC) najčešći je tip karcinoma pluća (80%) koji se histološki dijeli na adenokarcinome, planocelularne karcinome i karcinome velikih stanica (3). Među NSCLC najveća je incidencija adenokarcinoma, dok je planocelularni karcinom drugi po učestalosti. Planocelularni karcinom pluća prema mnogim je istraživanjima (4,5) najčešće uzrokovan pušenjem duhana, a ostali čimbenici rizika uključuju dob, izloženost pasivnom pušenju, obiteljska povijest bolesti te izloženost metalnim i mineralnim česticama ili azbestu. Rizik od nastanka karcinoma pluća proporcionalno raste s dnevnim dozom konzumacije cigareta i s godinama pušenja (6). Istraživanje o prevalenciji pušenja u Hrvatskoj pokazuje da 35% hrvatskog odraslog stanovništva puši, 49% nikada nije pušilo, a 16% stanovništva su bivši pušači. Od ukupnog broja stanovništva 38% muškarca i 32% žena aktivno puši (7). Planocelularni karcinom učestaliji je kod muškaraca. Smatra se da je glavni uzrok tome što je broj pušača veći među pripadnicima muškog spola (8,9).

U Republici Hrvatskoj karcinomi pluća vodeći su javnozdravstveni problem zbog kojeg je Ministarstvo zdravlja uvelo Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020.godine. Ciljna skupina za uključivanje u Nacionalni program su osobe u dobi od 50-75 godina, koje su aktivni pušači ili su prestale pušiti unutar 15 godina, uz prijašnji pušački staž od minimalno 30 godina. Hrvatski Nacionalni program usklađen sa smjernicama Europske unije provodi se kako bi dijagnosticirali karcinome pluća u što ranijem stadiju te kako bi se time povećala mogućnost pravovremenog i učinkovitog liječenja te smanjila stopa smrtnosti (2). Prema smjernicama, za probir se koristi kompjuterizirana tomografija niske doze zračenja (Low Dose CT; LDCT). Kompjuterizirana tomografija (CT) je brza i dostupna radiološka dijagnostička metoda kojom se s velikom točnošću može dijagnosticirati karcinom pluća te odrediti stadij bolesti (10).

Iako se incidencija planocelularnog karcinoma smanjuje, što se pripisuje povećanju svijesti o štetnosti pušenja te novom dizajnu i tehnologiji u proizvodnji filter cigareta, planocelularni karcinom još je uvijek veliki medicinski problem zbog toga što je njegovo liječenje skup proces, a rezultati liječenja nisu ohrabrujući.

2. ANATOMIJA PLUĆA

2.1. Plućna krila

Pluća su vitalni respiratorni organ u prsnom košu zadužen za izmjenu plinova, odnosno disanje. Pluća sačinjava plućni parenhim, čiji su glavni dijelovi plućne alveole i bronhalno stablo. Dije se na dva pomalo nejednaka dijela, desno plućno krilo, koje je nešto veće i lijevo plućno krilo. Plućna krila zauzimaju najveći dio intratorakalnog prostora. Prostor između njih ispunjen je medijastinumom ili sredopršnjem, koji sadrži vitalne organe kao što su srce i glavne krvne žile. U medijastinumu se nalazi i dušnik, jednjak, timus i grudni limfni kanal.

2.2. Površine pluća

U prsnom košu oba plućna krila svojim bazama priliježu na dijafragmu, dok se njihovi vrhovi (apeksi) protežu iznad prvog rebra. Baza pluća je ujedno i dijafragmalna površina koja naliježe na torakalni dio dijafragme. Na lijevoj strani dijafragma odvaja bazu pluća od slezene i želuca, dok na desnoj strani odvaja plućno krilo od jetre. Desno plućno krilo ima dublji bazalni konkavitet u usporedbi s lijevim plućem, zato što je desna hemidijafragma nešto višeg položaja zbog veličine jetre koja se nalazi u gornjem dijelu desnog hemiabdomena (11). Medijastinalna površina pluća je dio koji je okrenut prema medijastinumu. Trokutasto udubljenje na medijastinalnoj površini pluća, neposredno iznad središnjeg dijela medijastinalne površine i lijevo iza incizure kardijake naziva se hilus. Okružen je pleurom koja se širi inferiorno i tvori plućni ligament. Na hilusu se spaja visceralni i parijetalni list pleure. To je mjesto kontakta medijastinuma i pleuralne šupljine, odnosno mjesto gdje su pluća povezana s medijastinumom i gdje dišni putovi, krvne i limfne žile te živci ulaze ili izlaze iz pluća. Strukture koje se nalaze u hilusu oba pluća su: glavni bronh, plućna arterija, dvije plućne vene, bronhijalne žile, plućni autonomni plexus, limfni čvorovi i žile te vezivno tkivo. Kostalnu površinu pluća prekriva kostalna pleura i nalazi se duž prsne kosti i rebra. Također se spaja s medijalnom površinom na prednjoj i stražnjoj granici i s dijafragmalnom površinom na donjoj granici.

2.3. Plućni režnjevi

Anatomska građa plućnih krila je slična, ali asimetrična. Desno plućno krilo sastoji se od tri režnja: desnog gornjeg režnja (right upper lobe; RUL), desnog srednjeg režnja (right middle lobe; RML) i desnog donjeg režnja (right lower lobe; RLL). Lijevo plućno krilo sastoji se od dva režnja: lijevog

gornjeg reznja (left upper lobe; LUL) i lijevog donjeg reznja (left lower lobe; LLL). Pluća su podijeljena na reznjeve dvostrukim slojem preklopljene visceralne pleure utisnute u fisuru (pukotinu).

Pukotine pluća (plućne fisure) su dakle dvostruki nabori visceralne pleure koji potpuno ili nepotpuno dijele plućna krila i formiraju plućne reznjeve. Svako plućno krilo ima kosu pukotinu (oblique fissure), a desno plućno krilo ima i horizontalnu pukotinu (horizontal fissure).

Desno plućno krilo podijeljeno je kosom i horizontalnom fisurom, pri čemu horizontalna fisura dijeli gornji i srednji režanj, a kosa fisura srednji i donji režanj. Gornji režanj desnog plućnog krila nalazi se iznad horizontalne fisure i anterosuperiorno od kose fisure. Srednji režanj je najmanji od tri reznja desnog pluća. Kaudalno je povezan s horizontalnom fisurom, a anteriorno s kosom fisurom. Donji režanj čini većinu volumena površine pluća. Nalazi se iza kose pukotine. Ovaj režanj uključuje posteroinferiorne dijelove kostalne i medijalne površine i cijelu bazu pluća koja je posteriorno od kose fisure (11).

Lijevo plućno krilo podijeljeno je na gornji i donji režanj kosom pukotinom koja se proteže od kostalne do medijalne površine pluća. Donji režanj je posteroinferioran u odnosu na kosu fisuru. S druge strane, gornji režanj je položen anterosuperiorno od kose fisure. Donji režanj je mnogo veći od gornjeg reznja; sadrži veći dio lijeve plućne baze, većinu stražnje granice i donji stražnji dio medijalne i bočne površine. Nasuprot tome, gornji režanj uključuje vrh, većinu kostalnih i medijalnih površina te cijelu prednju granicu. Gornji režanj također uključuje srčani usjek i pridruženu lingulu koja se nalazi u tom području.

2.4. Plućni segmenti

Reznjevi se dalje dijele na plućne segmente koji su povezani sa specifičnim segmentalnim bronhima. Segmentalni bronhi su grane trećeg reda koje se pružaju od grana drugog reda (lobarni bronhi) koji izlaze iz glavnog bronha.

Desno plućno krilo sastoji se od deset segmenata. Tri su segmenta u desnom gornjem reznju (apikalni, anteriorni i posteriorni), dva u srednjem (medijalni i lateralni) i pet u desnom donjem reznju (apikalni ili superiorni, bazomedijalni, bazoanteriorni, bazolateralni i bazoposteriorni).

Na lijevoj strani ima osam do devet segmenata, ovisno o podjeli reznja. Općenito, postoje četiri segmenta u lijevom gornjem reznju (anteriorni, apikoposteriorni, superiorni i inferiorni lingularni) i četiri u lijevom donjem reznju (apikalni ili superiorni, bazoanteromedijalni, bazolateralni i bazoposteriorni).

Segmenti su međusobno odvojeni veznim tkivom. Zbog toga je svaki bronhopulmonalni segment funkcionalno odvojen od susjednih segmenata. Osim plućnih fisura, nema površinskih anatomskih oznaka koje olakšavaju identifikaciju bronhopulmonalnih segmenata. Taj proces zahtijeva identifikaciju i praćenje tercijarnih bronha do njihovih distalnih grana. Svaki bronhopulmonalni segment opslužuju odgovarajuće grane bronhalnog stabla, zajedno s vlastitom arterijskom opskrbom. Venske i limfne žile prolaze kroz intersegmentalne septe koje odvajaju segmente jedan od drugog (12).

2.5. Bronhalno stablo

Bronhi se pružaju od dušnika (lat. trachea) s kojim tvore traheobronhijalno stablo pluća. Traheja je deblo stabla koje se nalazi u gornjem medijastinumu. Bronhi su grane stabla unutar pluća. I dušnik i bronhi čine dio provodne zone dišnog sustava. Dok je svrha dušnika da provodi zrak iz usta i nosa prema plućima, bronhi distribuiraju zrak kroz pluća dok ne dosegnu respiratorne bronhiole i alveolarne vrećice koje služe kao mjesto za izmjenu plinova ugljičnog dioksida i kisika preko stijenke (krvno-zračna barijera) plućnih kapilara i plućnih alveola (13).

Bronhijalna struktura počinje na sternalnom kutu, na razini četvrtog torakalnog kralješka, gdje se traheja račva u dva glavna bronha, po jedan za svako plućno krilo. Glavni bronhi koji se nazivaju i primarni bronhi ulaze u pluća inferiorno i lateralno kroz hilus. Desni glavni bronh ima širi promjer, kraći je i leži okomitije u odnosu na hilus. Lijevi glavni bronh ima manji promjer i horizontalnijeg je položaja jer prolazi inferiorno od luka aorte i anteriorno od jednjaka i torakalne aorte da bi dosegla hilus lijevog pluća.

Primarni (glavni) bronhi se potom dijele na sekundarne lobarne bronhe. Svakom plućnom režnju pripada po jedan lobarni bronh. Tako desno plućno krilo ima tri lobarna bronha, a lijevo dva lobarna bronha. Zatim se svaki lobarni bronh dalje dijeli na nekoliko tercijarnih segmentalnih bronha. Svaki segmentalni bronh opskrbljuje po jedan bronhopulmonalni segment. Postoji deset bronhopulmonalnih segmenata u desnom plućnom krilu i osam do deset bronhopulmonalnih segmenata u lijevom plućnom krilu, ovisno o kombinacijama segmenata.

Nakon tercijarnih segmentnih bronha, dišni putevi nastavljaju se širiti u bronhiole. Bronhioli se zatim dijele u provodne, terminalne i respiratorne. Nakon tercijarnih segmentnih bronha postoji 20-25 razgranatih generacija provodnih bronhiola. Kako se bronhioli smanjuju u širini, postaju terminalne bronhioli koje označavaju kraj provodne zone dišnog sustava. Završni bronhioli dalje se dijele i tvore nekoliko generacija respiratornih bronhiola, koji su najuži dišni putevi u

plućima na koje se nadovezuju alveolarni kanali i alveolarne vrećice. Respiratorni bronhioli i alveole tvore respiratornu zonu. Svaki respiratorni bronhiol dijeli se na dva do jedanaest alveolarnih kanala; svaki kanal daje pet do šest alveolarnih vrećica (13).

Traheobronhalno stablo sadrži hrskavicu, glatke mišiće i sluznicu. Traheja ima hijalinsku hrskavicu u obliku slova C, dok bronhi imaju hijalinske hrskavične ploče. Hrskavica je ključna za sprječavanje kolapsa dišnih putova tijekom udisaja i izdisaja. Spuštajući se niz bronhalno stablo, smanjuje se količina hrskavice, a povećava se glatka muskulatura. Bronhiole nemaju hrskavicu u svojim stijenkama i oslanjaju se na glatke mišiće i elastična vlakna za održavanje cjelovitosti stijenke. Glatki mišići također su važni za kontrolu protoka zraka kontrakcijom i širenjem dišnog puta. Konačno, dišni putovi su prekriveni su sluznicom koja štiti pluća i zadržava strane tvari koje ulaze u tijelo udisanjem.

2.6. Sekundarni plućni reznjići

Plućni segmenti dalje se dijele na sekundarne plućne reznjiće. Sekundarni plućni reznjan temeljna je jedinica plućne strukture i funkcije. Sekundarni plućni reznjići ograničeni su intersticijskim fibroznim septama (interlobularnim septuma) koje ocrtavaju nepravilan poliedar različite veličine između 1 i 2,5 cm. Sekundarni plućni reznjan tipično sadrži 3-5 terminalnih bronhiola i mnoge respiratorne bronhiole, alveolarne kanale i alveole gdje se plinovi izmjenjuju na bazoalveolarnoj membrani. Terminalni bronhioli granaju se u respiratorne bronhiole na čijem se kraju nalaze alveolarni kanali koji se dalje dijele još u dvije alveolarne vrećice. Zračne vrećice su mjesto formiranja i završetka dišnog trakta. Alveole su maleni mjehurići u stijenki kanalića i vrećica omotani finom mrežom kapilara koje pokrivaju oko 70% njezine površine. Stjenke alveole se sastoje od epitelnog sloja i izvanstaničnog matriksa okruženog kapilarama. Sadrže i nešto kolagena te elastičnih vlakana koja omogućavaju alveolama da se rastežu dok se pune zrakom tijekom udisaja. Tipičan par ljudskih pluća sadrži oko 700 milijuna alveola (11).

2.7. Plućna cirkulacija

Ključno je naglasiti da pluća imaju dvostruki krvotok. Prvo, pluća imaju plućne arterije, koje su sustav niskog tlaka koji izlazi iz desne srčane klijetke. Budući da sudjeluje u izmjeni plinova predstavljaju funkcijski plućni krvotok. Nasuprot tome bronhijalne arterije, koje izlaze iz aorte i interkostalnih arterija dio su sistemske cirkulacije odnosno visokotlačnog sustava i

predstavljaju nutritivni plućni krvotok. Najdistalnije grane bronhijalnih arterija anastomoziraju s granama plućnih arterija (13).

Bronhalne vene su pandan bronhijalnim arterijama i dreniraju bronhe, hilarne strukture i srednji dio jednjaka. Desno se dreniraju u venu azygos, a lijevo u lijevu gornju interkostalnu venu, akcesornu venu hemiazigos ili lijevu brahiocefaličnu venu. U hilusu postoji komunikacija s plućnim venama.

3. BENIGNI TUMORI PLUĆA

Benigni (nekancerogeni) tumori pluća nastaju spontanom regeneracijom endogenog tkiva, povremeno potaknutom upalnim procesima. Novostvorene stanice često su izgubile svoju specifičnu funkciju izvornog tkiva iz kojeg potječu i sada samo zauzimaju prostor. Rastu sporo, dobro su ograničeni (obično inkapsulirani) od ostatka tkiva i obično su ograničeni na mjesto nastanka. Svi benigni tumori imaju glatku površinu i meku teksturu koja se može pomicati uz susjedno tkivo. Benigni tumori pluća obično se otkrivaju sasvim slučajno na radiogramima grudnih organa. U usporedbi s malignim tumorima, benigni tumori pluća ne metastaziraju, rastu sporo ili čak mogu prestati rasti ili se smanjiti te obično ne zahtijevaju kirurško uklanjanje.

3.1. Hamartom

Hamartomi su najučestalija vrsta benignih plućnih tumora. Čine oko 55% svih benignih tumora pluća, odnosno 8% svih tumora pluća. Oko 80% nalazi se u vanjskom dijelu vezivnog tkiva pluća. Ostali se pojavljuju unutar bronhijalnog stabla. Hamartomi se sastoje od "normalnih" tkiva poput hrskavice, vezivnog tkiva, masti i mišića, ali u nenormalnim količinama. Na radiogramu grudnog koša vide se kao oštro ograničene okrugle lezije nerijetko sa sitnim kalcifikatima koji izgledom podsjećaju na kokice (eng. popcorn kalcifikati). Hamartomi obično ostaju unutar ograničenog područja te rijetko pritišću okolno tkivo. Hamartomi imaju najveću incidenciju u muškaraca između 50 i 70 godine života (14).

3.2. Adenom

Adenomi su jedni od češćih vrsta benignih lezija pluća. Njihovo je sjelo najčešće u glavnim bronhima te u sluznom glaviću ili kanalima dušnika.

Iako naziv adenom sugerira benigni proces, adenomi bronha mogu postati maligni. Postoje tri histološka tipa bronhijalnih adenoma: karcinoidni, cilindromski i mukoepidermoidni. Oko

80%–85% bronhijalnih adenoma u djece su karcinoidnog tipa i slični su karcinoidnim tumorima tankog crijeva. Smatra se da bronhijalni karcinoidi potječu iz neuroendokrinih Kulitchskyjevih stanica. To su tumori niskog stupnja malignosti, koji mogu metastazirati, ali većina je spororastućih tumora koji mogu urasti u stjenku bronha. Cilindromi čine oko 10%–15% bronhijalnih adenoma, a sastoje se od kockastih ili spljoštenih epitelnih stanica koje potječu iz mukoznih stanica grkljana i traheobronhalnog stabla. Oni su također niskog stupnja, sporo rastući zloćudni tumori, ali se smatraju najagresivnijim od sva tri histološka tipa adenoma i mogu metastazirati. Mukoepidermoidni tumori nastaju u većim dišnim putovima i najrjeđi su podtip, čineći samo 1%–5% bronhijalnih adenoma.

3.3. Papilom

Papilomi su vrsta benignih lezija koje se ne pojavljuju često. Pojavljuju se kao izraslina unutar bronhalnih puteva. Papilomi su podijeljeni u tri vrste. Skvamozni papilomi pojavljuju se i kod djece i kod odraslih. Nastaju kao posljedica infekcije humanim papiloma virusom (HPV), istim virusom koji uzrokuje bradavice i određene spolno prenosive infekcije. Žljezdani papilomi su rjeđi od pločastih papiloma i razvijaju se u većim dišnim putovima u usporedbi s pločastim papilomima. Mogu se razviti u svakoj životnoj dobi, no najčešće pogađaju odrasle. Mješoviti skvamozni i žljezdani papilomi sadrže mješavinu skvamoznog i žljezdanog papilomskog tkiva. Ovi papilomi mogu s vremenom postati kancerozni jer se skvamozne stanice mogu promijeniti tijekom vremena.

3.4. Ostali benigni tumori

Ostali rijetki tumori uključuju hondrome, fibrome, neurofibrome i lipome. Ovi tumori se sastoje od vezivnog ili masnog tkiva.

4. MALIGNI TUMORI PLUĆA

Primarni karcinom pluća se definira kao maligna novotvorina koja nastaje iz samog plućnog tkiva, u većini slučajeva iz stanica u zračnim vrećicama pluća i stanicama koje oblažu dišne putove. Rak pluća može se razviti u bilo kojem dijelu pluća. Međutim, većina tumora zahvaća gornje dijelove pluća. Vjerojatno zato što se oni više ventiliraju tijekom disanja zbog čega se pretpostavlja da su ti dijelovi pluća više izloženi štetnim tvarima koje mogu izazvati rak pluća.

Prema lokalizaciji, karcinomi pluća se dijele na centralne i periferne. Sedamdeset posto karcinoma pluća je centralno smiješeno.

Karcinomi pluća histološki se klasificiraju u dvije široke kategorije; karcinom pluća malih stanica (eng. Small Cell Carcinoma; SCLC), koji se javlja u približno 15% bolesnika i karcinome nemalih stanica (eng. Non-small Cell Carcinoma; NSCLC), koji čini približno 85% slučajeva (3).

Plućne metastaze označuju udaljeno širenje tumora iz raznih primarnih tumora drugih organa u pluća. Metastatske stanice šire se krvlju ili limfnim putem do pluća. Gotovo svaki maligni tumor može se proširiti na pluća, a najčešći su karcinomi debelog crijeva, bubrežnih stanica, dojke i gušterače.

4.1. Epidemiologija raka pluća

Rak pluća je veliki globalni zdravstveni problem. Prema bazi podataka GLOBOCAN 2020, incidencija raka pluća bila je 2,207 milijuna, što čini 11,4% svih slučajeva raka. Broj umrlih od raka pluća bio je 1,796 milijuna, što je činilo 18,0% svih umrlih (15). Uz rak dojke kod žena, rak pluća je najrašireniji i vodeći uzrok smrti od raka kod muškaraca, s procijenjenih 1,436 milijuna novih slučajeva i 1,189 milijuna smrtnih slučajeva u 2020. godini (16). Rak pluća histološki se dijeli na karcinom malih stanica pluća i karcinom nemalih stanica pluća. Karcinom pluća nemalih stanica je učestaliji, s incidencijom, od približno 85-90%. Nadalje, 60-70% pacijenata s rakom pluća često se dijagnosticira u stadijima III i IV gdje je ukupna stopa 5-godišnjeg preživljenja loša (17).

4.2. Karcinom malih stanica pluća

Karcinom pluća malih stanica predstavlja oko 15% svih primarnih karcinoma pluća. SCLC razvija se iz neuroendokrinih stanica, a to su živčane stanice ili stanice pluća koje proizvode hormone. Izraz "male stanice" odnosi se na veličinu i oblik stanica raka koje se vide pod mikroskopom. SCLC je obilježen iznimno visokom stopom proliferacije, jakom sklonošću ranom metastaziranju i lošom prognozom. Većina pacijenata ima metastatsku bolest u trenutku dijagnoze, a samo jedna trećina ima bolest u ranom stadiju koja je podložna potencijalno kurativnoj multimodalnoj terapiji. SCLC ima iznimno visoku stopu smrtnosti u usporedbi s drugim uobičajenim solidnim tumorima. Snažno je povezan s izloženošću duhanskim karcinogenima te se uglavnom javlja kod aktivnih ili bivših pušača. Jedan je od karcinoma s najjačom epidemiološkom povezanošću s konzumacijom duhana, a samo se u 2% slučajeva

javlja kod osoba koje nikad nisu pušile. Kao i kod raka pluća općenito, SCLC je najprisutniji u muškaraca iako udio slučajeva u žena u usporedbi s muškarcima raste (18). Otprilike 90% SCLC-a pojavljuje se centralno i obično nastaje u lobarnom bronhu te ima izgled hilarnih ili perihilarnih solidnih masa. Radiološkim metodama mogu se prezentirati kao hilarna/perihilarna masa s medijastinalnim invazijom zbog pridruženog sekundarnog uvećanja limfnih čvorova.

4.3. Karcinom nemalih stanica pluća

Rak pluća nemalih stanica čini približno 85% svih karcinoma pluća. NSCLC nastaje od epitelnih stanica pluća središnjih bronha do terminalnih alveola. Obično raste i širi se sporije od raka pluća malih stanica. Tri su glavna histološka podtipa raka pluća nemalih stanica:

- Planocelularni karcinom.
- Adenokarcinom.
- Karcinom velikih stanica.

Dodatni tipovi uključuju adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidne karcinome, tumore tipa žlijezda slinovnica, karcinoidne tumore i druge neklasificirane karcinome. Postoje mnoge podvrste u ovim kategorijama.

Među NSCLC prevladavaju adenokarcinom (eng. Adeocarcinoma; AC) i planocelularni karcinom (eng. Squamous Cell Carcinoma; SqCC). U posljednjih nekoliko desetljeća došlo je do dramatične promjene u globalnim trendovima histologije raka pluća, sa stalnim padom SqCC tako da je AC sada najčešći podtip raka pluća (17). Adenokarcinom je najčešći podtip raka pluća u cijelom svijetu i također je najčešći histološki tip u nepušača. S druge strane, pušenje se smatra glavnim uzročnikom planocelularnog karcinoma. Svi su histološki podtipovi raka pluća povezani s pušenjem cigareta, no smatra se da su karcinom malih stanica i planocelularni, koji nastaju pretežno u središnjim dišnim putovima, najjače povezani s poviješću pušenja.

Istraživanja pokazuju da je AC češći u žena, dok je SqCC češći u muškaraca (12,14). Vrlo često se nepušačice s perifernom lokacijom tumora povezuje s AC, dok su muški pušači s tumorima smještenim u glavnom bronhu povezuje sa SqCC. Od toga, središnja lokacija predstavlja tumor koji nastaje centralno iz glavnog, lobarnog ili segmentalnog bronha, dok periferna lokacija znači da tumor nastaje iz inferiornih segmentnih bronha ili alveola. Stanice raka bolesnika s AC-om sklonije su dobroj diferencijaciji nego stanice raka bolesnika s SqCC-om zbog čega se

protokoli liječenja i klinički ishod razlikuju kod ta dva histološka tipa. Nedavni razvoj ciljanih terapija naglašava važnost točne diferencijalne dijagnoze između podtipova raka pluća.

Sve do nedavno, NSCLC je tretiran kao jedna bolest (bez obzira na histološki podtip) s terapijskim pristupom "jedna veličina za sve" zbog sličnih terapijskih učinaka konvencionalnih kemoterapijskih sredstava. Međutim, uz opažanje da podtipovi pokazuju različite obrasce promjena i dokaze iz kliničkih ispitivanja koji pokazuju da histologija tumora utječe na stopu odgovora na terapiju, toksičnost i preživljavanje. Histologija je sada prepoznata kao važan čimbenik u odabiru liječenja. Što više, u posljednjih nekoliko godina uporaba molekularne dijagnostike postala je raširena i integrirana u liječenju bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća. Naponi da se poboljšaju rezultati onkološkog liječenja NSCLC-a, zajedno s tehnološkim napretkom u sekvencioniranju DNA, doveli su do razvoja novih terapijskih strategija temeljenih na poznavanju i klasifikaciji specifičnih molekularnih značajki bolesti. Podskupine pacijenata s adenokarcinomom i aktivirajućim mutacijama unutar kinazne domene gena za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) uspješno su liječene selektivnim inhibitorima tirozin kinaze (TKI), kao što su erlotinib, gefitinib, afatinib i osimertinib, koji su također karakterizirani smanjenim nuspojavama u usporedbi s tradicionalnom kemoterapijom. Osim toga, pokazalo se da se fuzije anaplastične limfomske kinaze (ALK) i proto-onkogen 1 (ROS1) učinkovito liječe s ciljanim inhibitorima kao što su krizotinib, alectinib i ceritinib i trenutno se preporučuju za liječenje uznapredovalog stadija adenokarcinoma koji nose tu vrsta genetske promjene. Nadalje, u tijeku su aktivna istraživanja za procjenu kliničkog učinka dodatnih genetskih promjena koje se mogu povlačiti, kao što su mutacije homologa onkogen virusa Kirsten štakorskog sarkoma virusa (KRAS) i v-raf mutacije homologa virusa onkogen virusa mišjeg sarkoma B (BRAF) ili cMET amplifikacije protoonkogen uključeni u patogenezu raka pluća, a pokazali su se učinkovitima i u liječenju drugih zloćudnih bolesti. Osim toga, dokazano je da koegzistencija pokretačkih mutacija u istim tumorima dosljedno utječe na terapijske ishode i stope preživljavanja pacijenata koji su podvrgnuti kemoterapiji ili ciljanim terapijama za NSCLC, budući da mogu promijeniti odgovore na ciljane terapije. Iz tih razloga, nedavne smjernice sugeriraju da treba otkriti 9 gena povezanih s ciljanim terapijama, uključujući EGFR, KRAS, HER2, ALK, ROS1, cMET, BRAF, RET i NTRK (20).

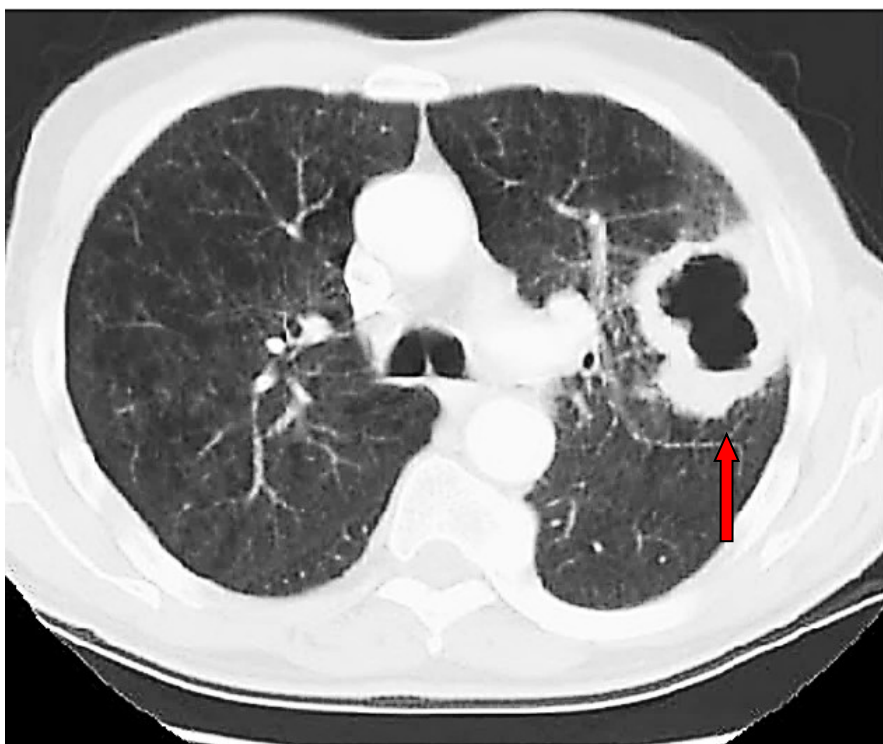
4.3.1. Planocelularni karcinom

Planocelularni karcinom pluća (SqCC), također poznat i kao karcinom pločastih ili skvamoznih stanica, vrsta je raka pluća nemalih stanica (NSCLC). Planocelularni karcinomi pluća zajedno

s adenokarcinomom najzastupljeniji su podtipovi karcinoma pluća. Starija istraživanja ukazivala su na češću zastupljenost planocelularnog karcinoma (6), dok novija istraživanja pokazuju promjenu te veću incidenciju adenokarcinoma (22).

SqCC je maligni tumor koji nastaje transformacijom stanica pločastog epitela koje oblažu dišne putove (23). Pločaste stanice su tanke plosnate stanice koje oblažu mnoge organe u tijelu kao naprimjer jednjak, kožu, vrat maternice, mokraćni mjehur. Primarni uzročnik stanične transformacije je duhanski dim koji sadrži više od 300 štetnih tvari i 40 potencijalnih kancerogena. Transformirane pločaste stanice karakterizirane su keratinizacijom i/ili međustaničnim mostovima i često pokazuju visok stupanj učestalosti mutacija (24). Karcinom pločastih stanica pluća obično se pojavljuju kao mase ili nodularne lezije, koje su centralno smještene (25). Otprilike jedna trećina planocelularnih karcinoma nastaje na periferiji, dok se većina pojavljuje u središnjem dijelu pluća. Karcinom skvamoznih stanica obično počinje u bronhima i raste sporije od drugih glavnih tipova raka pluća, koji uključuju adenokarcinom i rak malih stanica. Međutim, mogu narasti mnogo veći od 4 cm u promjeru, a nerjetko i kavitiraju (25) (Slika 1). Planocelularni karcinom često uzrokuje segmentni ili lobarni kolaps budući da zbog svog centralnog položaja opstruira lobarni ili segmentalni bronh.

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije prepoznaje 4 varijante SqCC-a: svijetle stanice, male stanice, papilarne i bazaloidne. Papilarna varijanta pokazuje endobronhijalni opstruktivni rast, ponekad s ograničenim intraepitelijalnim širenjem, a invaziju može biti teško procijeniti. Bazaloidnu varijantu karakterizira proliferacija bazalnih bronhijalnih matičnih stanica i pokazuje pretežno bazaloidni uzorak i minimalna područja planocelularne diferencijacije. Bazaloidni tip SqCC je teško prepoznati kao SqCC na malim uzorcima biopsije. Ostale 2 varijante nemaju osobitu kliničku važnost.

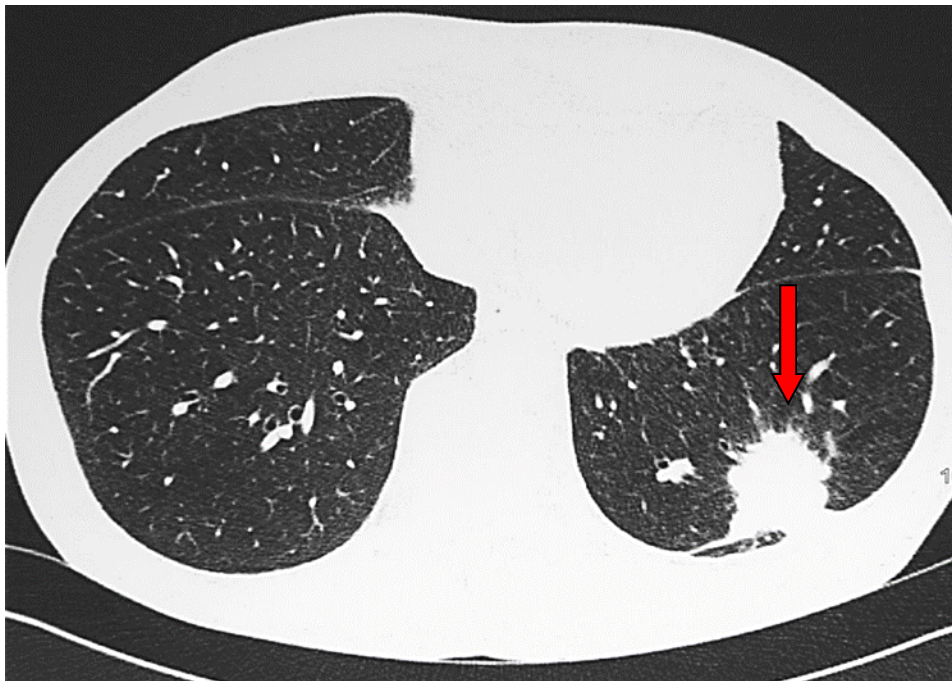


Slika 1. CT toraksa, askijalni presjek, neoštro ograničena kavitirana tvorba u gornjem režnju lijevog plućnog krila – kavitirani maligni tumor (crvena strelica); arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju-KBC Rijeka.

4.3.2. Adenokarcinom

Adenokarcinom je sada najčešći histološki podtip karcinoma nemalih stanica u mnogim zemljama svijeta. Adenokarcinom pluća čini 40% svih karcinoma pluća. Nastaje u žljezdanim stanicama, odnosno sekretornim stanicama koje izlučuju sluz. Adenokarcinomi pluća imaju tendenciju razvoja u manjim dišnim putovima i alveolama. Obično se pojavljuju na periferiji pluća te rastu sporije od drugih karcinoma pluća (Slika 2). U najvećem broju slučajeva pojavljuje se kao parenhimske lezija dimenzija manjih od 3 centimetra, rjeđe kao tvorevina promjera većeg od 3 centimetra (25). Općenito se pojavljuje kod pušača. Međutim, to je ujedno i najčešći tip raka pluća u nepušača. To je također najčešći oblik raka pluća kod žena i osoba mlađih od 45 godina. Čimbenici koji pridonose razvoju karcinoma su genetika, obiteljska povijest bolesti, pasivno pušenje i izloženost radonu. To uključuje mutaciju gena receptora epidermalnog čimbenika rasta (EGFR), koji daje tijelu upute o tome kako napraviti strukturne proteine i regulira brzinu kojom se to događa. Postoji najmanje 10 poznatih mutacija koje mogu utjecati na gen i uzrokovati abnormalno i nekontrolirano razmnožavanje stanica. EGFR mutacije su češće povezane s manje agresivnim adenokarcinomima niskog do srednjeg stupnja

(26). Adenokarcinomi pluća razlikuju se po prognozi na temelju histološkog uzorka rasta. Adenokarcinom in situ (AIS) i minimalno invazivni adenokarcinom (MIA) imaju izvrsnu prognozu kada se potpuno resekiraju, dok solidni adenokarcinomi i adenokarcinomi s prevladavajućim mikropapilama nemaju (27). Posljednjih godina postalo je očito da čak i unutar histoloških uzoraka postoje razlike u izgledu koje su klinički važne, kao što su složene acinarne formacije i papile vrlo varijabilne veličine. Osim raka pluća u stadiju 1, adenokarcinom ima mnogo lošiju prognozu od planocelularnog karcinoma.



Slika 2. CT toraksa, aksijalni presjek, nodozna, lobulirana solidna tvorba, spikuliranih rubova, u gornjem režnju lijevog plućnog krila—odgovara perifernom malignom tumoru; arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju – KBC Rijeka.

4.3.3. Karcinom velikih stanica pluća

Karcinomi velikih stanica (LCC), su raznolika skupina slabo diferenciranih ili nediferenciranih tumora s lošom prognozom koji mogu imati neuroendokrine značajke i mogu sadržavati komponente AC, SqCC ili SCLC. Uz opću kategoriju karcinoma velikih stanica, nekoliko neuobičajenih varijanti prepoznato je u WHO/IASLC klasifikaciji, uključujući sljedeće:

- neuroendokrini karcinom velikih stanica (LCNEC)
- basaloidni karcinom
- karcinom sličan limfoepiteliomu

- karcinom svijetlih stanica
- karcinom velikih stanica s rabdoidnim fenotipom.

Bazaloidni karcinom također se prepoznaje kao varijanta planocelularnog karcinoma, a rijetko adenokarcinomi mogu imati bazaloidni uzorak; međutim, u tumorima bez ijednog od ovih obilježja, oni se smatraju varijantom karcinoma velikih stanica.

Neuroendokrini karcinom pluća velikih stanica (LCNEC) je rijedak i vrlo agresivan tip raka pluća, sa složenom biologijom koja dijeli sličnosti s rakom pluća malih stanica (SCLC) i rakom pluća nemalih stanica (NSCLC). Ima vrlo lošu prognozu sličnu onoj kod raka pluća malih stanica (SCLC). Atipični karcinoid je prepoznat kao neuroendokrini tumor srednjeg stupnja s prognozom koja je između tipičnog karcinoida i SCLC-a visokog stupnja i LCNEC-a. Neuroendokrini diferencijacija može se dokazati imunohistokemijom ili elektronskom mikroskopijom u 10% do 20% uobičajenih NSCLC-a koji nemaju nikakvu neuroendokrini morfoloiju (28). Ovi tumori nisu službeno prepoznati unutar WHO/IASLC klasifikacijske sheme jer klinički i terapijski značaj neuroendokrine diferencijacije u NSCLC nije čvrsto utvrđen. Ovi tumori se zajednički nazivaju NSCLC s neuroendokrinom diferencijacijom.

Karcinoidni tumori čine samo 1% svih karcinoma pluća. Atipični karcinoidni tumori općenito su veliki (tipično 2,5 cm na CT-u) i često su karcinoidni tumori povezani s endobronhalnim rastom i opstruktivnom pneumonijom. Karcinoidi su često centralni i njihova dijagnoza se obično postavlja histološkom analizom, nakon isključivanja adenokarcinoma ili adenokarcinoma skvamoznih stanica. Mogu iznimno brzo rasti i razviti rane metastaze u medijastinumu i u mozgu.

4.3.4. NSCLC-NOS

Uz ova tri glavna podtipa, postoji mali podskup tumora s mješovitom (sarkomatoidni i adenoskvamozni karcinom) ili drugačije nespecificiranom (NOS) histologijom i kliničkim karakteristikama koje se ne razlikuju od drugih podtipova. Ovo je skupina rijetkih tumora. Karcinomi vretenastih stanica i karcinomi divovskih stanica čine samo 0,4% svih malignih tumora pluća, a karcinosarkomi čine samo 0,1% svih malignih tumora pluća. Osim toga, ova skupina tumora odražava kontinuum u histološkoj heterogenosti, kao i epitelnu i mezenhimalnu diferencijaciju. Na temelju kliničkih i molekularnih podataka, dvofazni plućni

blastom se smatra dijelom spektra karcinoma s pleomorfnim, sarkomatoidnim ili sarkomatoznim elementima.

4.4. Čimbenici rizika razvoja malignih tumora pluća

4.4.1. Pušenje

Najvažniji pojedinačni čimbenik rizika za razvoj raka pluća je pušenje. Duhanski dim zbog svog kancerogenog sastava izaziva mutacije u stanicama pluća. Za pušače je rizik od raka pluća u prosjeku deseterostruko veći nego za doživotne nepušače (definiran kao osoba koja je popušila <100 cigareta u svom životu). Čak i pušenje nekoliko cigareta dnevno ili povremeno pušenje povećava rizik od raka pluća. Rizik se povećava s dnevnom količinom konzumiranih cigareta, duljinom pušenja i ranom početnom dobi (6). Prestanak pušenja rezultira smanjenjem prekanceroznih lezija i smanjenjem rizika od raka pluća. Bivši pušači i dalje imaju povećan rizik od raka pluća godinama nakon prestanka pušenja. Korištenje drugih duhanskih proizvoda poput lula također povećava rizik od raka pluća. Duhanski dim otrovna je mješavina više od 7000 kemikalija od kojih su mnogi otrovi. Iako sam nikotin nije kancerogen, postoji čak 55 tvari u dimu cigareta koje je Međunarodna agencija za istraživanje raka proglasila kancerogenima, uključujući polcikličke aromatske ugljikovodike i 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK). Njihova aktivacija dovodi do stvaranja adukata DNA i naknadne metilacije gena, promjena sekvence DNA, amplifikacije ili brisanja segmenta DNA ili povećanja ili gubitka cijelog kromosoma. Pušači koji prestanu pušiti dulje od 15 godina imaju 80% do 90% smanjenje rizika od raka pluća u usporedbi s osobama koje nastavljaju pušiti. Pušači koji prestanu pušiti čak i duboko u srednjim godinama izbjegavaju veći dio svog naknadnog rizika od raka pluća, a prestankom prije srednjih godina izbjegava se više od 90% rizika koji se može pripisati duhanu. Upravo bi ta primarna prevencija trebala biti glavni fokus svakog društva kako bi se smanjio rizik od raka pluća. Pokazalo se da se rizik od raka pluća među bivšim pušačima smanjuje s povećanjem trajanja apstinencije od pušenja. Studije su uočile smanjenje rizika od raka pluća za 50% ili više u prvom desetljeću apstinencije od pušenja za bivše pušače u usporedbi sa sadašnjim pušačima.

4.4.2. Pasivno pušenje

Pasivni duhanski dim također je utvrđeni uzrok raka pluća. Pasivno pušenje ima iste komponente kao i udahnuti glavni dim, iako u nižim apsolutnim koncentracijama, između 1% i 10%, ovisno o sastavu (29). Izloženost pasivnom pušenju također je pokazala odnos ovisan o

dozi s rizikom od raka pluća. Određeni karcinogeni u pasivnom pušenju udišu se u višim koncentracijama nego što ih udiše pušač zbog filtera na strani cigareta; na primjer, izloženost benzopirenu je 4 puta veća. Poznato je da nepušači, supružnici pušača imaju 20-30% veći rizik od raka pluća. Izloženost trudnica ili djece povezana je s kroničnim stanjima poput astme, sindroma iznenadne smrti dojenčadi i kašnjenja u razvoju.

4.4.3. Profesionalna izloženost

Poznato je da izloženost azbestu uzrokuje mezoteliom, maligni tumor pleure. Iako se više ne koristi, azbest se donedavno koristio u građevinskim materijalima i izolaciji. Ljudi koji su radili u građevinarstvu, brodogradnji, određenim vrstama proizvodnje, kao vatrogasci i na drugim srodnim područjima mogli su biti izloženi azbestu tijekom godina svog zaposlenja. Od svih prijavljenih slučajeva mezotelioma, 70 do 80 posto bilo je povezano s izloženosti azbestu na radnom mjestu.

Osim azbesta, toksini kao što su arsen, nikal, krom, katran i čađa isto su tako čimbenici razvoja tumora pluća. Rizici od profesionalne izloženosti metalima i toksinima posebno su povećani za osobe koje puše.

4.4.4. Genetske predispozicije

Pozitivna obiteljska anamneza raka pluća faktor je rizika za razvoj raka pluća. Postoji genetska komponenta u patogenezi raka pluća, bilo da se odnosi na osjetljivost domaćina na rak pluća, sa ili bez izlaganja dimu cigareta za razvoj određenih vrsta raka pluća ili na reakciju pojedinca na biološke terapije (29).

Nepodudarna prezentacija raka pluća među pušačima i nepušačima ukazuje na nasljednu komponentu rizika od raka pluća. Pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik od raka pluća za 1,7 puta. Ako postoji povijest bolesti među rođacima u prvom koljenu, rizik je povećan za 2-4 puta, čak i kada se kontrolira povijest pušenja (30). Ponašanje pušača cigareta obično se ponavlja u obitelji te su članovi obitelji izloženi pasivnom pušenju, tako da nije sigurno u kojoj mjeri izmjerena obiteljska anamneza predstavlja genetsku predispoziciju za rak pluća neovisno o zajedničkom čimbeniku rizika pušenja cigareta (31).

4.4.5. Spol

Globalno, muškarci imaju dvostruko veću vjerojatnost da će im se dijagnosticirati rak pluća. Rodnoj nejednakosti najviše pridonosi to što su muškarci skloniji pušenju duhana. U razvijenom svijetu, stope raka pluća padaju u muškarca dok rastu kod žena jer su žene povijesno kasnije usvojile naviku pušenja (31).

Kod nepušača situacija je obrnuta. Postoji veća stopa raka pluća kod žena nepušača u usporedbi s muškarcima nepušačima, posebno kod EGFR pozitivnih adenokarcinoma. Žene imaju veću vjerojatnost da će imati druge predisponirajuće mutacije kao što su one koje uključuju gene *CY1A1* i *TP53*, te imaju veći obiteljski rizik, bez obzira na status pušača. Preraspodjele gena *ALK* i mutacije gena *BRAF* češće su u žena nego u muškaraca s NSCLC (30).

Pretpostavlja se da hormonski utjecaj također doprinosi, s estrogenskim receptorima za koje je utvrđeno da su prekomjerno izraženi u adenokarcinomima, a antiestrogenski spojevi pokazuju antitumorske učinke. Varijable koje utječu na izloženost estrogenu, kao što je duljina menstrualnog ciklusa, dob u menarhi i menopauzi, pokazale su različite snage povezanosti s rizikom od raka pluća. Uočene spolne razlike u osjetljivosti mogu biti povezane sa spolno povezanim razlikama u metabolizmu nikotina i metaboličkoj aktivaciji ili detoksikaciji plućnih karcinogena. Zabilježene su takve spolne razlike u klirensu nikotina iz plazme pomoću enzima citokroma P450 te spolne razlike u raku pluća promatrane na molekularnoj razini (31).

4.4.6. Dob

Prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze je preko 70 godina. Ova razlika između trenutne niže prevalencije pušenja i više stope raka u starijoj populaciji vjerojatno odražava intenzivnu pušačku povijest u sadašnjoj starijoj populaciji. U posljednjem desetljeću, incidencija i mortalitet od raka pluća smanjili su se među osobama u dobi od 50 godina i mlađima, ali su porasli među osobama u dobi od 70 godina i starijima (31). Stopa 5-godišnjeg preživljavanja za rak pluća postupno se smanjuje s dobi za oba spola. "Starijim pacijentima" obično se smatraju oni stariji od 70 godina, a "vrlo starim" onima koji imaju 80 ili više godina. Procjenjuje se da će se broj pacijenata s rakom pluća u dobi od 85 godina i starijih učetverostručiti do 2050. Nedavni pregledi zaključili su da stariji pacijenti, posebno funkcionalno sposobni stariji, s rakom pluća mogu imati koristi od mnogih tretmana koji se koriste za mlađe pacijente, uključujući operaciju za ranu fazu bolesti i kemoterapiju za uznapredovalu bolest.

4.5. Klinička slika malignih tumora pluća

Rak pluća može se manifestirati simptomima ili se slučajno otkriti na radiogramima grudnih organa. Najčešći simptomi uključuju kašalj koji se pogoršava, bol u prsima, hemoptiza, slabost, gubitak težine, dispneja, ponavljajuće plućne infekcije te promuklost. Simptomi mogu biti rezultat lokalne invazije ili kompresije na susjedne torakalne strukture. Tumor može izazivati kompresiju jednjaka, odnosno kompresiju laringealnih živaca uzrokujući promuklost i disfagiju. Zbog kompresije na gornju šuplju venu javlja se sindrom gornje šuplje vene koji posljedično uzrokuje edem lica te proširene vena glave i vrata (32). Karcinom koji se širi u bronhu može dovesti do opstrukcije bronha i nemogućnosti prolaska zraka u određeni dio pluća te se posljedično razvija atelektaza (kolaps pluća). Međutim, pacijenti s NSCLC često ne pokazuju simptome u ranim fazama bolesti.

Simptomi udaljenih metastaza također mogu biti prisutni te uključuju neurološki deficit ili promjenu osobnosti zbog metastaza u mozgu ili bol u kostima. Metastaze se pojavljuju u uznapredovalom stadiju bolesti, a simptomi mogu uključivati i neurološke simptome kao što su glavobolja, vrtoglavica, napadaji, slabost ili obamrlost udova. Rijetko, pacijenti mogu imati simptome i znakove paraneoplastičnih bolesti kao što su hipertrofična osteoartropatija ili hiperkalcijemija zbog proteina povezanog s paratireoidnim hormonom.

Fizikalnim pregledom može se identificirati povećana supraklavikularna limfadenopatija, neriješena upala pluća ili znakovi pridruženih bolesti kao što su kronična opstruktivna bolest pluća ili plućna fibroza.

4.6. Dijagnostika tumora pluća

4.6.1. Radiogram grudnih organa

Radiogram grudnih organa je prva pretraga koja se provodi tijekom obrade sumnje na rak pluća. Radiogram grudnih organa ima široku primjenu u prošlosti zbog široke dostupnosti, tehničke izvedivosti, niskog rizika i niske cijene. Nakon što se otkrije sumnjiva lezija, potrebne su detaljnije morfološke informacije. Tumori pluća mogu se prezentirati kao središnje ili periferne mase, čak i oni *in situ* adenokarcinomi koji se mogu prezentirati kao područje kronične bolesti zračnih prostora (25). Središnja neoplazma može imati povećanje hilarnih

limfnih čvorova, medijastinalnu invaziju ili bronhijalnu opstrukciju, s djelomičnim ili potpunim kolapsom pluća; mogu postojati parenhimska konsolidacije ili super-infekcije, koje mogu maskirati ili biti prvi znak neoplazme.

4.6.2. Kompjuterizirana tomografija toraksa

Kada radiogram grudnih organa pobudi sumnju na zloćudnu bolest, potrebno je učiniti kompjueteriziranu tomografiju (CT) toraksa s kontrastnim sredstvom radi određivanja stadija bolesti, odnosno njezine lokalne proširenosti. Često se koristi i za praćenje odgovora na liječenje te kao potpora za planiranje programa terapije zračenjem. CT ima ulogu primarne važnosti u definiciji lokalne invazivnosti (osjetljivost: 62-93% naspram radiograma: 1-2,7%), dok ima ograničenja u evaluaciji medijastinalne i torakalne pleuralne invazije. Procjena zahvaćenosti čvorova na CT-u temelji se na dimenzionalnim kriterijima. Zahvaćenost limfnih čvorova dijagnosticira se kada je njegov kraći promjer veći od 10 mm (24). Procjena udaljenih metastaza (osobito u jetri i nadbubrežnim žlijezdama) razlog je za skeniranje gornjeg abdomena u sklopu CT-a toraksa. Određivanje stadija pomoću CT-a omogućuje odabir modaliteta liječenja, koji može biti kirurški ili konzervativni.

Protokol snimanja kod sumnje na tumore pluća i procjenu proširenosti bolesti uključuje CT toraksa s primjenom vodotopljivog jodnog kontrasta. Jodno kontrastno sredstvo primjenjuje se intravenski automatskim injektorom brzinom 2-3 ml/s, a skeniranje započinje oko 37 sekundi nakon početka aplikacije. Pacijenti se snimaju u ležećem položaju u dubokom inspiriju s rukama ispruženim iznad glave kako bi se smanjili artefakti od kostiju ramenog područja. Anterio-posteriornim (AP) topogramom određuje se raspon skeniranja koji treba uključivati apekse pluća i nadbubrežne žlijezde. Parametri skeniranja uključuju 130 do 200 mAs s automatskom kontrolom ekspozicije i naponom od 100 do 140 kVp, ovisno o težini pacijenta. Za bolesnike lakše od 80 kilograma primjenjuje se napon od 100 kVp, dok se za bolesnike teže od 130 kilograma primjenjuje napon od 140 kVp. Dobivene CT slike rekonstruiraju se u medijastinalnom prozoru (20-30 kernela) i plućnom prozoru (u oštrm algoritmu, 60-80 kernela) (33).



Slika 3. Anterio-posteriorni topogram toraksa na kojem se planira CT pregled; arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju – KBC Rijeka.

Unatoč poboljšanjima u dijagnozi, stadiju i liječenju, sveukupno 5-godišnje preživljavanje od raka pluća još uvijek je nisko (u rasponu od 10-20%), prvenstveno zato što je kod mnogih pacijenata rak pluća dijagnosticiran u uznapredovalom stadiju. S druge strane, bolesnici s ranim stadijem raka pluća imaju 5-godišnje preživljavanje veće od 70%, stoga je probir i otkrivanje ranog raka pluća ključan za porast stope preživljavanja. CT ima visoku kontrastnost te dobru prostornu rezoluciju zbog čega je nedavno indiciran kao alat za probir u pažljivo odabranim populacijama pacijenata. Pokazalo se da probir s niskodoznom kompjutoriziranom tomografijom (LDCT) smanjuje smrtnost za 20% u visokorizičnoj populaciji, čak i ako nije dovoljno osjetljiv za otkrivanje malih tumora koji nastaju u središnjem dišnom putu.

Protokol niske doze preporučuje se za praćenje plućnih nodula, kao i za probir raka pluća u odabranih visokorizičnih pacijenata. CT niske doze odnosi se na tehnike skeniranja koje koriste struju cijevi manju od 100 mAs u cilju isporuke smanjene doze zračenja za pacijenta uz zadržavanje dijagnostičke kvalitete slike. Međutim, potrebno je promijeniti nekoliko tehničkih parametara koji se odnose na skeniranje kako bi se postigli optimalni rezultati. Obično se CT niske doze izvodi pomoću napona cijevi od 120 kVp (kVp se prilagođava prema težini pacijenta) i struje cijevi u rasponu od 40-80 mAs (34). Tako niska struja cijevi stvara povećani

šum slike, koji se može djelomično kompenzirati korištenjem iterativnog algoritma rekonstrukcije (sada dostupnog kod mnogih proizvođača CT-a).

4.6.3. Bronhoskopija

Bronhoskopija je invazivni postupak izravnog pregleda dišnih puteva u plućima pomoću tanke, osvijetljene cijevi (bronhoskopa). Bronhoskop se uvodi kroz nos ili usta. Pomiče se niz grlo i dušnik te uvodi u dišne puteve. Bronhoskopija je postala preporučeni postupak za sve pacijente za koje se sumnja da imaju rak pluća. Pokazuju osjetljivost za središnje lezije dišnih putova od 88% i ukupnu osjetljivost u dijagnostici periferne bolesti od 78% (35). Nadalje, omogućuje ispravno kirurško planiranje kroz procjenu površine, mjesta i proširenosti tumora, motiliteta glasnica i lumena dišnih putova. Ipak, rani karcinomi i prekancerozne lezije, poput angiogene skvamozne displazije ili karcinoma skvamoznih stanica in situ (CIS) mogu se propustiti kada se ispituju samo konvencionalnom bronhoskopijom bijelim svjetlom (WLB). Kod osoba s rakom pluća, bronhoskop s ugrađenom ultrazvučnom sondom može se koristiti za provjeru limfnih čvorova u prsima. To se naziva endobronhijalni ultrazvuk (EBUS) i pomaže liječnicima u određivanju odgovarajućeg liječenja. EBUS se može koristiti i za druge vrste raka u cilju provjere proširenosti tumora.

Uz pomoć endobronhalnog ultrazvuka vizualiziraju se limfni čvorovi u medijastinumu i ukoliko su dostupni biopsiji bioptiraju se iglom koja se najčešće uvodi u medijastinum penetracijom zida traheje ili karine. U nedostatku vidljive endobronhalne lezije, dijagnostički učinak bronhoskopije, što se prvenstveno odnosi na periferne lokalizacije, je niži, kreće se u rasponu od 58% do 80%, a najmanji je za nodule manje od 2 cm u promjeru. Bronhoskopija može izazvati određene nuspojave ili komplikacije kao što su krvarenje, infekcija, ruptura bronha te bronhospazam uslijed iritacije. U slučaju ozbiljnog suženja dušnika, plućne hipertenzije, jakog kašlja i niske razine kisika bronhoskopija se ne preporučuje.

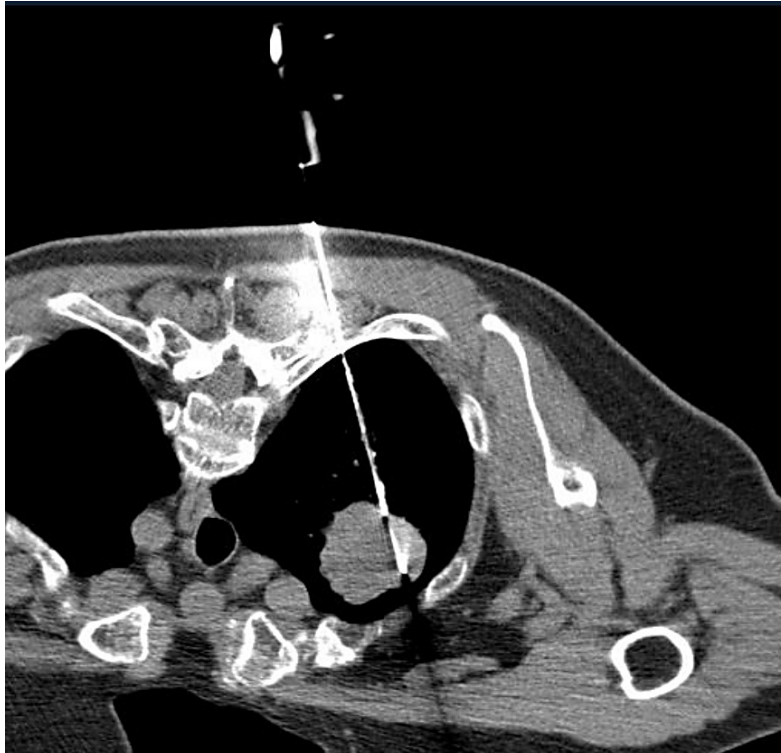
4.6.4. CT-om vođena transtorakalna iglena biopsija

Transtorakalna biopsija pluća (TTB) vođena kompjutoriziranom tomografijom je dobro uspostavljen i često izvođen postupak u torakalnoj intervencijskoj radiologiji u cilju citološke i patohistološke dijagnostike plućnih lezija. Tehnika je minimalno invazivna i relativno sigurna,

s prihvatljivo niskim stopama komplikacija (36). Indikacije za transtorakalnu biopsiju pluća uključuju neodređene plućne nodule ili mase koje nisu podložne transbronhalnim biopsijama, višestruke nodule u bolesnika s nepoznatom ekstratorakalnom malignošću, perihilarne solidne lezije nakon neuspjele ili negativne bronhoskopije, perzistentne žarišne infiltrate koje nije moguće dijagnosticirati drugim pretragama (37). Zbog svega navedenog, transtorakalna biopsija pluća često je integrirana u medicinsku obradu pacijenata s rakom pluća. Uzimanje uzoraka tkiva omogućuje patohistološku potvrdu raka pluća, odnosno procjenu histoloških i molekularnih podtipova (38).

Tehnike transtorakalne biopsije dijele se na nekoaksijalne i koaksijalne. Nekoaksijalna tehnika (single needle biopsy) koristi samo biopsijsku iglu kojom se prilikom jedne penetracije pleure može uzeti samo jedan uzorak. Koaksijalna tehnika podrazumijeva korištenje vodilice ili stabilizatora, koja služi kao kanila, koja se postavlja u ciljnu leziju te omogućuju višestruko uzimanje uzorka biopsijskom iglom prilikom samo jedne penetracije pleure. Za provođenje postupka biopsije mogu se koristiti igle za aspiraciju (fine needle biopsy) ili igle za rezajuću biopsiju (core needle biopsy). Igle za aspiraciju su manjeg promjera te omogućuju visokokvalitetan stanični materijal za citološku analizu. Igle za rezajuću biopsiju svojim vrhom ili bočnom stranom omogućuju rezanje i prikupljanje malih komadića tkiva primjerenih za patohistološku analizu.

Postupak izvođenja transtorakalne biopsije uključuje CT pregled kojim se isplanira najsigurniji pristup leziji. Preduvjet za izvođenje transtorakalne biopsije je potpisani informirani pristanak od strane pacijenta te njegova suradljivost. Namještaj pacijenta ovisi o lokalizaciji lezije, a vrlo je važno da položaj bude udoban pacijentu čime se osigurava adekvatna suradnja. Zatim se radiopaknim markerom označava mjesto na koži gdje se planira penetracija pleure. Alkoholnim sredstvom za dezinfekciju pripremi se polje biopsije nakon čega se subkutano injicira lokalni anestetik. Potom se biopsijskom iglom, uz pomoć CT navođenja, penetrira u ciljnu leziju te uzima materijal za daljnju dijagnostiku.



Slika 4. CT-om vođena perkutana transtorakalna iglena biopsija tumora pluća, arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju - KBC Rijeka.

4.6.5. Patohistološka dijagnostika

Većina pacijenata sa sumnjom na rak pluća zahtijeva biopsiju tkiva za potvrdu dijagnoze. Patolozi moraju kategorizirati rak pluća u adenokarcinom i planocelularni zbog ciljanih genetskih promjena identificiranih u adenokarcinomu pluća. Prije WHO klasifikacije iz 2015., adenokarcinom je bio definiran kao karcinom s acinarnom/tubularnom strukturom ili proizvodnjom mucina, dok je SqCC bio definiran kao karcinom s keratinizacijom ili međustaničnim mostovima. Mnogi pacijenti imaju uznapredovalu bolest, gdje se testiranje mutacija za ciljano liječenje sada smatra standardom skrbi. Biopsije se odmah prenose u laboratorije (institute za patologiju), fiksiraju se formalinom i utapaju u parafin. Prije fiksacije i ugradnje, materijal dobiven kirurškim odstranjenjem inicijalno se obrađuje makroskopski nakon standardiziranog protokola. Kod kirurškog zahvata potrebno je odstraniti tumor i okolni parenhim radi procjene resekcijskih rubova. Operativni materijal se reže na dijelove (debljine 5-10 mm) Dimenzije tumora se izmjere jer će se temeljem toga odrediti T-stadij u TNM klasifikaciji. Mjerenje također uključuje udaljenost tumora od rubova resekcije. Nadalje,

potrebno je procjeniti infiltraciju pleure. Uzima se ukupno 3–5 tumorskih presjeka, kao i dodatni reprezentativni presjek netumorskog tkiva.

Kod karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC), analiza mutacija receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) i inverzija/translokacija anaplastične limfomske kinaze (ALK) preduvjeti su za određivanje odgovarajućeg inhibitora tirozin kinaze koji će se koristiti u ciljanom liječenju kako bi se poboljšati rezultate i preživljavanje pacijenata. Osim nekoliko drugih tumorskih markera koji se testiraju unutar kliničkih ispitivanja, čini se da je protoonkogen ROS 1 treća genetska promjena koju je potrebno implementirati u rutinski postupak testiranja. Potreban je dodatni materijal ako se planira niz testova u kontekstu personalizirane medicine, korištenjem imunohistokemije (IHC), in situ hibridizacije (ISH) ili tehnika sekvenciranja. Za ove postupke potrebno je dovoljno tkivnog materijala dobre kvalitete. U većini slučajeva, osobito kod pacijenata s uznapredovalim rakom pluća gdje je udio nekroze veliki, dijagnostički materijal može biti oskudan, sadržavati samo malu količinu tumorskih stanica. Mali uzorci biopsije s malim brojem tumorskih stanica mogu omogućiti samo dijagnozu i klasifikaciju tipa tumora (npr. adenokarcinom), ali dodatni molekularni testovi mogu biti onemogućeni.

4.7. TNM klasifikacija

Međunarodni sustav određivanja stadija raka pluća prema TNM klasifikaciji od najveće je vrijednosti za procjenu anatomske proširenosti karcinoma pluća. TNM sustav je najčešće korišten sustav određivanja stadija raka. Općenito, anatomsko proširenje bolesti čini osnovu sustava stadija, uključujući podatke o primarnom tumoru, regionalnim limfnim čvorovima i udaljenim metastazama. Sustav koristi skraćene oznake T, N i M za opisivanje stadija određenog raka. U TNM sustavu *T* vrijednost označava veličinu primarnog tumora, *N* vrijednost označava širenje tumora u regionalne limfne čvorove, a *M* vrijednost označava prisutnost udaljenih metastaze. Za neke vrste raka TNM kategorije mogu imati i potkategorije. Oni se bilježe malim slovima iza kategorije (primjerice: T3a ili T3b). Određivanje stadija tumora pomaže u izboru terapijskih metode te određivanju prognoze ishoda bolesti i preživljavanja. Stadij tumora služi kao važan prognostički čimbenik u bolesnika s rakom pluća te također ima ključnu ulogu u kliničkim istraživanjima vezanim uz rak (39).

TNM sustav pomaže u utvrđivanju anatomske rasprostranjenosti bolesti, a kombinacija tri faktora može poslužiti za definiranje ukupnog stadija tumora. Ova metoda omogućuje

uključenje u jedan od četiri stadija (I.-IV.) pri čemu je stadij IV najteža kategorija. Stadij 0 koristi se za označavanje karcinoma in situ, koji se ne smatra kancerogenim, no može napredovati u rak. U nastavku je navedena pojednostavljena verzija stadija raka i njegova povezanost s TNM klasifikacijom.

- Stadij 0 - Označava karcinom in situ, abnormalne stanice koje se ne šire u obližnje tkivo.
- Stadij I - Lokalizirani rak. T1-T2, N0, M0.
- Stadij II - Lokalno uznapredovali rak, rani stadij. T2-T4, N0, M0.
- Stadij III - Lokalno uznapredovali rak, kasni stadij. T1-T4, N1-N3, M0.
- Stadij IV - Metastatski rak. T1-T4, N1-N3, M1.

4.8. Liječenje malignih tumora pluća

Rak pluća liječi se na nekoliko načina, ovisno o vrsti raka pluća i stadiju tumora. Ciljevi liječenja kod ranog stadija bolesti je izlječenje, a kod uznapredovanih slučajeva ciljevi su produljenje preživljavanja i kontrola simptoma povezanih s bolešću. Mogućnosti liječenja karcinoma pluća su kirurško liječenje, terapija zračenjem, kemoterapija, imunoterapija te ciljani lijekovi. Odluke o odabiru liječenja temelje se na nekim od sljedećih čimbenika:

- poznavanje histološkog tipa
- veličina i mjesto tumora
- zahvaćenost pleure
- kirurški rubovi
- status i položaj limfnih čvorova
- stupanj tumora
- limfovaskularna invazija

Čimbenici koji utječu na odabir liječenja također uključuju komorbiditet, kliničko stanje pacijenta, histološke te molekularne i imunološke značajke raka. Stoga je procjena tumorsko-genomskih promjena i ekspresije programiranog liganda smrti 1 (PD-L1) nužna prije započinjanja terapije.

4.8.1. Kirurško liječenje

Kirurški zahvat je uobičajeno liječenje karcinoma pluća koji se nije proširio izvan obližnjih limfnih čvorova. Cilj operacije je potpuno uklanjanje tumora pluća i obližnjih limfnih čvorova u prsima. Tumor se mora ukloniti s okolnim rubom zdravog plućnog tkiva. "Negativna granica" znači da nakon patološkog pregleda dijela pluća koji je uklonjen, nisu pronađene stanice raka u zdravom tkivu koje okružuje tumor.

Lobektomija je uklanjanje cijelog režnja pluća. Trenutno se smatra da je to najučinkovitija vrsta operacije, čak i kada je tumor pluća vrlo malen. Klinasta resekcija izvodi se ako se kirurški ne može ukloniti cijeli režanj pluća, uklanja se tumor okružen rubom zdravih pluća. Segmentektomija je još jedan način uklanjanja raka kada se ne može ukloniti cijeli režanj pluća. U segmentektomiji uklanja se plućni segment unutar kojeg je rak pluća. Obično se tijekom segmentektomije uklanja više plućnog tkiva i limfnih čvorova u usporedbi s klinastom resekcijom. Pulmektomija podrazumijeva uklanjanje čitavog plućnog krila, a izvodi se u slučaju da tumor infiltrira desno sva tri režnja, a lijevo oba plućna režnja.

Neoadjuvantna terapija, također poznata kao indukcijska terapija, je terapija koja se primjenjuje prije operacije. Osim liječenja primarnog tumora i smanjenja rizika od recidiva, ova vrsta terapije također se koristi za smanjenje opsega tumora prije operacije.

Adjuvantna terapija je liječenje koje se provodi nakon operacije. Namijenjen je uklanjanju svih stanica raka pluća koje još uvijek mogu biti u tijelu nakon operacije. To pomaže u smanjenju rizika od recidiva, iako uvijek postoji određeni rizik da će se rak vratiti. Adjuvantna terapija može uključivati terapiju zračenjem, sistemske terapije, kao što su kemoterapija, ciljana terapija i imunoterapija (40).

4.8.2. Radioterapija

Radioterapija je terapija raka pluća zračenjem koje koristi visokoenergetske rendgenske zrake za ubijanje stanica raka ili sprječavanje njihovog rasta. Teleradioterapija (vanjsko) je zračenje koje podrazumijeva izvor zračenja izvan tijela bolesnika. Brahiradioterapija (unutarnje zračenje) podrazumijeva primjenu radioaktivnih materijala izravno unutar tumora pluća. Za terapiju karcinoma pluća najčešće se koristi vanjsko zračenje s modulacijom intenziteta (IMRT) kako bi se smanjio rizik od oštećenja zdravih struktura u blizini tumorskog tkiva. Zračenje je usmjereno na područje raka pluća te ubija stanice samo u tom području pluća. Zračenje se može koristiti prije operacije (neoadjuvantno) raka pluća kako bi se tumor smanjio ili nakon operacije

(adjuvantno) kako bi se uništile sve stanice raka preostale u plućima. Ponekad se vanjsko zračenje koristi kao glavna metoda liječenja raka pluća što je čest slučaj kod inoperabilnih tumora. Terapija zračenjem kod raka pluća također se može koristiti za ublažavanje simptoma uzrokovanih rakom, kao što su bol, krvarenje ili začepljenje dišnih putova tumorom. Poneki pacijenti s rakom malih stanica pluća mogu dobiti zračenje mozga što pomaže u smanjenju vjerojatnosti da se rak pluća proširi na mozak, što je uobičajeno kod karcinoma malih stanica. To se naziva profilaktičko zračenje neurokranija (41).

4.8.3. Kemoterapija

Kemoterapija je primjena lijekova koji sustavno zaustavljaju ili usporavaju rast stanica raka koje se brzo dijele i rastu. Koristi se za smanjenje stope recidiva bolesti te smanjenje tumora koji izazivaju jake bolove i druge simptome. Kemoterapija također može oštetiti zdrave stanice u tijelu, uključujući krvne stanice, stanice kože i živčane stanice te zbog toga uzrokuje određene nuspojave. Dokazano je ipak da poboljšava i duljinu i kvalitetu života osoba s rakom pluća svih stadija (40). Kemoterapija se koristi za liječenje mnogih vrsta raka. Kod nekih pacijenata kemoterapija može biti jedini primjenjiv tretman, no najčešće se koristi u kombinaciji s drugim metodama liječenja. Može se primijeniti prije kirurškog zahvata (neoadjuvatno) ili nakon (adjuvantno). Histološka vrsta raka pluća utječe na odabir lijekova koji se preporučuju za kemoterapiju. Uobičajeni lijekovi koji se koriste za liječenje raka pluća primjenjuju se samostalno ili u kombinaciji s drugom vrstom lijeka.

4.8.4. Ciljana terapija

Ciljana terapija je primjena lijekova koji ciljaju specifične mutacije gena raka, proteine ili okolinu tkiva te tako djeluju na genske abnormalnosti zaustavljajući rast raka. Ciljana terapija onemogućuje rast i širenje stanica raka te ograničava oštećenje zdravih stanica. Ciljana terapija poznata je i kao precizna medicina ili personalizirana medicina. S obzirom da nemaju svi tumori iste mete, provede se testovi za identifikaciju gena, proteina i drugih čimbenika u tumoru. Za neke vrste raka pluća abnormalni proteini nalaze se u neuobičajeno velikim količinama u stanicama raka što uvelike pomaže u određivanju najučinkovitije ciljane metode liječenja. Do 30% bolesnika s rakom pluća može imati molekularne mete koje reagiraju na ciljanu terapiju. Liječenje ciljanom terapijom NSCLC-a brzo se mijenja zbog konstantnih znanstvenih istraživanja novih ciljanih terapija i provođenjem kliničkih ispitivanja. Identifikacija mutacija kod raka pluća dovela je do razvoja molekularne ciljane terapije što rezultira produženjem vremena preživljavanja podskupina pacijenata s

metastatskom bolešću. Podskupine histoloških tipova karcinoma sada se mogu definirati specifičnim mutacijama u genima (41). Ove mutacije mogu definirati mehanizme osjetljivosti na lijekove i primarne ili stečene rezistencije na inhibitore. Genomske promjene koje se mogu ciljati odobrenim terapijama ili za koje su tretmani u razvoju uključuju *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*, *MET*, *KRAS*, *HER2*. Mutacije *EGFR* i *ALK* prevladavaju u adenokarcinomima koji se razvijaju u nepušača, a mutacije *KRAS* i *BRAF* češće su u pušača ili bivših pušača. *EGFR* mutacije snažno predviđaju poboljšanu stopu odgovora i preživljavanja bez progresije bolesti pacijenata koji uzimaju EGFR inhibitore (41).

4.8.5. Imunoterapija

Imunoterapija, ponekad se naziva i imunoonkologija, vrsta je lijeka koji liječi rak pomoću vlastitog imunološkog sustava tijela. Imunoterapija koristi prirodnu obranu tijela u borbi protiv raka poboljšavajući sposobnost imunološkog sustava da prepozna i napada stanice raka. Postoje različiti načini na koje imunoterapiju može koristiti imunološki sustav tijela za liječenje raka. Najveći napredak u imunoterapiji raka pluća postignut je kod inhibitora imunoloških kontrolnih točaka. Imunološke kontrolne točke su molekule na imunološkim stanicama koje mogu pokrenuti ili zaustaviti imunološki odgovor. Imunološki sustav koristi ove molekule kako bi odredio što je „normalno“, a što treba napasti. Pojednostavljeno, stanice raka ponekad prevare imunološki sustav kako bi spriječile tijelo da ih napadne. Lijekovi za imunoterapiju mogu spriječiti da imunološki sustav bude prevaren i pomažu stimulirati odgovor protiv stanica raka.

Postoji nekoliko lijekova koji djeluju na imunološke kontrolne točke i koji su odobreni za liječenje raka pluća. Mnogi od ovih lijekova blokiraju ili „inhibiraju“ kontakt između proteina PD-L1 i receptora PD-1 na T stanici. Interakcija PD-L1/PD-1 funkcionira kao kočnica koja sprječava imunološki sustav da odgovori na rak. Blokiranjem ove interakcije, imunološki sustav može prepoznati i napasti stanice raka (41).

4.8.6. Prognostički faktori i odabir modaliteta liječenja

Stadij ima ključnu ulogu u odabiru terapije. Stadij bolesti temelji se na kombinaciji kliničkih i patoloških čimbenika. Patološki stadij NSCLC-a zahtijeva pregled tumora, poznavanje rubova resekcije i određivanje statusa limfnih čvorova.

Prilikom postavljanja dijagnoze, bolesnici s NSCLC mogu se podijeliti u sljedeće tri skupine koje odražavaju i opseg bolesti i pristup liječenju:

1. Kirurški resektabilna bolest (općenito stadij I, stadij II i odabrani tumori stadija III) ima najbolju prognozu, no ovisi o nizu čimbenika tumora i domaćina. Bolesnici s resektabilnom bolešću koji imaju medicinske kontraindikacije za operaciju kandidati su za terapiju zračenjem. Postoperativna kombinirana kemoterapija može pružiti prednost u preživljavanju bolesnika s reseciranim NSCLC stadija II ili IIIA.
2. Lokalno (T3–T4) i/ili regionalno (N2–N3) uznapredovala bolest ima raznoliku prirodnu povijest. Odabrani pacijenti s lokalno uznapredovalim tumorima mogu imati koristi od kombiniranog načina liječenja. Bolesnici s neoperabilnom bolešću ili bolešću N2–N3 liječe se terapijom zračenjem u kombinaciji s kemoterapijom. Odabrani pacijenti s T3 ili N2 bolešću mogu se učinkovito liječiti kirurškom resekcijom i bilo preoperativnom ili postoperativnom kemoterapijom ili terapijom kemoradijacijom.
3. Udaljena metastatska bolest uključuje udaljene metastaze (M1) koje su pronađene u vrijeme dijagnoze. Može se liječiti sustavnom terapijom (kemoterapijom i/ili imunoterapijom ili ciljanom terapijom). Terapija zračenjem može se koristiti za palijaciju.

Za bolesnike s rakom pluća, prognoza ovisi o stadiju raka i histološkom podtipu. Za bolesnike s neoperabilnom bolešću, na prognozu nepovoljno utječu loši rezultati i gubitak težine za više od 10%. U retrospektivnim analizama podataka kliničkih ispitivanja nije se pokazalo da sama poodmakla dob utječe na odgovor ili preživljavanje uz terapiju (41). Petogodišnja stopa preživljavanja za ranu fazu NSCLC je 63%. Petogodišnja stopa preživljavanja za regionalni NSCLC kod kojeg se karcinom proširio na susjedna tkiva ili limfne čvorove je 35%. S metastatskim karcinomom pluća nemalih stanica petogodišnja stopa preživljavanja iznosi 7%.

5. CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi:

1. Utvrditi učestalost planocelularnog karcinoma u bolesnika kod kojih je u 2022.g. u KBC-u Rijeka CT-om i patohistološki dijagnosticiran plućni karcinom.
2. Utvrditi udio pušača i bivših pušača među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom u odnosu na bolesnike s dijagnosticiranim adenokarcinomom.
3. Utvrditi udio pripadnika muškog i ženskog spola u bolesnika s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom.

Hipoteze:

1. Planocelularni karcinom je drugi karcinom po učestalosti u bolesnika kod kojih je u 2022.g. u KBC-u Rijeka CT-om i patohistološki dijagnosticiran plućni karcinom, iza adenokarcinoma.
2. Udio pušača je veći među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom nego u onih s dijagnosticiranim adenokarcinomom.
3. Među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom veći je udio pripadnika muškog spola.

6. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE

6.1. Ispitanici/materijali

Ova retrospektivna studija uključuje bolesnike kod kojih je u 2022.g. na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, KBC-a Rijeka, CT-om postavljena sumnja na karcinom pluća, nakon čega su podvrgnuti nekoj od invazivnih dijagnostičkih metoda za utvrđivanje patohistološkog nalaza. Kriteriji uključenja u istraživanje su definitivna patohistološka dijagnoza primarnog karcinoma pluća postavljena na Zavodu za patologiju KBC-a Rijeka, temeljem analize tkivnih uzoraka pribavljenih CT-om vođenom transtorakalnom biopsijom, bronhoskopijom s transbronhalnom biopsijom ili kirurškom otvorenom biopsijom. Iz istraživanja smo isključili sve bolesnike kod kojih iz nekog razloga nije utvrđena patohistološka dijagnoza suspektne lezije na plućima, bolesnike kojima je patohistološki dijagnosticiran benigni tumor ili metastaza malignog tumora drugog sjela.

6.2. Postupak i instrumentarij

Istraživanje se provelo pretraživanjem i analizom bolničkih baza podataka (IBIS i ISSA). Ključni dokumenti za provođenje ovog istraživanja bili su pisani nalazi CT-a toraksa u kojem je postavljena sumnja na prisutnost plućnog karcinoma. Potom smo za svakog pacijenta iz IBIS sustava izvukli sve podatke potrebne za izradu ovog rada, uključujući patohistološki nalaz, dijagnostičku metodu uz pomoć koje je pribavljen materijal za patohistološku i citološku analizu te pušački status. Zatim smo iz grupe bolesnika s patohistološki dokazanih karcinoma pluća izdvojili one s planocelularnim karcinomom i one s drugim patohistološkim tipovima karcinoma. Isto tako smo kod bolesnika s različitim patohistološkim tipovima karcinoma utvrdili spolnu pripadnost i starosnu dob.

6.3. Statistička obrada podataka

Podatci su prikupljeni i obrađeni u tablici prilagođenoj za potrebe ovog istraživanja. Pored već unaprijed definiranih varijabli, kao što je pozitivan i negativan patološki nalaz, patohistološki utvrđen tip tumora, uključili smo i dodatne informacije, dob, spol i pušački status, radi sveukupne analize podataka. Statističkom obradom podataka ispitali smo proporcije zastupljenosti određenih podskupina ovisno o patohistološkom nalazu. Za ispitivanje statističke značajnosti razlike između muškaraca i žena te starijih i mlađih ispitanika u obolijevanju od planocelularnog i drugih patohistoloških tipova korist ćemo se T-testom za velike nezavisne uzorke. Rezultati su prikazani broičano te slikovno pomoću tortnih i stupčastih dijagrama

pomoću programa Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Statistička razina značajnosti iznosi $p < 0,05$.

6.4. Etički aspekti istraživanja

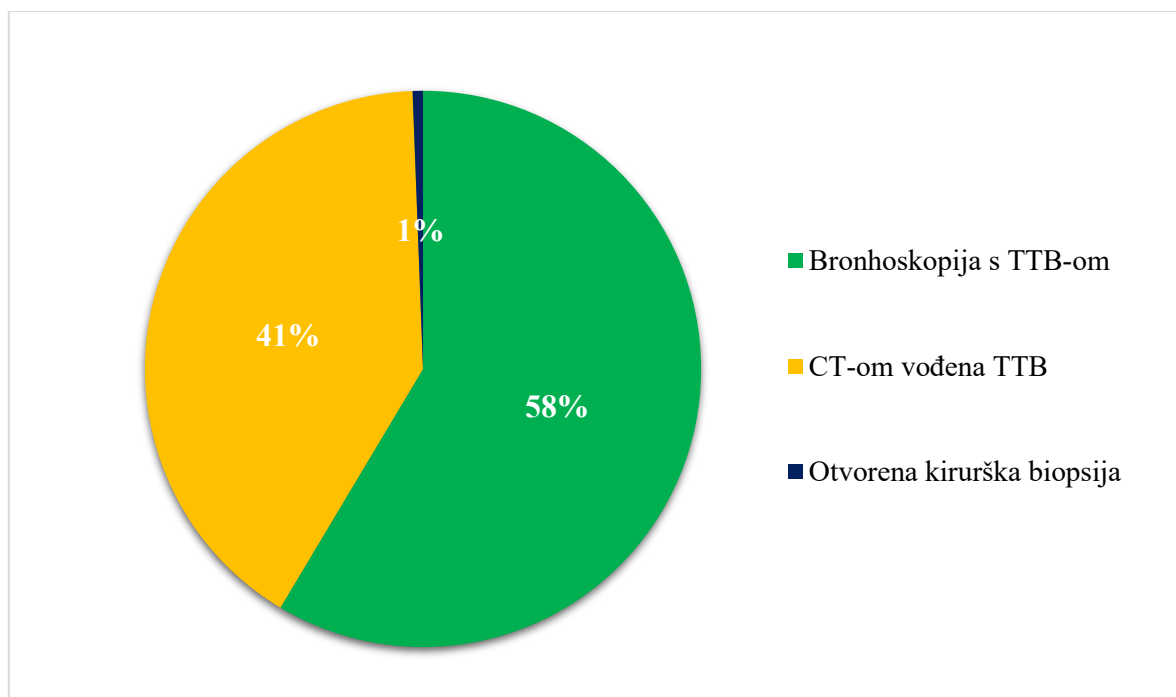
U ovom istraživanju ne navode se imena i prezimena ispitanika, kao ni bilo koji drugi identifikacijski podatak. Provedeno istraživanje u potpunosti je u skladu s etičkim standardima propisanim za istraživanja u medicini i zdravstvu, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14, Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08), Zakon o zaštiti osobnih podataka (GDPR).

7. REZULTATI

Provedenim istraživanjem obuhvaćeno je 180 bolesnika kojima je na Kliničkom zavodu za radiologiju–lokaliteta Sušak, KBC-a Rijeka u 2022. godini CT-om toraksa postavljena sumnja na maligni tumor pluća.

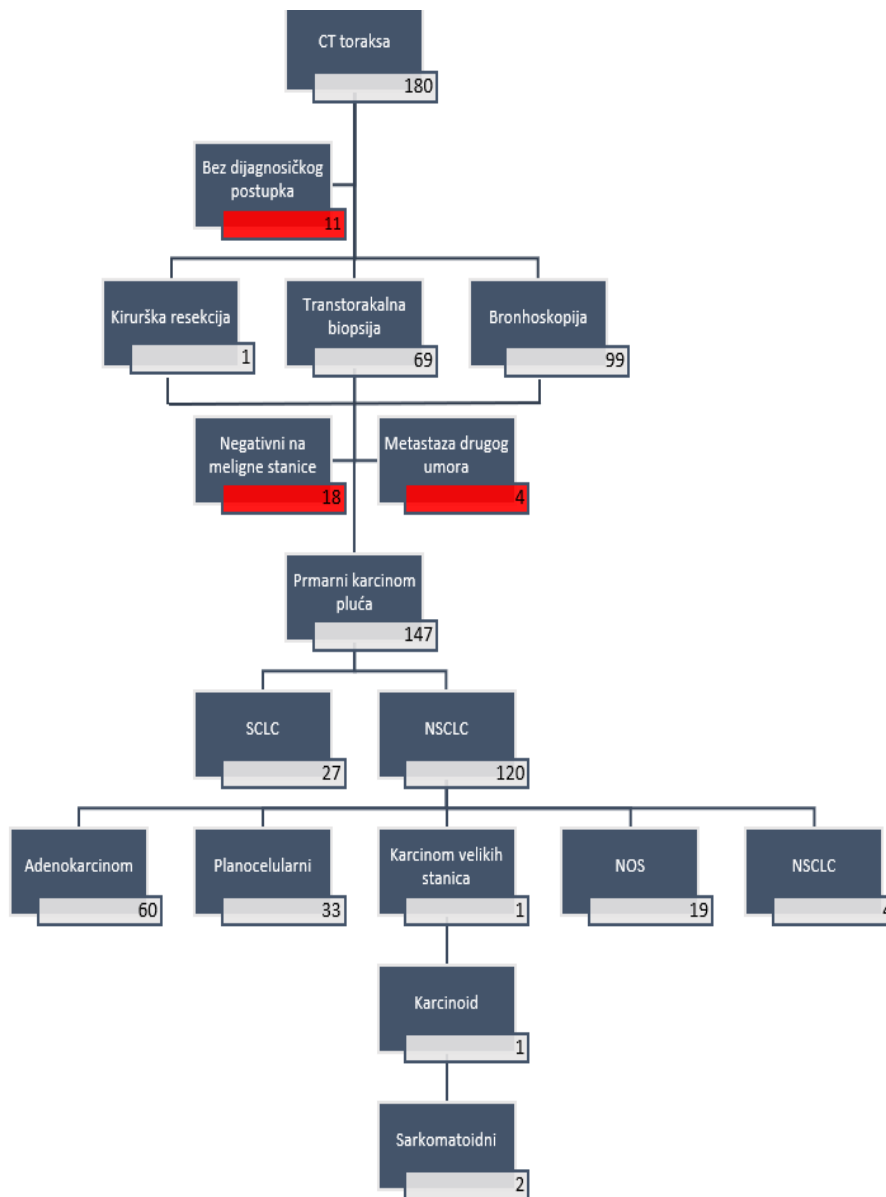
Od ukupnog broja bolesnika kojima je CT-om dijagnosticiran maligni tumor, 169 pacijenata podvrgnuto je daljnjem dijagnostičkom postupku u svrhu dobivanja uzorka za patohistološku i citološku analizu. Dio bolesnika (11, 61%) nije učinio nikakav dijagnostički postupak u svrhu dobivanja uzorka te su isključeni iz daljnjeg istraživanja.

Dijagnostički postupci u cilju citološke ili patohistološke identifikacije tumora korišteni kod preostalih 169 bolesnika uključuju bronhoskopiju s transbronhalnom biopsijom, CT-om vođenu transtorakalnu biopsiju te otvorenu kiruršku biopsiju. Bronhoskopiji s transbronhalnom biopsijom podvrgnuto je 99 (58,6%) bolesnika, 69 (40,8%) bolesnika CT-om vođenoj transtorakalnoj biopsiji pluća te je jednoj bolesnici (0,6%) patohistološka dijagnoza postavljena nakon analize kirurški odstranjenog tumorskog tkiva klinastom resekcijom (Graf 1).



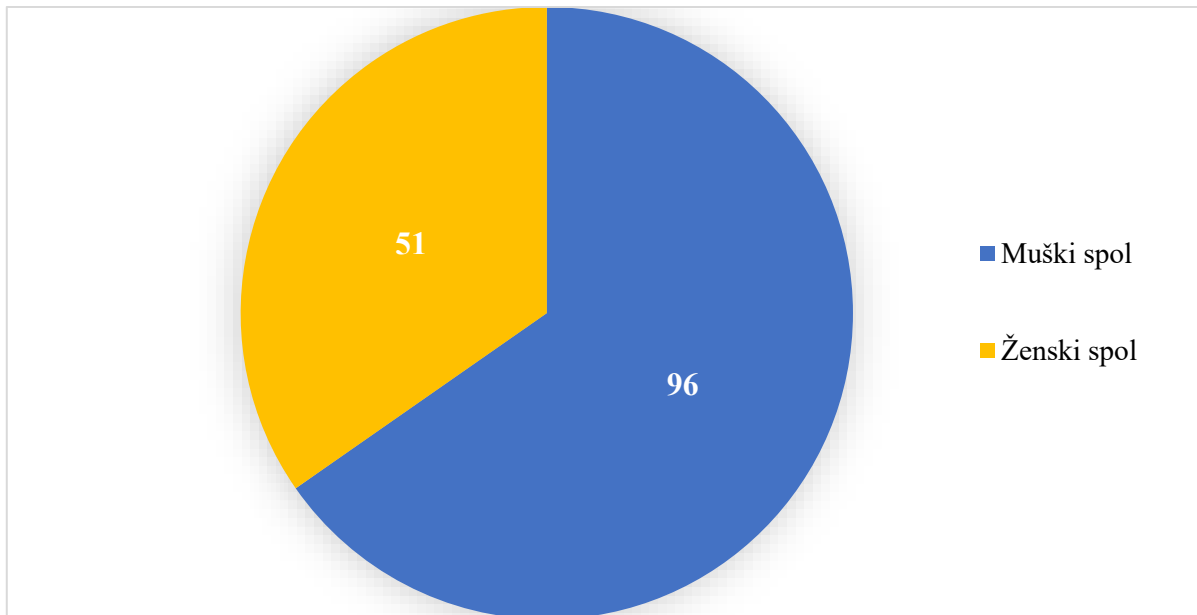
Graf 1. Zastupljenost dijagnostičkih postupaka kod bolesnika kojima je 2022. godine na Kliničkom zavodu za radiologiju–lokalitet Sušak CT-om dijagnosticiran maligni tumor pluća.

Nakon patohistološke analize tkivnih uzoraka kod 4 bolesnika utvrđene su metastaze tumora drugih organa koji su se proširili na pluća te kod 18 bolesnika nisu potvrđene maligne stanice u analiziranom materijalu. Ti bolesnici isključeni su iz daljnjeg istraživanja.



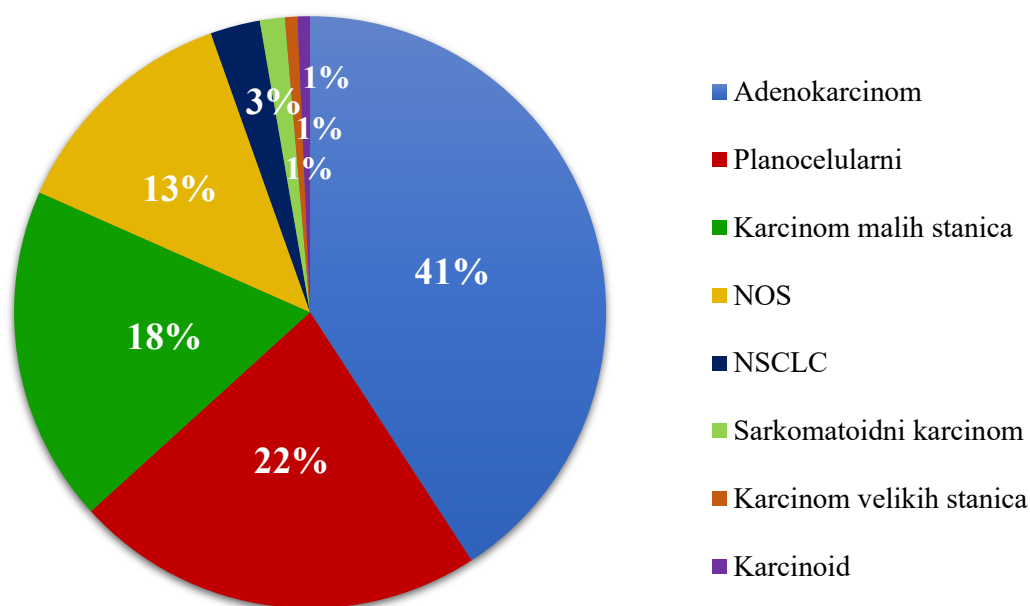
Slika 5. Prikaz tijeka istraživanja i analize prikupljenih podataka o bolesnicima kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju – lokalitet Sušak dijagnosticiran karcinom pluća.

Patohistološkom dijagnostikom utvrđeno je 147 primarnih karcinoma pluća (Slika 5). Među bolesnicima s primarnim karcinomom pluća muškaraca je bilo 65,3%, a žena 34,7% (Graf 2).



Graf 2. Spolna zastupljenost kod bolesnika s dijagnosticiranim primarnim karcinomom pluća na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak u 2022. godini.

Najzastupljeniji histološki tip primarnih karcinoma pluća je bio karcinom nemalih stanica dijagnosticiran u 81,6% (120) slučajeva, dok je udio pacijenata s karcinomom malih stanica pluća iznosio 18,4% (27 bolesnika). Od utvrđenih karcinom nemalih stanica pluća najučestaliji je bio adenokarcinoma, potvrđen kod 60 (40,8%) bolesnika. Slijedeći najučestaliji histološki podtip bio je planocelularni karcinom, potvrđen kod 33 (22,4%) bolesnika. Kod 19 (12,9%) bolesnika dijagnosticiran je NSCLC-NOS, dok je kod 4 (2,7%) bolesnika utvrđen karcinom nemalih stanica pluća bez mogućnosti točnije diferencijacije. Sarkomatoidni karcinom dijagnosticiran je kod 2 (1,36%) bolesnika dok su karcinoid i karcinom velikih stanica pronađeni kod samo jednog (0,68%) bolesnika (Graf 3).



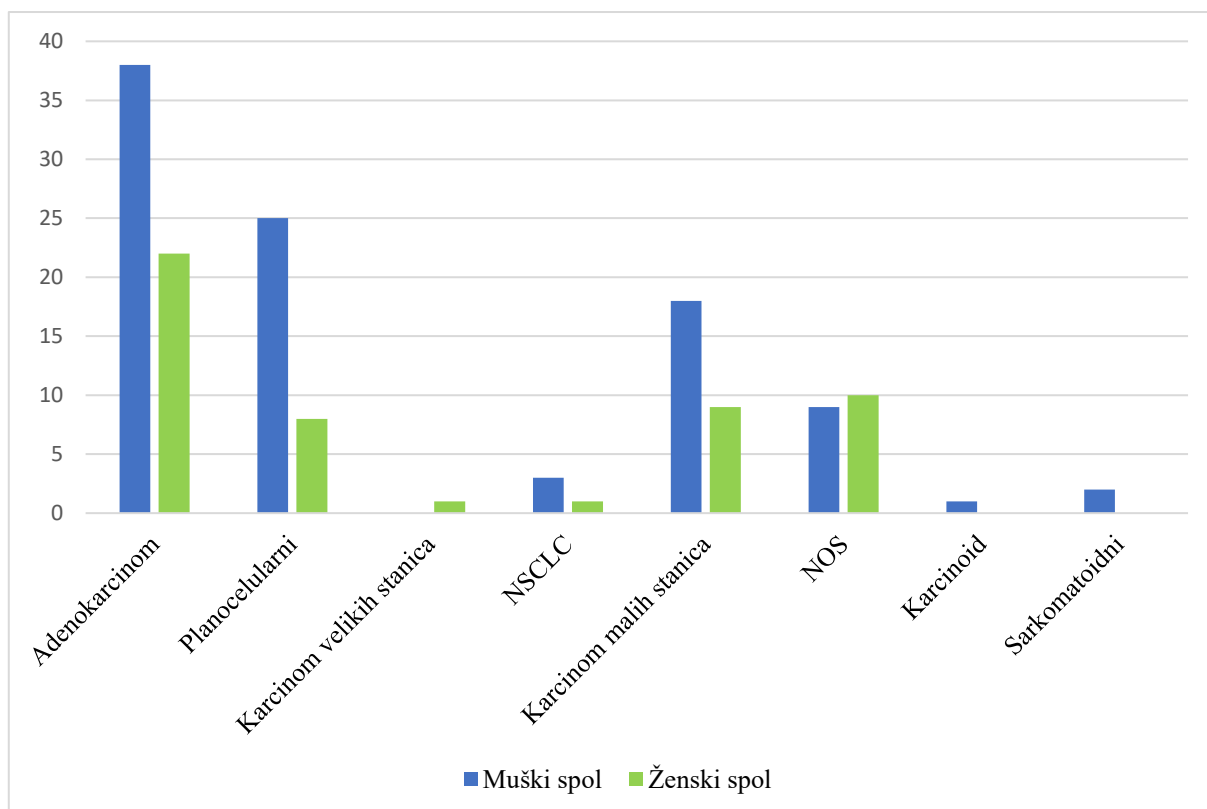
Graf 3. Incidencija histoloških podtipova u bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran rak pluća.

Analizirali smo zastupljenost pojedinih histoloških tipovova karcinoma pluća kod pacijenata različitog spola (Graf 4). Zastupljenost muškog spola među bolesnicima s dijagnosticiranim adenokarcinomom iznosila je 63,3% (38 bolesnika), a ženskog spola 36,7% (22 bolesnika). Statističkom analizom pomoću Hi-kvadrat testa utvrđena je statistički značajna razlika u incidenciji adenokarcinoma kod pripadnika različitog spola, $\chi^2(1, N = 60) = 4,267, p = 0,03887$. Planocelularni karcinom je također bio učestaliji kod pripadnika muškog spola, s udjelom od 75,8% (25 bolesnika), u odnosu na žene kod kojih je dijagnosticiran u 24,2% slučajeva (8 bolesnika). Statističkom analizom pomoću Hi-kvadrat testa također je utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji planocelularnog karcinoma među pripadnicima različitog spola, $\chi^2(1, N = 33) = 8,750, p = 0,003038$. Među bolesnicima s dijagnosticiranim karcinomom malih stanica bilo je 18 (67%) pripadnika muškog spola i 9 (33%) žena. Od ukupno 19 bolesnika s dijagnosticiranim nespecificiranim NOS karcinomom 9 ili 47% je bilo bolesnika muškog, a 10 ili 53% ženskog spola. Karcinom nemalih stanica bez mogućnosti točnije diferencijacije dijagnosticiran je kod 4 bolesnika, od kojih su 3 ili 75% bili muškarci, a jedna ili 25% je bila žena. Sarkomatoidni karcinom dijagnosticiran je kod 2 bolesnika od kojih su oba muškog spola.

Karcinom velikih stanica dijagnosticiran je kod jedne osobe ženskog spola, a karcinoid kod jedne osobe muškog spola (tablica 1, Graf 4).

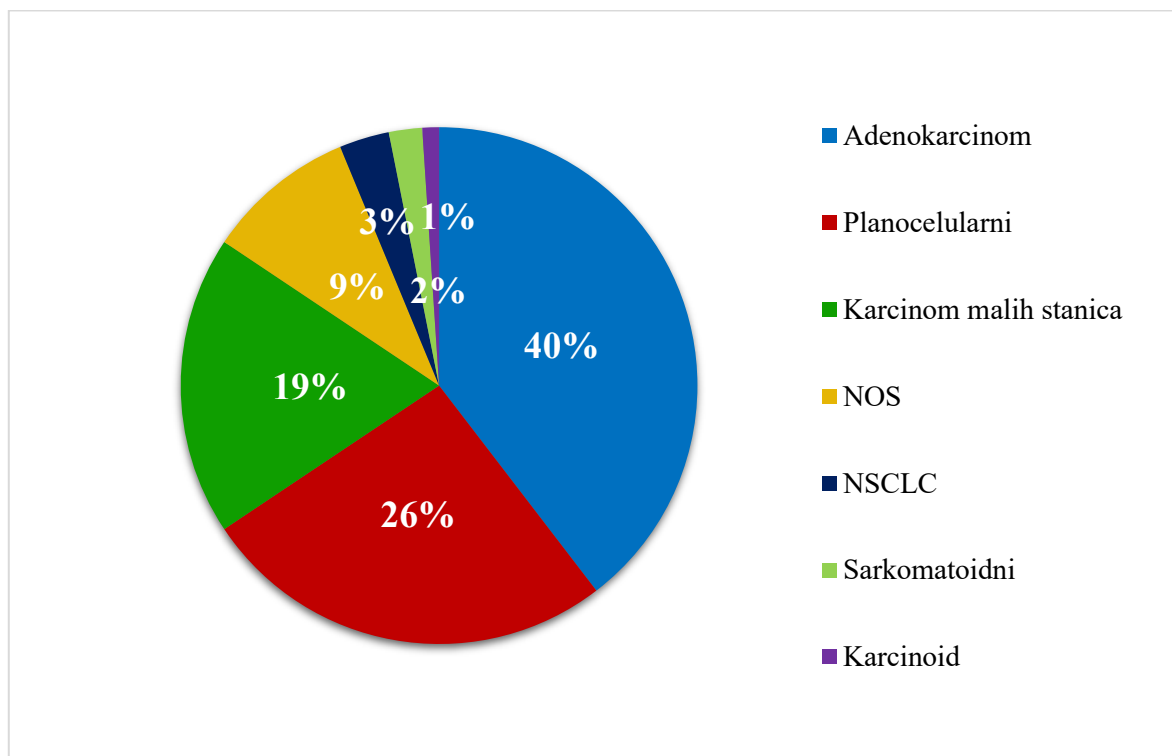
Tablica 1. Spolna zastupljenost bolesnika s obzirom na histološki tip karcinoma pluća kojima je u 2022. godini na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak dijagnosticiran primarni karcinom pluća.

Histološki podtip karcinoma	Ukupan broj bolesnika	Bolesnici muškog spola	Bolesnici ženskog spola
Adenokarcinom	60	38	22
Planocelularni karcinom	33	25	8
Karcinom malih stanica	27	18	9
NOS	19	9	10
NSCLC	4	3	1
Sarkomatoidni	2	2	0
Karcinom velikih stanica	1	0	1
Karcinoid	1	1	0

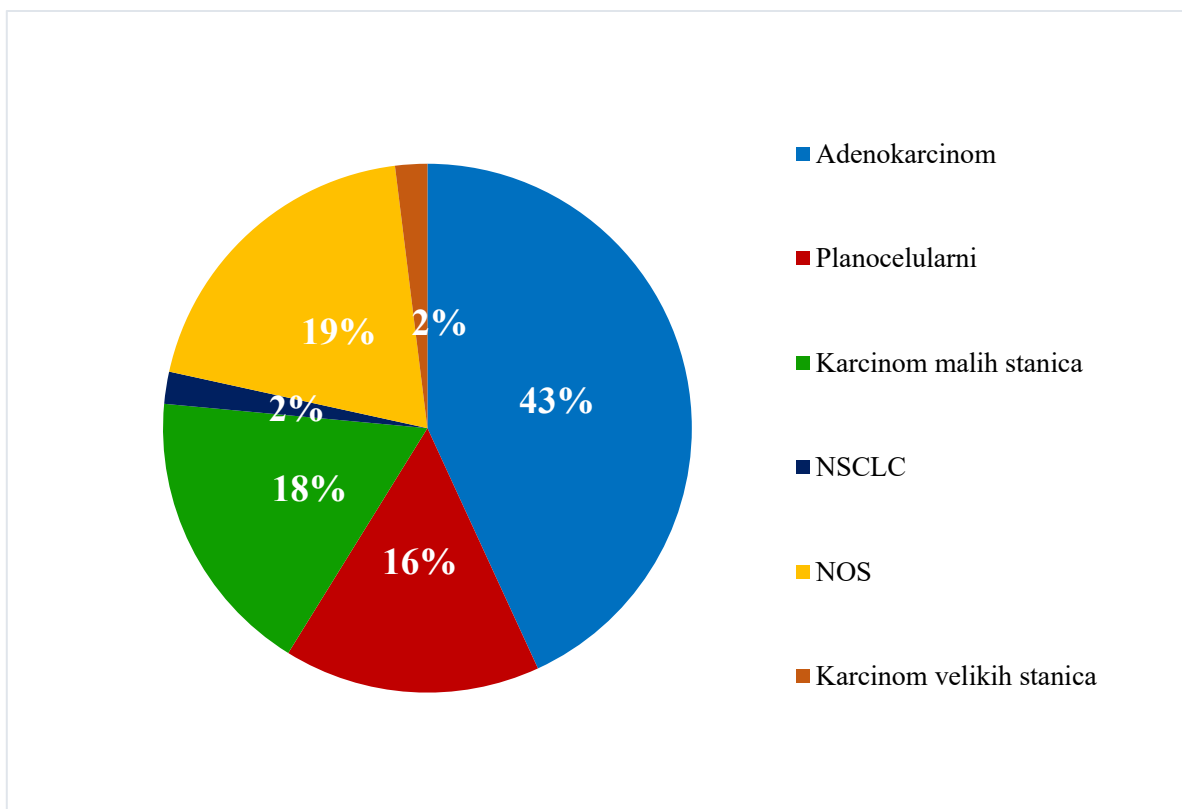


Graf 4. Spolna zastupljenost bolesnika s obzirom na histološki tip karcinoma pluća kod bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran rak pluća.

Analizirali smo i incidenciju pojedinih histoloških tipova karcinoma pluća među bolesnicima muškog spola, koji su uključeni u naše istraživanje (96 bolesnika). Najučestaliji je bio adenokarcinom, koji je dijagnosticiran u 39,6% bolesnika. Drugi po učestalosti je bio planocelularni karcinom, utvrđen kod 26% bolesnika. Slijedi karcinom malih stanica s incidencijom od 19 %, potom NOS s incidencijom od 9%. NSCLC je dijagnosticiran u 3% bolesnika, sarkomatoidni karcinom u 2 %, a karcinoid u 1% bolesnika muškog spola uključenih u našu studiju (Graf 5). Kod žena s primarnim karcinomom pluća koje su uključene u naše istraživanje (51) također je najučestaliji bio adenokarcinom, dijagnosticiran u 43,1% slučajeva, a potom planocelularni karcinom utvrđen kod 15,7% bolesnica. Potom slijede NSCLC s incidencijom od 19 %, karcinom malih stanica s incidencijom od 18% dok su NOS i karcinom malih stanica dijagnosticirani kod 2 % bolesnica (Graf 6).

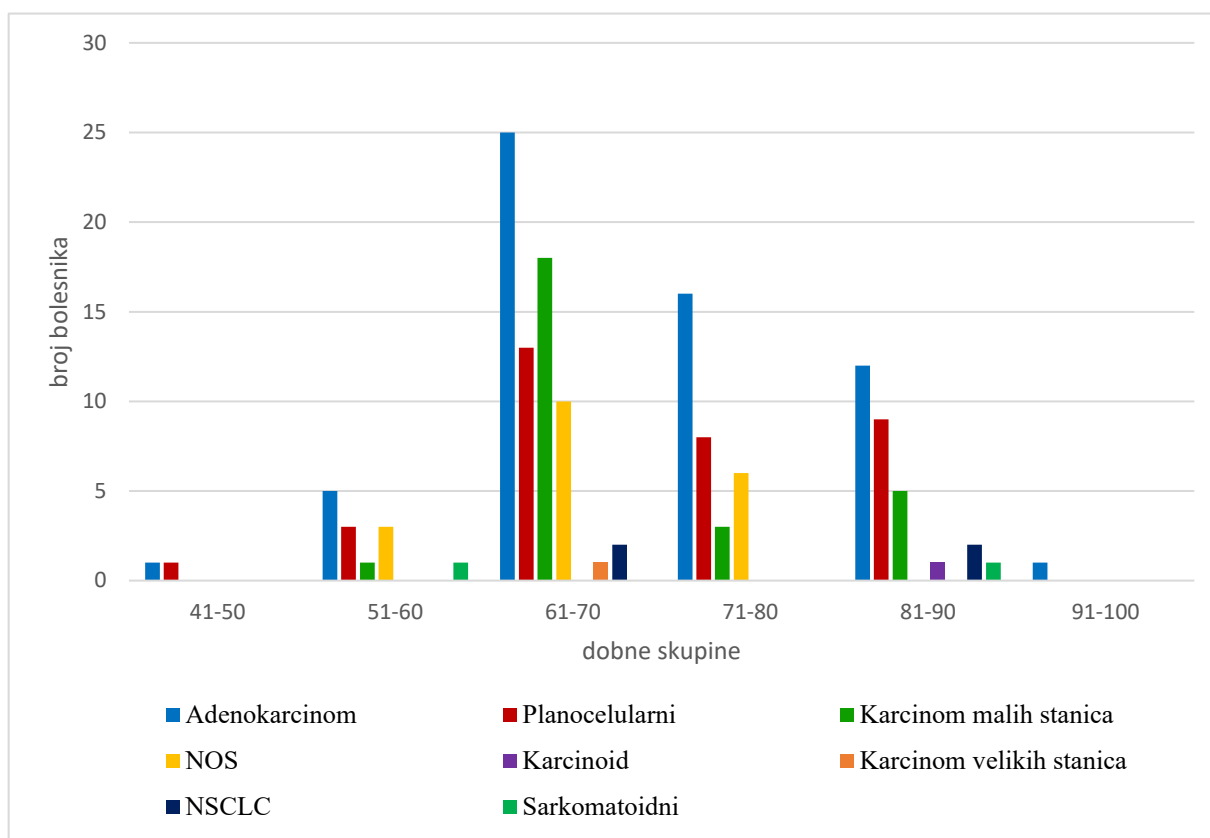


Graf 5. Zastupljenost histoloških tipova kod bolesnika muškog spola kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran rak pluća.



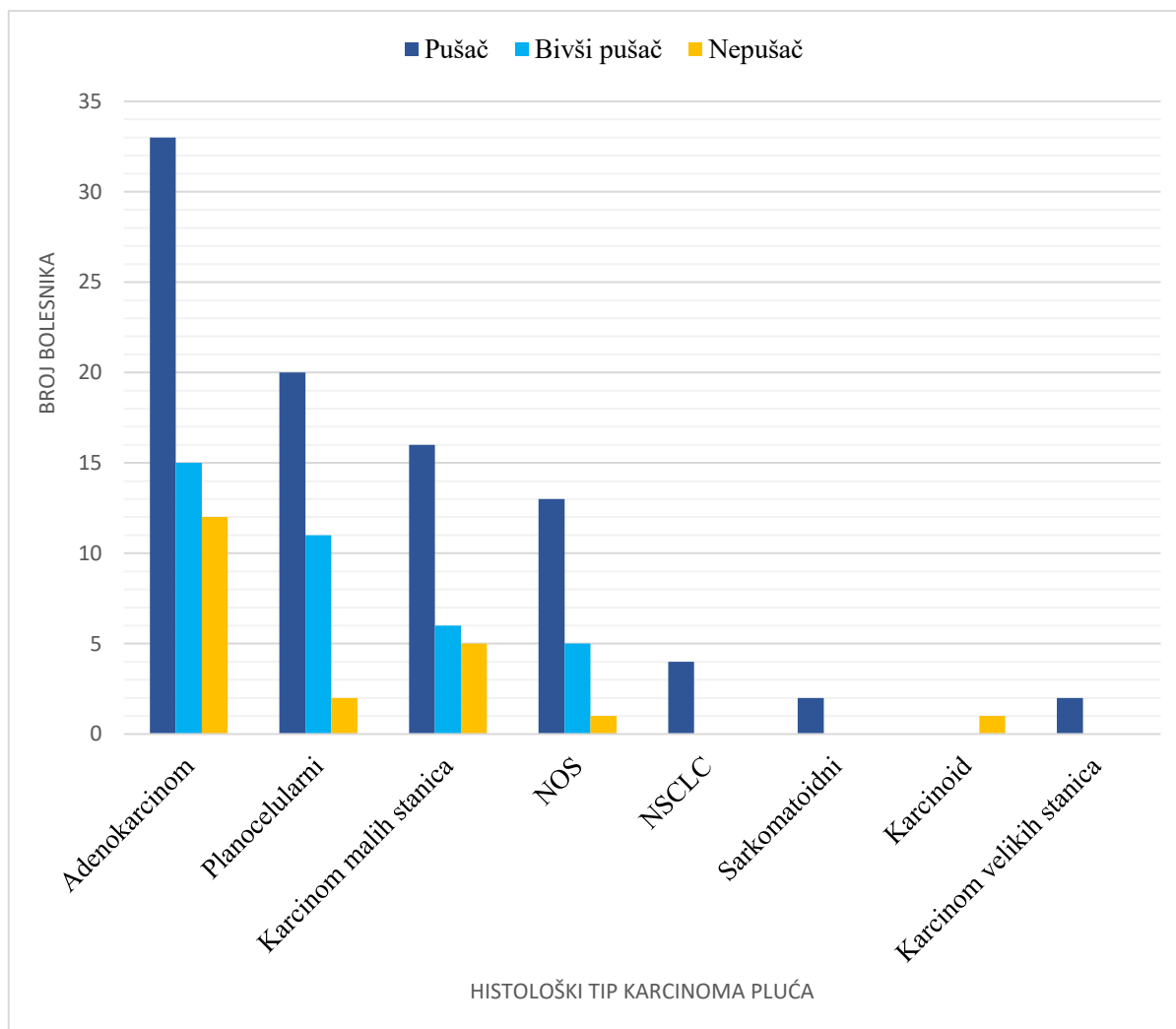
Graf 6. Zastupljenost histoloških tipova kod bolesnika ženskog spola kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran rak pluća.

U istraživanju smo također analizirali zastupljenost histoloških tipova karcinoma pluća s obzirom na dob bolesnika (Graf 7). Srednja dob bolesnika oboljelih od karcinoma pluća iznosi 70,22 godine. Najmlađi bolesnik ima je 45 godina, a najstariji 91 godinu. Utvrđeno je da je adenokarcinom najzastupljeniji u svim dobnim skupinama, a najveći broj oboljelih od adenokarcinoma pripadaju dobnj skupini od 61 do 70 godina. Planocelularni karcinom drugi je po učestalosti u svim dobnim skupinama, osim u skupini od 61 do 70 godina u kojoj je karcinom malih stanica drugi po učestalosti histološki tip karcinoma. Treba istaknuti i to da je u dobnj skupini od 61 do 70 godina bio najveći je broj dijagnosticiranih planocelularnih karcinoma (13, 40% od svih planocelularnih karcinoma).



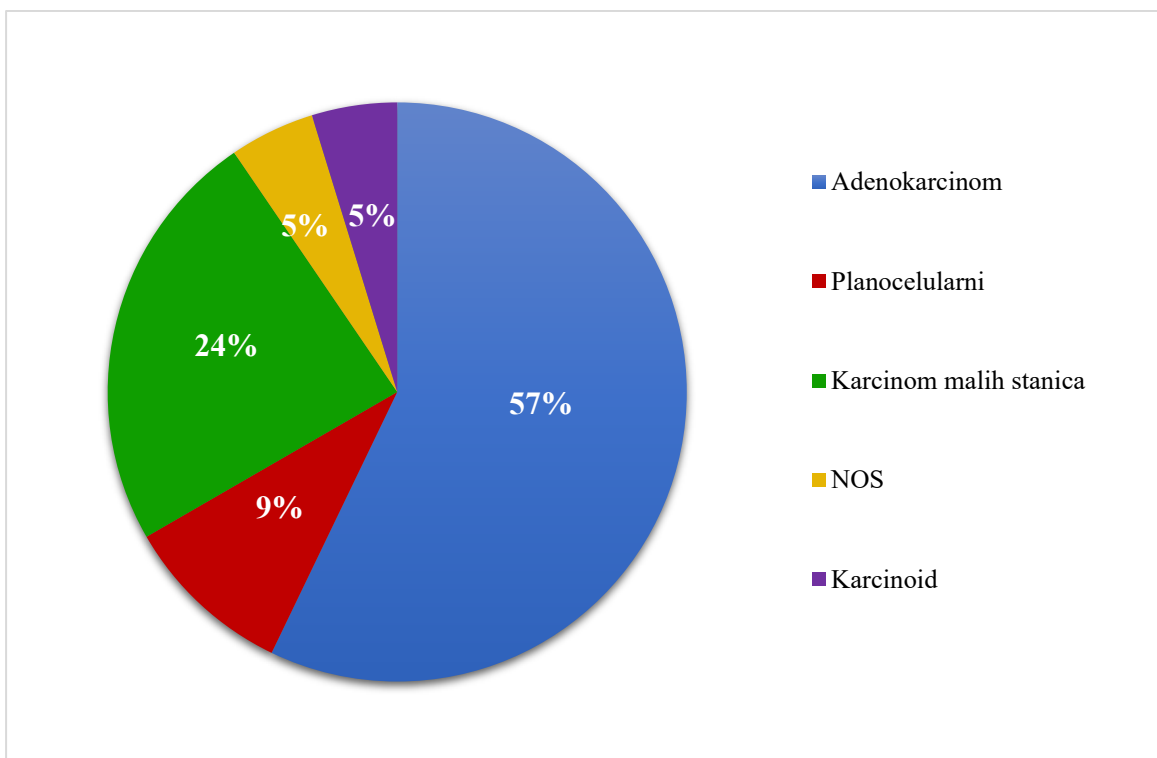
Graf 7. Zastupljenost histoloških tipova karcinoma pluća s obzirom na dob bolesnika kojima je 2022. godine U KBC-u Rijeka dijagnosticiran rak pluća.

Pregledom medicinske dokumentacije bolesnika s dijagnosticiranim primarnim karcinom pluća analizirali smo njihov pušački status i korelirali ga s histološkim tipom karcinoma. Od 147 bolesnika kojima je dijagnosticiran primarni karcinom pluća 85,7% bolesnika ima pozitivan pušački status, od čega je 70,6% bilo aktivnih pušača i 29,4% bivših pušača. Samo 14,3% od ukupnog broja bolesnika bili su nepušači. Udio pušača kod bolesnika s adenokarcinomom iznosio je 80%, a kod bolesnika s planocelularnim karcinomom čak 94% (Graf 8). Statističkim testom nije utvrđena statistički značajna razlika između udjela pušača među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom i adenokarcinomom, $\chi^2(1, N = 93) = 3,235, p = 0,072$.



Graf 8. Zastupljenost pušača, bivših pušača i nepušača s obzirom na histološki tip karcinoma pluća kod bolesnika kojima je 2022. godine u KBC-u Rijeka dijagnosticiran rak pluća.

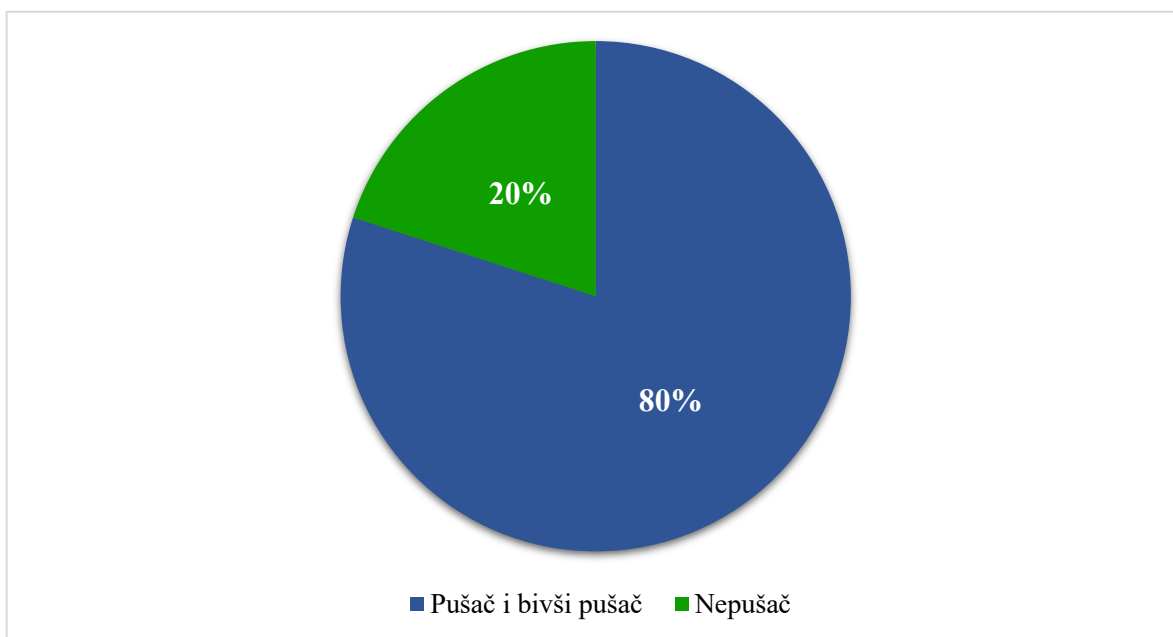
Iako udio pušača oboljelih od adenokarcinoma u našem istraživanju iznosi 80% kao što je već navedeno, adenokarcinom je najčešći karcinom pluća kod nepušača. Od sveukupno 21 bolesnika s negativnim pušačkim statusom, kod njih 57% dijagnosticiran je adenokarcinom. Drugi po učestalosti u nepušača bio je karcinom malih stanica s incidencijom od 24 %, a potom slijede planocelularni karcinom, NOS i karcinoid s incidencijom od 9%, 5% i 5% (Graf 9).



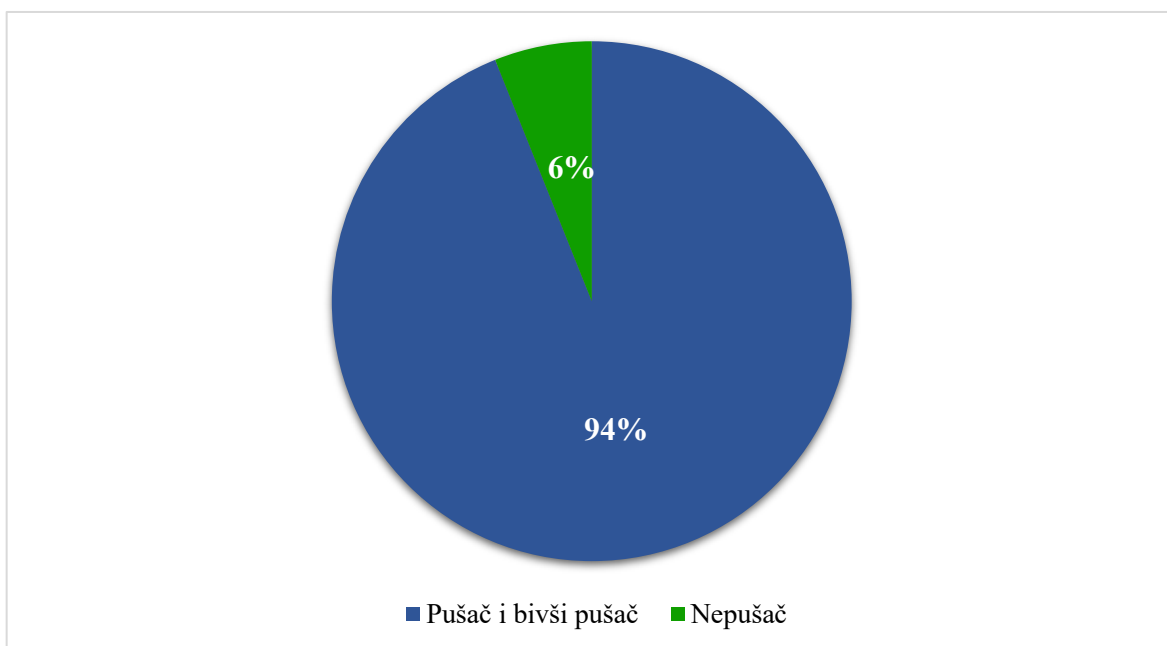
Graf 9. Incidencija histoloških tipova karcinoma u nepušača kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran rak pluća.

U našem istraživanju smo korelirali spol bolesnika i histološki tip karcinoma s obzirom na pušački status. Udio pušača kod muškaraca oboljelih od adenokarcinoma iznosio je 92,2%, a kod onih oboljelih od planocelularnog karcinoma 92%. Udio nepušača muškog spola kod oboljelih od adenokarcinoma iznosio je 7,9% te 8% kod onih oboljelih od planocelularnog karcinoma (Graf 10 i 11).

Udio žena pušača oboljelih od adenokarcinoma iznosio je 59,1%, dok su kod planocelularnog karcinoma sve oboljele žene bile pušači. Udio nepušača ženskog spola oboljelih od adenokarcinoma iznosi je 40,9%, dok među oboljelima od planocelularnog karcinoma nije bilo nepušača.



Graf 10. Zastupljenost pušača i bivših pušača kod bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran adenokarcinom pluća.



Graf 11. Zastupljenost pušača i bivših pušača kod bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka u 2022. godini dijagnosticiran planocelularni karcinom pluća.

8. RASPRAVA

Provedenim istraživanjem ispitali smo incidenciju pojedinih histoloških tipova primarnih karcinoma pluća među bolesnicima kojima je CT-om torkasa postavljena sumnja na maligni tumor pluća na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, KBC-a Rijeka. U istraživanje je uključeno 147 bolesnika kojima je u 2022. godini CT-om torkasa i patohistološkom analizom dijagnosticiran primarni karcinom pluća.

Podjelom pacijenata oboljelih od primarnog karcinoma pluća prema spolu utvrdili smo da udio bolesnika muškog spola iznosi 65,3%, a ženskog spola 34,7%. Incidencija karcinoma pluća prema mnogim je istraživanjima veća u muškaraca nego žena, pa tako i u istraživanju Lucie Magnone i suradnika, u kojem je udio muškaraca među oboljelima bio 70,9%, a žena 29,1% (42). Također, u istraživanju Luke Jukice i suradnika uočena je veća zastupljenost pripadnika muškog spola među oboljelima od primarnog karcinoma pluća (74% naprema 26%) (21). Starija istraživanja također pokazuju veću incidenciju karcinoma pluća kod muškaraca, ali sa znatno većim udjelom. Pa tako istraživanje Miše i suradnika pokazuje da je udio muškaraca s karcinom pluća u razdoblju od 1981. do 1983. iznosio 91,2%, a u razdoblju od 1999. do 2001. g. 87% (6). Rezultati istraživanja Katarine-Josipe Siroglavić i suradnika pokazuju da je u razdoblju od 2001 do 2013. godine, u Hrvatskoj, došlo do smanjenja stope incidencije raka pluća kod muškaraca te porasta incidencije raka pluća kod žena (43). U razvijenim zemljama zabilježen je trend pada incidencije karcinoma pluća kod muškaraca prvenstveno zbog smanjene uporabe duhanskih proizvoda u posljednjih nekoliko desetljeća. S obzirom da je navika pušenja kod žena započela kasnije i još uvijek traje nije zabilježeno smanjenje broja oboljelih žena od karcinoma pluća u posljednjih nekoliko desetljeća. Istraživanje Mateje Janković i suradnika potvrdilo je da unatoč globalnom trendu pada incidencije raka pluća, Hrvatska je još uvijek među europskim zemljama s najvećom stopom mortaliteta od raka pluća kod muškaraca (44).

Karcinomi pluća histološki se klasificiraju u dvije široke kategorije; karcinome malih stanica i karcinome nemalih stanica. Analizom rezultata dobivenih u našem istraživanju zaključujemo da je najzastupljeniji histološki tip primarnog karcinoma pluća karcinom nemalih stanica, koji je među našim ispitanicima dijagnosticiran u 81,6% (120) slučajeva. Udio pacijenata s karcinomom malih stanica je znatno manji, iznosi 18,4% (27 bolesnika). Naši rezultati su u skladu sa svjetskim trendovima, koji pokazuju da rak pluća nemalih stanica jest najčešći oblik raka pluća, što više da je većina takvih bolesnika dijagnosticirana u uznapredovalom stadiju bolesti (45,46). Još uvijek je mali broj slučajeva NSCLC-a dijagnosticiran u ranom stadiju

bolesti u kojem su pacijenti potencijalni kandidati za operaciju. U nastojanju da se rak pluća pravovremeno otkrije diljem svijeta pa tako i u našoj zemlji provode se Nacionalni programi probira raka pluća niskodoznim CT-om toraksa.

Karcinom pluća nemalih stanica može se pojaviti kao adenokarcinom, planocelularni karcinom i karcinom velikih stanica te niz drugih rjeđih vrsta. Od utvrđenih karcinoma nemalih stanica pluća u našem istraživanju najviša je bila incidencija adenokarcinoma, koji je potvrđen kod 40,8% bolesnika. Slijedeći najučestaliji histološki podtip je planocelularni karcinom, utvrđen kod 22,4% bolesnika. Ovim rezultatom potvrdili smo našu prvu hipotezu koja glasi: „Planocelularni karcinom je drugi karcinom po učestalosti u bolesnika kod kojih je u 2022.g. u KBC-u Rijeka CT-om i patohistološki dijagnosticiran plućni karcinom, iza adenokarcinoma“. Naši rezultati u gotovo identični s rezultatima istraživanja kojeg su Lucia Magnone i suradnici provodili u Italiji. Među njihovim ispitanicima incidenciju adenokarcinoma bila je 40%, a planocelularnog karcinoma 21% (42). Studija Heng Fana i suradnika pokazuje još veći udio oboljelih od adenokarcinoma, koji je iznosio 70,6%, dok je planocelularni karcinom dijagnosticiran kod 27,7% njihovih ispitanika (17).

Analizom pojedinih histoloških tipova karcinoma pluća među pripadnicima različitog spola utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika ($\chi^2(1, N = 60) = 4,267, p = .03887$) u broju oboljelih od adenokarcinoma među pripadnicima muškog spola u odnosu na žene (63,3 % prema 36,7%). Istraživanje Mohameda Lahmadija također je utvrdilo značajnu povezanost histološkog tipa raka pluća i spola bolesnika, međutim njihovi rezultati su suprotni od naših, naime u njihovom istraživanju među oboljelim od adenokarcinoma pluća bio je znatno veći udio pripadnica ženskog spola (78% naprema 54%) (47). U našem istraživanju incidencija planocelularnog karcinoma statistički značajno prevladava kod muškaraca s udjelom od 75,8% bolesnika, $\chi^2(1, N = 33) = 8.750, p = 0,003038$. Ovim rezultatom potvrđujemo našu treću hipotezu koja glasi: „Među bolesnicima s dijagnosticiranim planocelularnim karcinomom veći je udio pripadnika muškog spola“.

Analizom incidencija histološkog tipa raka pluća kod ispitanika muškog spola u našem istraživanju uočena je najviša incidencija adenokarcinoma (39,6%), nakon kojeg slijedi planocelularni karcinom (26%). Kod žena uključenih u naše istraživanje također je najučestaliji bio adenokarcinom, koji je dijagnosticiran u 43,1% bolesnica, a potom slijedi planocelularni karcinom pluća s incidencijom od 15,7%. Temeljem svega do sada navedenog možemo zaključiti da je adenokarcinom najčešći histološki podtip raka pluća današnjice u muškaraca i žena. Prije 20-ak godina, planocelularni karcinom pluća bio je najčešći histološki podtip,

osobito među muškarcima. Istraživanja provedena za razdoblje od 1980-ih do 2000-te godine, kao što je istraživanje Kornelije Miše i suradnika, pokazuje kako je tada bila najveća zastupljenost planocelularnog karcinoma kod novooboljelih od raka pluća, posebice među muškarcima, dok je kod žena učestaliji bio adenokarcinom (6). Od tada do danas incidencija adenokarcinoma u odnosu na planocelularni raste u mnogim zemljama, primjerice u Sjedinjenim američkim državama, Kanadi, mnogim europskim zemljama i Japanu. Međutim, ova promjena još nije primijećena u drugim zemljama, kao primjerice Španjolskoj i Nizozemskoj (48). U žena su se također povećale stope incidencije SCLC i, u manjoj mjeri, planocelularnog karcinoma. Istraživanjem Camille Sagerup i suradnika uočen je porast incidencije adenokarcinoma i kod muškaraca i kod žena, sada najzastupljenije histološke podskupine u oba spola kao što to pokazuju i rezultati našeg istraživanja (49). Posljedično, udio adenokarcinoma raste u mnogim zemljama paralelno s povećanom incidencijom raka pluća u žena. Za razliku od planocelularnog karcinoma i karcinoma malih stanica pluća koji su jako povezani s pušenjem, adenokarcinom osim što se češće javlja kod žena, učestaliji je i kod onih koji nikada nisu pušili.

U našem istraživanju prosječna srednja dob bolesnika oboljelih od karcinoma pluća iznosila je 70,22 godine. Svi su bolesnici bili stariji od 45 godina, a mlađi od 91 godinu. Raspodjelom bolesnika u dobne skupine uočava se najveći broj oboljelih u skupini od 61 do 80 godina, u kojoj se nalazi čak 75,6% bolesnika muškog spola te 67,2% bolesnika ženskog spola. Prema izvješću Nacionalnog instituta za rak, rak pluća i bronha najčešće se dijagnosticira u osoba u dobi od 65 do 74 godine, a prosječna srednja dob bolesnika iznosi 71 godinu (50). Karcinomi pluća često se smatraju bolešću starije populacije čija prosječna dob pri postavljanju dijagnoze iznosi 70 godina. No neke studije kao i studija Heng Fana i suradnika pokazuju nižu prosječnu dob u trenutku postavljanja dijagnoze, koja je u njihovu istraživanju bila 61,9 godina, a polovica bolesnika nalazila se u dobnom razredu od 55 do 69 godina (17). Također istraživanje HS Darlinga i suradnika pokazuju da je prosječna dob bolesnika u njihovu istraživanju bila 57 godina, s time da je najmlađi bolesnik ima 26 godina, a najstariji 78 godina.

U istraživanju smo analizirali i zastupljenost pojedinih histoloških tipova karcinoma pluća s obzirom na dob bolesnika. Utvrđeno je da je adenokarcinom najzastupljeniji u svim dobnim skupinama, a najveći broj oboljelih od adenokarcinoma je utvrđen u dobnoj skupini od 61 do 70 godina. Planocelularni karcinom drugi je po učestalosti u svim dobnim skupinama, osim u skupini od 61 do 70 godina, u kojoj je karcinom malih stanica drugi po učestalosti. Unatoč tome,

u dobnoj skupini od 61 do 70 godina najveći je broj dijagnosticiranih planocelularnih karcinoma (13, 40% od svih planocelularnih karcinoma među našim ispitanicima).

Pregledom medicinske dokumentacije bolesnika s dijagnosticiranim primarnim karcinomom pluća analizirali smo njihov pušački status i korelirali ga s histološkim tipom karcinoma. Od ukupnog broja bolesnika kojima je dijagnosticiran primarni karcinom pluća 85,7% bolesnika ima pozitivan pušački status, od čega je 70,6% aktivnih pušača, a 29,4% bivših pušača. Samo 14,3% od ukupnog broja bolesnika imanju negativan pušački status. Pušenje je najvažniji čimbenik rizika za razvoj raka pluća. Duhanski dim sadrži oko 4000 otrovnih spojeva uključujući oksidativne plinove, cijanid, teške metale i najmanje 70 kancerogenih tvari. Nadalje, pasivno pušenje je također važan uzrok raka pluća. Navike pušenja temeljene na spolu odražavaju epidemiološke promjene u učestalosti raka pluća. Uz rastući trend pušenja kod žena, došlo je do povećanja učestalosti raka pluća. Naprotiv, s postupnim smanjenjem pušenja kod muškaraca, incidencija raka pluća postupno blago pada. Postoji 10-30 puta veći relativni rizik od raka pluća kod pušača u odnosu na nepušače. Dob u kojoj počinje pušenje, ozbiljnost i dubina udisaja, sadržaj nikotina i katrana u cigaretama također su važni čimbenici rizika. Profesionalna izloženost i onečišćenje zraka iz okoliša spaljivanjem otpada, dimnjaci i tvornice također su važni čimbenici rizika.

Istraživanja pokazuju da za razliku od karcinoma malih stanica i planocelularnog karcinoma koji su jače povezani s pušenjem, adenokarcinom se često viđa i u onih koje nikada nisu pušili. Studija Mohameda Lahmadija dokazala je postojanje značajne povezanost između histološkog tipa i pušenja, pri čemu je uočena visoka stopa adenokarcinoma kod nepušača u usporedbi s pušačima (72,5% prema 52,8%, $p=0,01$) S druge strane, utvrđena je značajna povezanost incidencije planocelularnog karcinoma i karcinoma velikih stanica kod pušača (16% naspram 4%, $p=0,03$) (46). U našem istraživanju udio pušača kod bolesnika s adenokarcinomom iznosi 80%, a kod bolesnika s planocelularnim karcinomom čak 94%. Iako je udio pušača oboljelih od adenokarcinoma u našem istraživanju 80% kao što je već navedeno, adenokarcinom je najčešći karcinom pluća kod nepušača. Od svih primarnih karcinoma pluća kod nepušača (21 bolesnik), bilo je 57% je oboljelih od adenokarcinoma.

Udio pušača kod muškaraca oboljelih od adenokarcinoma iznosi 92,2%, a kod planocelularnog 92%. Udio pušača kod žena oboljelih od adenokarcinoma iznosi 59,1%, dok su kod planocelularnog karcinoma sve oboljele žene pušači. Dobivenim rezultatima vidimo snažnu povezanost pušačkog statusa s incidencijom planocelularnog karcinom, ali i veliki udio pušača kod oboljelih od adenoakreinoma. Istraživanje Bing-Yeng Wanga i suradnika pokazuje veći

udio nepušača među oboljelim od adenokarcinoma, koji iznosi čak 50,4% (19). Rezultati istraživanja Camille Sagerup i suradnike pokazuju da je u Norveškoj udio pušača među oboljelima od karcinoma pluća znatno manji nego u našem istraživanju, iznosi 23 % kod žena i 21% kod muškaraca (49). Treba imati na umu da učestalost raka pluća u podskupini pušača odražava učinak zadnjih desetljeća pušenja. Isto tako, program prestanka pušenja ili trend smanjenja pušenja pokazat će svoj učinak na pojavu raka pluća tek nakon mnogo desetljeća.

Za postavljanje konačne dijagnoze moguće je koristiti različite dijagnostičke modalitete visoke specifičnosti i osjetljivosti. Glavni ciljevi pri odabiru specifične dijagnostičke metode su maksimizirati učinak odabranog postupka za dijagnozu i određivanje stadija te izbjegavati nepotrebne invazivne testove, ukoliko postoji alternativa. Dijagnostički postupci korišteni kod naših bolesnika uključuju bronhoskopiju s transbronhalnom biopsijom, CT-om vođenu transtorakalnu biopsiju te otvorenu kiruršku biopsiju. Kod bolesnika s rakom pluća, razlikovanje SCLC-a i NSCLC-a je od najveće važnosti jer se svaki od ovih karcinoma liječi na radikalno drugačiji način. Razlikovanje između SCLC i NSCLC prilično je pouzdano i bronhoskopijom i transtorakalnom iglenom biopsijom. Više je studija pokazalo da je ukupna točnost razlikovanja SCLC i NSCLC 98%, a pojedinačne studije pokazuju rezultate u rasponu od 94% do 100% (51). Vjerojatnost da je preoperativna dijagnoza NSCLC-a pogrešna (tumor je zapravo SCLC) je vrlo mala, svega u 2% slučajeva (raspon 1%-7%). Iako je ohrabrujuće da je točnost razlikovanja između SCLC i NSCLC različitim dijagnostičkim tehnikama izvrsna, određivanje dijagnoze NSCLC jednostavno nije dovoljno. NSCLC su klinički, patološki i molekularno heterogeni tumori stoga je potrebno određivanje histološkog podtipa NSCLC.

Bronhoskopska metoda bila je češća korištena metoda za dobivanje uzorka i utvrđivanje histološkog tipa tumora u ovom istraživanju. Bronhoskopskoj metodi podvrgnuto je 99 (58,6%) bolesnika, 69 (40,8%) bolesnika CT-om vođenoj transtorakalnoj biopsiji pluća te je jednoj bolesnici patohistološka dijagnoza postavljena nakon analize kirurški odstranjenog tumorskog tkiva klinastom resekcijom (1 ili 0,6%). U istraživanju Luke Jukice i suradnika bronhoskopija je također bila najčešća korištena dijagnostička metoda (78,5%), dok su CT-om vođena transtorakalna biopsija (7,6%) i lobektomija (12,3%) korištene u manjem broju slučajeva (21).

U ovom istraživanju obranili smo sve tri postavljene hipoteze te su rezultati našeg istraživanja približno slični rezultatima drugih istraživanja. Zaključujemo da je planocelularni karcinom drugi po učestalosti u bolesnika kod kojih je u 2022.g. u KBC-u Rijeka CT-om i patohistološki dijagnosticiran plućni karcinom, nakon adenokarcinoma, s udjelom od 22,4%.

9. ZAKLJUČAK

Istraživanje provedeno na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, KBC-a Rijeka, u razdoblju od 1.1.2022. do 31.12.2022. godine rezultiralo je slijedećim zaključcima:

- CT-om toraksa i patohisološkom analizom utvrđeno je 147 novodijagnosticiranih primarnih karcinoma pluća.
- Udio bolesnika muškog spola s primarnim karcinomom pluća iznosi 65,3%, a ženskog spola 34,7%.
- Dijagnostički postupci nakon kojih su uzroci poslani na analizu uključuju bronhoskopiju kojoj je podvrgnuto 99 (58,6%) bolesnika, 69 (40,85%) bolesnika CT-om vođenoj transtorakalnoj biopsiji pluća te je jednoj bolesnici patohistološka dijagnoza postavljena nakon analize kirurški odstranjenog tumorskog tkiva klinastom resekcijom (1 ili 0,6%).
- Najzastupljeniji histološki tip primarnih karcinoma pluća među našim ispitanicima bio je karcinom nemalih stanica, dijagnosticiran u 81,6% (120) slučajeva, dok je udio pacijenata s karcinomom malih stanica pluća iznosio 18,4% (27 bolesnika).
- Od utvrđenih karcinoma nemalih stanica pluća najviša je bila incidencija adenokarcinoma, koji je potvrđen kod 40,8% (60 bolesnika).
- Drugi najučestaliji histološki podtip raka pluća bio je planocelularni karcinom, dijagnosticiran kod 33 (22,4%) bolesnika.
- Korelacijom dobi bolesnika i histoloških tipova karcinoma utvrdili smo da je najveći broj oboljelih od adenokarcinoma pripadao dobnoj skupini od 61 do 70 godina.
- Planocelularni karcinom drugi je po učestalosti u svim dobnim skupinama s najvećom incidencijom u skupini od 61 do 70 godina.
- Zastupljenost spolova među bolesnicima oboljelima od adenokarcinoma statistički je značajna, $\chi^2(1, N = 60) = 4,267, p = 0,03887$, naime zastupljenost muškog spola među oboljelima od adenokarcinoma iznosila je 63,3% (38 bolesnika), a bolesnica 36,7% (22).
- Zastupljenost spolova među oboljelima od planocelularnog karcinoma također je statistički značajna, $\chi^2(1, N = 33) = 8,750, p = 0,003038$. Učestalost planocelularnog karcinoma kod muškaraca iznosila je 75,8% (25 bolesnika), a kod žena 24,2% (8 bolesnica).
- Udio pušača kod bolesnika s adenokarcinomom iznosi 80%, a kod bolesnika s planocelularnim karcinomom čak 94%.

- Udio pušača u muškaraca oboljelih od adenokarcinoma iznosi 92,2%, a kod planocelularnog iznosi 92%. Udio nepušača muškog spola kod adenokarcinoma iznosi 7,9% te 8% kod planocelularnog.
- Udio pušača u žena oboljelih od adenokarcinoma iznosi 59,1%, dok su kod planocelularnog karcinoma sve oboljele žene pušači. Udio nepušača ženskog spola kod adenokarcinoma iznosi 40,9%, dok kod planocelularnog nema među bolesnicama nepušača.

LITERATURA

1. Global cancer observatory [Internet]. Ženeva: World Health Organization IARC; 2022 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Nacionalni program za probir i rano otkrivanja raka pluća 2020-2024. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2020.
3. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013 Nov;82(2):179-89.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012 Sep 27;489(7417):519-25.
5. Fujieda M, Yamazaki H, Saito T, Kiyotani K, Gyamfi MA, Sakurai M, Dosaka-Akita H, Sawamura Y, Yokota J, Kunitoh H, Kamataki T. Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers. *Carcinogenesis*. 2004 Dec;25(12):2451-8.
6. Miše K, Bradarić A, Sviličić A, Vučković M, Kotarac S, Tomić S, Janković S. Epidemiological Analysis of Lung Carcinoma in the Central Dalmatia Region: Results of Twenty-Year Follow-Up. *Acta clinica Croatica*. 2002;41(1):87-92.
7. Marasović Šušnjar I, Vejić M. Prevalence of smoking in Croatia - How to solve the problem. *Acta Med Croatica*. 2020;74(2):189–195.
8. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, Maher CA, Fulton R, Fulton L, Wallis J, Chen K, Walker J, McDonald S, Bose R, Ornitz D, Xiong D, You M, Dooling DJ, Watson M, Mardis ER, Wilson RK. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1121-34.
9. Sung YE, Cho U, Lee KY. Peripheral type squamous cell carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics in comparison to the central type. *J Pathol Transl Med*. 2020 Jul;54(4):290-299.
10. Yue JY, Chen J, Zhou FM, Hu Y, Li MX, Wu QW, Han DM. CT-pathologic correlation in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(50):e13362.
11. Bajek S, Bobinac D, Jerković R, Malnar D, Marić, Sustavna anatomija čovjeka Rijeka: Digital point tiskara d.o.o., 2007;155-159.

12. Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. StatPearls. Treasure Island. 2022 July 25.
13. Amador C, Weber C, Varacallo M. Anatomy, Thorax, Bronchial. StatPearls. Treasure Island. Jan 2023.
14. Lien YC, Hsu HS, Li WY, Wu YC, Hsu WH, Wang LS, Huang MH, Huang BS. Pulmonary hamartoma. J Chin Med Assoc. 2004 Jan;67(1):21-6.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
16. Hui W, Song R, Tao H, Gao Z, Zhu M, Zhang M, Wu H, Gong D, Zhang X, Cai Y. Cost-effectiveness of first-line immunotherapy combinations with or without chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a modelling approach. BMC Cancer 23, 2023 May;442.
17. Fan H, Shao ZY, Xiao YY, Xie ZH, Chen W, Xie H, Qin GY, Zhao NQ. Incidence and survival of non-small cell lung cancer in Shanghai: a population-based cohort study. BMJ Open. 2015 Dec 23;5(12):e009419.
18. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 14;7(1):3.
19. Wang BY, Huang JY, Chen HC, Lin CH, Lin SH, Hung WH, Cheng YF. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Jan;146(1):43-52.
20. Zito Marino F, Ronchi A, Accardo M, Franco R. Concomitant ALK/KRAS and ALK/EGFR mutations in non-small cell lung cancer: different profile of response to target therapies. Transl Cancer Res. 2017;6 (Suppl 3):457-460.
21. Jukica L, Senovski B, Šimundža I, Mladinov S, Čapkun V, Glavina Durđov M. Analysis of overall survival in patients with lung cancer before the introduction of tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy in the Republic of Croatia – a single institution study. Acta medica Croatica. 2021;75(4):273-280.
22. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. Clin Cancer Res. 2012 May 1;18(9):2443-51.
23. Sabbula BR, Gasalberti DP, Anjum F. Squamous Cell Lung Cancer. StatPearls. Treasure Island. 2023 May 6.

24. Sugawara H, Yatabe Y, Watanabe H, Akai H, Abe O, Watanabe SI, Kusumoto M. Radiological precursor lesions of lung squamous cell carcinoma: Early progression patterns and divergent volume doubling time between hilar and peripheral zones. *Lung Cancer*. 2023 Feb;176:31-37.
25. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):238-242.
26. Myers DJ, Wallen JM. Lung Adenocarcinoma. *StatPearls*. Treasure Island. 2023 Jan 29.
27. Butnor KJ. Controversies and challenges in the histologic subtyping of lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Jun;9(3):839-846.
28. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, Ardizzoni A, Campana D, Lamberti G. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Current Understanding and Challenges. *J Clin Med*. 2022 Mar 7;11(5):1461.
29. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Lung Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2023 Jun 8.
30. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52.
31. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605-44.
32. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2023 Feb 17.
33. Bhalla AS, Das A, Naranje P, Irodi A, Raj V, Goyal A. Imaging protocols for CT chest: A recommendation. *Indian J Radiol Imaging*. 2019 Jul-Sep;29(3):236-246.
34. Gartenschläger M, Schweden F, Gast K, Westermeier T, Kauczor H, von Zitzewitz H, Thelen M. Pulmonary nodules: detection with low-dose vs conventional-dose spiral CT. *Eur Radiol*. 1998;8(4):609-14.
35. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis*. 2016 Nov;8(11):3329-3337.
36. Lin CY, Chang CC, Chu CY, Huang LT, Chung TJ, Liu YS, Yen YT. Computed Tomography-Guided Transthoracic Needle Biopsy: Predictors for Diagnostic Failure

- and Tissue Adequacy for Molecular Testing. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 19;8:650381.
37. DiBardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(Suppl 4):S304-16.
 38. Borelli C, Vergara D, Simeone A, Pazienza L, Castorani G, Graziano P, Di Micco C, Quarato CMI, Sperandeo M. CT-Guided Transthoracic Biopsy of Pulmonary Lesions: Diagnostic versus Nondiagnostic Results. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 31;12(2):359.
 39. Bekić A, Nikolić I, Turčin S, Gorečan M, Križanac Š, Morović S i sur. Clinical Staging of Central Non-Small Cell Bronchial Carcinoma. *Acta clinica Croatica*. 2005;44(3):285-289.
 40. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e278S-e313S.
 41. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun;5(3):288-300.
 42. Mangone L, Marinelli F, Bisceglia I, Zambelli A, Zanelli F, Pagano M, Alberti G, Morabito F, Pinto C. Changes in the Histology of Lung Cancer in Northern Italy: Impact on Incidence and Mortality. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 14;15(12):3187.
 43. Siroglavić KJ, Polić Vižintin M, Tripković I, Škerija M, Kukulj S. Trends in incidence of lung cancer in Croatia from 2001 to 2013: gender and regional differences. *Croat Med J*. 2017 Oct 31;58(5):358-363.
 44. Janković M, Samaržija M, Jakopović M, Kulis T, Znaor A. Trends in lung cancer incidence and mortality in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J*. 2012 Apr;53(2):93-9.
 45. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Transl Lung Cancer Res*. 2014 Oct;3(5):270-9.
 46. Darling HS, Viswanath S, Singh R, Ranjan S, Pathi N, Rathore A, Pathak A, Sud R. A clinico-epidemiological, pathological, and molecular study of lung cancer in Northwestern India. *J Cancer Res Ther*. 2020 Jul-Sep;16(4):771-779.
 47. Lahmadi M, Beddar L, Ketit S, Filali T, Djemaa A, Satta D. Epidemiological and clinicopathological features of lung cancer in Algeria. *Research Square*; 2022
 48. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.

49. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax*. 2011 Apr;66(4):301-7.
50. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. Bethesda. National cancer institute. U.S. Department of Health and Human Service. 2022.
51. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S.

PRIVITCI

TABLICE

Tablica 1: Incidencija histoloških podtipova u bolesnika kojima je u 2022. godini na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak dijagnosticiran primarni karcinom pluća.

GRAFOVI

Graf 1: Zastupljenost dijagnostičkih postupaka kod bolesnika kojima je 2022. godine na Kliničkom zavodu za radiologiju – lokalitet Sušak CT-om dijagnosticiran maligni tumor pluća

Graf 2: Spolna zastupljenost kod bolesnika s dijagnosticiranim primarnim karcinomom pluća na Kliničkom zavodu za radiologiju- lokalitet Sušak u 2022. godini.

Graf 3: Incidencija histoloških podtipova u bolesnika kojima je primarni karcinom pluća dijagnosticiran na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak u 2022. godini.

Graf 4: Spolna zastupljenost bolesnika s obzirom na histološki tip kod bolesnika kojima je na Kliničkom zavodu za radiologiju- lokalitet Sušak u 2022. godini dijagnosticiran primarni karcinom pluća.

Graf 5: Zastupljenost histoloških tipova kod bolesnika muškog spola kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju- lokalitet Sušak dijagnosticiran karcinom pluća.

Graf 6: Zastupljenost histoloških tipova kod bolesnika ženskog spola kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju- lokalitet Sušak dijagnosticiran karcinom pluća.

Graf 7: Zastupljenost histoloških tipova karcinoma pluća s obzirom na dob bolesnika kojima je 2022. godine na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak dijagnosticiran karcinom pluća.

Graf 8: Zastupljenost pušača, biših pušača i nepušača s obzirom na histološki tip kod bolesnika kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak, dijagnosticiran karcinom pluća.

Graf 9: Incidencija histoloških tipova u bolesnika nepušača kojima je u 2022. godini dijagnosticiran karcinom pluća na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak.

Graf 10: Zastupljenost pušača i biših pušača kod bolesnika kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju-lokalitet Sušak dijagnosticiran adenokarcinom pluća.

Graf 11: Zastupljenost pušača i biših pušača kod bolesnika kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju-likalitet Sušak djagnosticiran planocelularni karcinom pluća.

SLIKE

Slika 1: CT toraksa, askijalni presjek, neoštro ograničena kavitirana tvorba u gornjem režnju lijevog plućnog krila – kavitirani maligni tumor (crvena strelica); arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju- KBC Rijeka.

Slika 2: CT toraksa, aksijalni presjek, nodozna, lobulirana solidna tvorba, spikuliranih rubova, u gornjem režnju lijevog plućnog krila – odgovara perifernom malignom tumoru; arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju – KBC Rijeka.

Slika 3. Anterio-posteriorni topogram toraksa kojim se planira CT pretraga; arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju – KBC Rijeka.

Slika 4: Perkutana transtorakalna iglena biopsija vođena CT-om, arhiva Kliničkog zavoda za radiologiju- KBC Rijeka.

Slika 5: Prikaz tijeka istraživanja i analize prikupljenih podataka o bolesnicima kojima je u 2022. na Kliničkom zavodu za radiologiju – lokalitet Sušak dijagnosticiran karcinom pluća.