

# Rezultati provedbe Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u Kliničkom bolničkom centru Split

---

**Biškup, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:898733>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Biškup**

**REZULTATI PROVEDBE NACIONALNOG PROGRAMA ZA PROBIR I RANO  
OTKRIVANJE RAKA PLUĆA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2023./2024.**

**Mentor:  
Doc. dr. sc. Dragan Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGIJA I DEMOGRAFSKI ČIMBENICI.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. KLASIFIKACIJA TUMORA PLUĆA.....</b>	<b>5</b>
1.3.1. Histološka klasifikacija tumora pluća.....	5
1.3.2. Tumor Nodus Metastaza (TNM) klasifikacija tumora pluća.....	6
<b>1.4. PREVENCIJA.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5. PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA.....</b>	<b>8</b>
1.5.1. NLST studija.....	8
1.5.2. NELSON studija.....	9
1.5.3. I-ELCAP studija.....	10
1.5.4. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća u Hrvatskoj.....	10
<b>1.6. RADIOLOŠKE SMJERNICE I TUMAČENJE NALAZA LDCT-a.....</b>	<b>11</b>
1.6.1. Uloga PET/CT-a.....	13
1.6.2. Radiološke smjernice za Nacionalni program za probir u Hrvatskoj.....	13
<b>1.7. LIJEČENJE.....</b>	<b>15</b>
1.7.1. Kirurško liječenje.....	15
1.7.2. Onkološko liječenje.....	16
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	<b>18</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Ispitanici.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2. Organizacija studije.....</b>	<b>21</b>

<b>3.3.</b>	<b>Mjesto provođenja studije.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>21</b>
<b>3.5.</b>	<b>Etička načela.....</b>	<b>21</b>
<b>3.6.</b>	<b>Statistička obrada podataka.....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>22</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>32</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>34</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>39</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>41</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>43</b>

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Draganu Krniću, dr. med. kao i sestrama Klinike za kirurgiju KBC-a Split, na svestranoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Mojoj obitelji beskonačno hvala što su vjerovali u mene i bili mi podrška kroz cijelo školovanje.*

*Ljepota zaista jest u oku promatrača.*

*Kolegama i prijateljima koje mi je Split donio- hvala na svim uspomenama, podršci, lekcijama i što ste bili moj dom daleko od doma. Jedva nas čekam vidjeti u novim ulogama.*

*Mojim prijateljima koji su bili ovdje dok sam još samo sanjala o ovome, nadam se da ću vam nekad moći vratiti za svo strpljenje, razumijevanje i ljubav kojom ste me godinama dočekivali i što sam uvijek imala osjećaj da možemo samo nastaviti gdje smo stali.*

*Svima koji su bili dio ovog puta i koji to više nisu, neizmjereno hvala što ste obogatili moj život i usmjerili me dalje jer osjećam da sam upravo tamo gdje bih trebala biti.*

## POPIS SKRAĆENICA

AI - umjetna inteligencija (engl. *Artificial intelligence*)

CAD - kompjutorski potpomognuto otkrivanje (engl. *Computer aided detection*)

CT - računalna tomografija (engl. *Computed tomography*)

GLOBOCAN - Globalni opservatorij za rak (engl. *Global Cancer Observatory*)

I-ELCAP – Međunarodni program ranog otkrivanja raka pluća (engl. *International Early Lung Cancer Action Program*)

KBC - Klinički bolnički centar

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LDCT- kompjutorizirana tomografija niske doze zračenja (engl. *Low-dose computed tomography*)

Lung-RADS – izvještavanje o plućnim slikovnim nalazima i sustav podataka (engl. *Lung imaging Reporting and Data System*)

NCCN - Američka zajednica vodećih centara za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

NELSON - Nizozemsko-belgijsko istraživanje za rano otkrivanje raka pluća (niz. *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*)

NLST - Nacionalno istraživanje za rano otkrivanje raka pluća (engl. *National Lung Screening Trial*)

NSCLC - nesitnostanični karcinom pluća (engl. *Non small cell lung carcinoma*)

PACK/YEARS - ekvivalent pušenja 1 kutije cigareta na dan kroz 30 godina ili 2 kutije cigareta kroz 15 godina

PACS - kompjutorski sustav za pohranu i pregled slike (engl. *Picture archiving and communication system*)

PET - pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron emission tomography*)

RATS - robotski asistirana torakalna kirurgija (engl. *Robot assisted thoracic surgery*)

SCLC - sitnostanični karcinom pluća (engl. *Small cell lung carcinoma*)

VATS - video asistirana torakoskopska kirurgija (engl. *Video-assisted thoracoscopic surgery*)

## **1. UVOD**

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA I DEMOGRAFSKI ČIMBENICI

Prema podacima Globalnog opservatorija za rak (engl. *Global Cancer Observatory*, GLOBOCAN) procjenjuje se da je u svijetu 2020. godine otkriveno 19,3 milijuna novih slučajeva raka i gotovo 10,0 milijuna smrtnih slučajeva od raka (podaci bez nemelanomskog raka kože). Rak pluća ostao je vodeći uzrok smrti od raka, a te je godine zabilježeno 2,2 milijuna novih slučajeva te 1,8 milijuna smrtnih slučajeva. Vodeći je uzrok pobola i smrtnosti od raka kod muškaraca, dok je kod žena na trećem mjestu po učestalosti, nakon raka dojke i debelog crijeva, a drugi po smrtnosti, nakon raka dojke (1).

U Hrvatskoj je 2020. godine incidencija raka iz skupine traheje, bronha i pluća kod oba spola iznosila 76,2/100000, dok je mortalitet bio 69,6/100000 (2). Petogodišnje preživljenje od karcinoma pluća u Sjedinjenim Američkim Državama je oko 16%, dok su podaci za Hrvatsku značajno lošiji te je petogodišnje preživljenje oko 10% (3). Tijekom 2014. i 2015. godine provedeno je istraživanje Europskog statističkog ureda (Eurostat-a) i prema dobivenim rezultatima u Hrvatskoj puši 31,1% stanovništva (27,5% su svakodnevni pušači, a 3,6% povremeni pušači) (4). Globalni rast incidencije karcinoma pluća, zajedno s činjenicom da je prosječno petogodišnje preživljenje oboljelih od ove bolesti manje od 15%, u prilog je mišljenju da je riječ o epidemiji karcinoma pluća. Ovi podatci zahtijevaju združeno djelovanje na području rane dijagnoze, liječenja i preventivnih akcija s ciljem smanjenja broja novooboljelih (5).

Luo i sur. napravili su studiju u kojoj na temelju sadašnjih trendova i incidencije karcinoma pluća predviđaju budući razvoj ove epidemije, a studija je napravljena na temelju 15 godina podataka dobivenih iz 126 centara za rak u 40 zemalja, uključujući Hrvatsku. Predviđa se da će se broj novih slučajeva, u 40 uključenih zemalja, povećati za 50,19% (429,000 / 854,000), od otprilike 0,85 milijuna u 2010. do približno 1,28 u 2035. među muškarcima i trebao bi se gotovo udvostručiti, od otprilike 0,46 milijuna do približno 0,89, među ženama (6). Smanjenje razlike stope incidencije u muškaraca i sve veće stope incidencije u žena mogla bi se u velikoj mjeri objasniti promjenama u prevalenciji pušenja. Globalno, žene su počele pušiti kasnije od muškaraca (1950-ih), ali se prevalencija pušenja brzo povećala do 1990-ih, a zatim je ostala relativno stabilna. Pretpostavlja se kako će se u idućim godinama razlika prevalencije među spolovima sve više smanjivati.

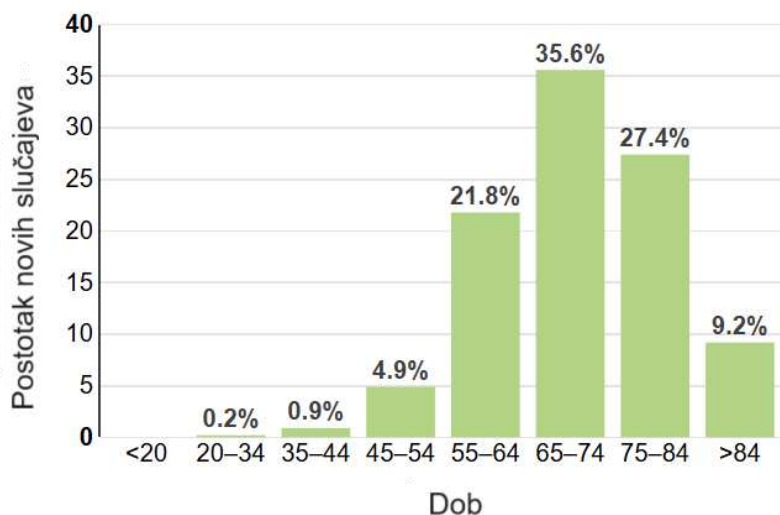


## 1.2. ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Pušenje je glavni faktor rizika za razvoj raka pluća. Postoji gotovo linearna povezanost učestalosti raka pluća s brojem popušanih cigareta. Dim cigarete sadrži preko 300 kemijskih tvari od kojih se za više od njih četrdeset zna da su potentni karcinogeni (5). Nakon prestanka pušenja, rizik od razvoja raka pluća smanjuje se tijekom vremena. Drugi relevantni etiološki čimbenici su profesionalna izloženost azbestu, policiklički ugljikovodici (u čađi i katranu), kromati, arsen i nikel. Radon, plinoviti radioaktivni produkt raspada urana, prirodno je prisutan kao pozadinsko zračenje koje varira u intenzitetu od regije do regije, a prisutan je i u rudnicima urana. Procjenjuje se da između 9% i 15% karcinoma pluća nije uzrokovano pušenjem cigareta. Karcinogeneza raka pluća vjerojatno seže godinama ili čak desetljećima unatrag (7). Opsežne molekularno-genetičke studije raka pluća pokazuju da simptomatski karcinomi pluća imaju višestruke genetske i epigenetske promjene (više od 20 po tumoru). Osim toga, nekoliko studija je pokazalo da preneoplastične stanice i histološki normalan bronhijalni epitel pokazuju mnoge od tih abnormalnosti, sugerirajući da se rak pluća razvija iz normalnih epitelnih stanica kroz proces u više koraka koji uključuje uzastopne genetske i epigenetske abnormalnosti, obično udružene s pušenjem cigareta (8).

S obzirom da je razvoj raka pluća rezultat brojnih mutacija i patološki promjenjenih molekularnih puteva, za bolje razumijevanje same patogeneze u obzir treba uzeti i tumorski mikrookoliš i upalne puteve te njihovu ulogu u samoj karcinogenezi. Plućne bolesti koje su povezane s najvećim rizikom za rak pluća karakterizirane su povećanom i disreguliranom upalom. Plućne poremećaje kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) karakteriziraju abnormalnosti u tim putevima. Na primjer, među citokinima, čimbenicima rasta i medijatorima koji se oslobađaju u plućnim bolestima i tumorskom mikrookolišu, interleukin (IL)-1b, prostaglandin (PG)E2 i transformirajući faktor rasta (TGF)-b dokazano imaju štetna svojstva koja istovremeno potiču epitelno-mezenhimalni prijelaz, ali i destrukciju specifičnih mehanizama posredovanih imunološkim odgovorom protiv tumorskih antigena. Sličnosti u pušenju, KOPB-u i raku pluća počinju s dubokim promjenama izazvanim dimom cigarete, koji sadrži poznate kancerogene tvari kao i visoke razine slobodnih kisikovih radikala (engl. *Reactive oxygen species*, ROS). Indukcija ROS-a nakon izlaganja duhanskom dimu dovodi do oštećenja epitela, funkcije endotelnih stanica i upale. Upalni procesi u KOPB-u mogu biti trajni čak i nakon prestanka pušenja i kvantificirani su i povezani uz napredovanje bolesti (9).

Dob također predstavlja faktor rizika u razvoju raka pluća. Vrh incidencije je u sedmom desetljeću života, a sama raspodjela ovisna o dobi prikazana je u grafičkom prikazu (Slika 1):



**Slika 1.** Grafički prikaz postotka novih slučajeva raka pluća i bronha prema dobnim skupinama, među svim rasama i oba spola Izvor: National Cancer Institute [Internet]. SEER Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Bethesda, MD; 2024 [citirano 1.srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

Također, utvrđeno je da su zemlje s višom razinom indeksa ljudskog razvoja (engl. *Human development index*, HDI) izvijestile o većoj incidenciji i smrtnosti od raka pluća (10). Indeks ljudskog razvoja (HDI) indeks je prikupljenih statističkih podataka o očekivanom životnom vijeku, obrazovanju i prihodima po glavi stanovnika prema kojem se države rangira na četiri razine ljudskog razvoja (11). Pokazano je kako su karcinomi pluća, dojke kod žena, prostate i kolorektuma činili više od polovice ukupnog broja slučajeva raka u područjima s najvišim HDI i životnim vijekom. Kumulativni rizik od ove četiri vrste raka bio je veći od 3% u područjima s višim HDI indeksom. Veća učestalost i smrtnost od raka pluća u zemljama s višim HDI objašnjena je većim zapadnjačkim utjecajem gdje su duhan i zagađenje zraka zbog industrijalizacije bili veći u tim razvijenijim zemljama (10).

Dok su okolišni i čimbenici stila života svakako odgovorni za dio povećanog rizika od raka pluća unutar obitelji, istraživanja u proteklih nekoliko godina utvrdila su da također postoji važan genetski doprinos. Analiza više od 24 000 slučajeva raka pluća pokazala je da i nakon kontrole pušenja i drugih čimbenika okoliša, postoji 1,51 puta veći rizik od raka pluća kod onih

koji imaju srodnika u prvom koljenu s tom bolešću. Pojedinci s bratom ili sestrom s dijagnosticiranim rakom pluća imaju najviše povećan rizik, čak i nakon kontrole izloženosti duhanskom dimu (12).

### 1.3. KLASIFIKACIJA TUMORA PLUĆA

Karcinomi pluća se klasificiraju u dva glavna histološka tipa, rak pluća malih stanica (engl. *Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC) i rak pluća nemalih stanica (engl. *Non Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), pri čemu se potonji dalje dijeli na višestruke histološke i molekularne varijante. SCLC-ovi su agresivni tumori pluća koji su često uzrokovani pušenjem i obuhvaćaju 15-20% svih primarnih karcinoma pluća. NSCLC se može podijeliti u četiri podtipa: adenokarcinom pluća, planocelularni karcinom pluća, karcinom velikih stanica i skupinu ostalih. Među njima, adenokarcinom je najrašireniji podtip NSCLC i najčešći primarni tumor pluća općenito (13). Iako je binarna podjela raka pluća na nesitnostanični i sitnostanični još uvijek široko primijenjena i relevantna, napredak u genomskom profiliranju rezultirao je promjenom paradigme pri čemu se karcinomi pluća također karakteriziraju i klasificiraju prema tumorskim biomarkerima i genetskim promjenama, kao što su ekspresija gena, mutacije, amplifikacije i translokacije. One su kritične za rast i preživljavanje tumora i mogu se iskoristiti za specifične ciljne agense ili blokadu imunoloških kontrolnih točaka (14).

#### 1.3.1. Histološka klasifikacija tumora pluća

Svjetska Zdravstvena Organizacija je 2021. godine objavila histološku klasifikaciju tumora pluća i svrstala ih u sljedeće kategorije:

##### 1) Epitelni tumori

- Papilomi
- Adenomi
- Prekursorske glandularne lezije
- Minimalno invazivni adenokarcinomi
- Adenokarcinomi
- Invazivni nemucinozni adenokarcinomi
- Invazivni mucinozni adenokarcinomi
- Pločaste prekursorske lezije

- Karcinomi pločastih stanica
- Velikostanični karcinomi
- Adenoskvamozni karcinomi
- Sarkomatoidni karcinomi
- Ostali epitelni tumori
- Tumori po tipu žlijezda slinovnica
- Prekursorske lezije

2) Neuroendokrini tumori

3) Mezenhimski tumori

4) Tumori ektopičnih organa

5) Hematolimfoidni tumori

U odnosu na klasifikaciju iz 2015. godine gdje je naglasak bio na korištenju imunohistokemijskih metoda koje bi povećale preciznost tipizacije, nova klasifikacija uzima u obzir napredak molekularne patologije. Veći je naglasak na genetskom testiranju, objavljen je odjeljak u potpunosti posvećen klasifikaciji malih uzoraka, preporučeno je i daljnje dokumentiranje udjela histoloških podtipova kod invazivnih nemucinoznih adenokarcinoma, a sve u svrhu boljih terapijskih strategija. Načela klasifikacije tumora pluća ostaju primarno morfološka, podržana imunohistokemijom, a zatim molekularnim tehnikama. Dopune prethodnim klasifikacijama poboljšale su ishode liječenja pružanjem veće dijagnostičke točnosti i posljedično boljim terapijskim strategijama kroz učinkovitije molekularno ispitivanje i korištenje biomarkera (15).

### 1.3.2. Tumor Nodus Metastaza (TNM) klasifikacija tumora pluća

TNM sustav proširenosti tumora standardizirani je sustav u svijetu za većinu malignih solidnih tumora, a temelji se na procjeni zahvaćenosti i veličine tumora, limfnog čvora i udaljenih metastaza. Time omogućava "zajednički jezik" za procjenu ishoda liječenja i izradu protokola kliničkih istraživanja. TNM stadij nije jednak prognozi jer osim stadija tumora, na prognozu utječu i drugi čimbenici kao što su patohistološki tip, dob bolesnika, opće stanje i drugi čimbenici. Uz pomoć nje, klasificiramo bolesnike u kliničke stadije od I do IV što nam određuje i daljnje modalitete liječenja, a posljednje, osmo izdanje objavljeno je 2018. godine (16).

## 1.4. PREVENCIJA

Učestalost raka pluća i s time povezana visoka smrtnost mogu se smanjiti ranim otkrivanjem, liječenjem bolesti, kemoprevencijom te izbjegavanjem i prestankom pušenja. Pušači koji prestanu pušiti na period dulji od 15 godina imaju smanjenje rizika od raka pluća za 80% do 90% u usporedbi s osobama koje nastavljaju pušiti. Sam rizik od raka pluća među bivšim pušačima smanjuje se sa sve duljim trajanjem apstinencije, a studije opisuju smanjenje rizika od raka pluća za 50% ili više u prvom desetljeću apstinencije od pušenja bivših pušača u usporedbi sa sadašnjim pušačima (17).

Postoje dobro utvrđene smjernice za prestanak pušenja za osobe koje ne boluju od raka, a Američko društvo za kliničku onkologiju (engl. *American Society for Clinical Oncology*, ASCO) nedavno je objavilo i smjernice za prestanak pušenja u bolesnika s rakom. Njihovi podaci sugeriraju da u prilikama kad bi onkolozi mogli pitati o korištenju duhana i poticanju bolesnika na prestanak pušenja, većina ne razgovara o lijekovima niti pruža podršku u prestanku pušenja. Dominantne prepreke pružanju podrške za prestanak pušenja su bolesnikov otpor prema liječenju i nemogućnost pristanka bolesnika da odustanu; međutim, približno 60% onkologa ne pruža strukturiranu podršku za prestanak pušenja. Ovo je od iznimne važnosti jer bi prestanak u tih bolesnika imao zdravstvene benefite i svakako je preporučen u terapijskim smjernicama (18). Još uvijek nisu poznati podatci o učincima dima cigareta na terapijski odgovor kod raka pluća, ali pretklinički podaci pokazuju da izloženost nikotinu (komponenti duhana i dima cigareta) tijekom liječenja raka može smanjiti učinkovitost radioterapije i/ili kemoterapije in vitro i in vivo. Aktivacija beta-adrenergičkih receptora i nikotinskih acetilkolinških receptora koji su prisutni na malignom i nemalignom tkivu dovodi do razvitka agresivnijeg fenotipa tumora koji manje odgovara na liječenje. Kao rezultat toga, nikotin može potaknuti mehanizam kojim dolazi do smanjenja terapijskog odgovora. Međutim, čini se da uklanjanje nikotina iz dima cigarete ne sprječava djelovanje duhana na poticanje tumora, a nikotin nema značajan učinak na razvoj raka pluća u kliničkim kohortnim istraživanjima (19).

Qun-Ying Hong i sur. prateći trendove epidemije raka pluća u Kini zaključuju kako jedno od mogućih objašnjenja za porast incidencije može biti tzv. trostruko zanemarivanje, gdje medicinska praksa zanemaruje prevenciju, dijagnozu i suportivnu njegu i time povećava smrtnost bolesnika i smanjuje kvalitetu njihovog života. Naglašavaju kako je potrebno povećati učinkovitost prevencije i rane dijagnoze ne samo usmjeravanjem više pozornosti na liječenje, već i usmjeravanjem više pozornosti na suportivnu skrb za bolesnike s rakom pluća (20).

## **1.5. PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PLUĆA**

S obzirom na navedene epidemiološke podatke, incidenciju, mortalitet, kasnu pojavu samih simptoma raka pluća, a time i nisko petogodišnje preživljenje, nametnula se potreba za uvođenjem probira među rizičnom populacijom. Probir je testiranje pojedinca koji je izložen riziku od bolesti, a ne pokazuje znakove ili simptome bolesti. Cilj probira je otkrivanje bolesti u fazi kada je izlječenje moguće, a time i smanjenje smrtnosti koja se može pripisati bolesti u pregledanoj populaciji (21). Uvođenje probira također smanjuje ne samo mortalitet i morbiditet, već i poboljšava preživljenje.

### **1.5.1. NLST studija**

Najznačajnija i najveća studija koja je potvrdila učinkovitost i značaj računalne tomografije (engl. *computed tomography*, CT) u probiru raka pluća je National Lung Screening Trial (NLST) studija objavljena 2011. godine u Americi. Studija je provedena u periodu od 3 godine, a uključivala je 53 454 osobe u dobi od 55 do 74 godine koji puše 30 ili više godina. U studiji su prane dvije skupine ispitanika, prva pomoću kompjuterizirane tomografije niske doze zračenja (engl. *low dose computed tomography*, LDCT), dok je u drugoj korištena konvencionalna rendgenska snimkama prsnog koša jednom godišnje. Kriteriji isključenja bili su već postavljena dijagnoza raka pluća, CT u prethodnih 18 mjeseci, neobjašnjivo mršavljenje u godini prije samog snimanja i hemoptiza. Sudionici su nasumično raspoređeni u LDCT ili rendgensku skupinu. Svaki nodul veći od 4 mm smatran je sumnjivim i zahtjevao je praćenje, a oni manji od 4 mm zahtjevali su kontrolni LDCT nakon godinu dana kako bi se napravila reevalucija i provjerilo postoji li rast.

Probir na rak pluća u NLST-u pokazao je relativno smanjenje smrtnosti od 20%, a zaključeno je kako je potrebno 320 sudionika podvrgnuti probiru kako bi se spriječila jedna smrt od raka pluća. U obje skupine je najveći udio među karcinomima koji su dijagnosticirani nakon pozitivnog probira bio karcinom u stadijima IA i IB. Upravo taj podatak ističe važnost ranog detektiranja bolesti, u fazi u kojoj je ona još izlječiva i ima povoljniju prognozu za bolesnika.

Nedostatak NLST-a koji je istaknut nakon objave rezultata studije bio je visok udio lažno pozitivnih nalaza. Nakon tri snimanja u kojima je dobiven pozitivan rezultat probira, to jest postavljena sumnja na malignitet, 96,4% LDCT-a i 94,5% rendgenskih snimaka prsnog koša bilo je lažno pozitivno, dakle uočena lezija nije bila posljedica raka pluća. Velika većina lažno pozitivnih rezultata bila je posljedica otkrivanja benignih limfnih čvorova ili granuloma, što je potvrđeno na neinvazivan način, činjenicom da nema radioloških promjena lezije kroz godine.

Također treba spomenuti i prekomjerno dijagnosticiranje kao ograničenje i moguću štetnu karakteristiku probira. Prekomjerno dijagnosticiranje definira se kao otkrivanje, obično probirom, raka koji inače ne bi bio klinički manifestiran; prekomjerno dijagnosticiranje često je intrinzična značajka probira, koji po definiciji nastoji otkriti okultnu bolest kod asimptomatskih pojedinaca. Prekomjerno dijagnosticiranje jedno je od ograničenja probira jer uzrokuje nepotrebno liječenje, morbiditet (i smrtnost u rijetkim slučajevima), praćenje, trošak i anksioznost i stigmatizira bolesnika s bolešću koja drugačije ne bi bila otkrivena (21). F. Patz Jr i sur. u svojem radu zaključuju kako je više od 18% svih karcinoma pluća koje je otkrio LDCT u NLST-u indolentan, a sam fenomen prekomjernog dijagnosticiranja potrebno je uzeti u obzir pri opisivanju rizika od LDCT probira (22). S obzirom da nije moguće unaprijed razlikovati indolentne lezije od agresivnih karcinoma, ovi bolesnici se podvrgavaju invazivnim dijagnostičkim postupcima i nepotrebnim kontrolama.

### 1.5.2. NELSON studija

Još jedna velika studija istaknula je važnost probira LDCT-om. Radi se o velikom europskom, tj. Nizozemsko-Belgijskom probiru karcinoma pluća (niz. Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek, NELSON), studiji koja je ispitala može li probir LDCT-om smanjiti smrtnost u rizičnoj populaciji u odnosu na populaciju koja nije bila uključena u probir. Ispitivanje je uključivalo 15789 osoba u dobi od 50 do 74 godina koji su pušači ili bivši pušači (10 cigareta/dan kroz 30 godina ili 15 cigareta/dan kroz 25 godina i oni s istim pušačkim

stažem ukoliko su prestale pušiti unutar 10 godina). U skupini ispitanika randomiziranih za probir CT-om niske doze zračenja, kompjuterizirana tomografija je rađena prije početka praćenja, te nakon 1 godine, 3 godine i 5 i pol godina, a praćeni su također deset godina nakon uključanja u ispitivanje.

Rizik od smrti od raka pluća u muškaraca koji su bili uključeni u studiju smanjio se za 25% nakon 8 godina praćenja, te za 26% nakon 10 godina praćenja. U žena je studija pokazala I bolje rezultate, rizik od smrti od raka pluća smanjen je za 61% nakon 8 godina praćenja, te za 39% nakon deset godina praćenja. NELSON studija nedvosmisleno je potvrdila opravdanost provođenja probira i ranog otkrivanja raka pluća u rizičnoj populaciji (3). Prethodno spomenuto prekomjerno dijagnosticiranje značajno je smanjeno sa produljenim vremenom praćenja te se tako nakon 11 godina ono smanjilo na stopu od 8,9% (23).

#### 1.5.3. I-ELCAP studija

Međunarodni projekt rane borbe protiv raka pluća (engl. *The International Early Lung Cancer Action Program*, I-ELCAP) program je probira koji je počeo skupljati sudionike 1994 i još uvijek traje. To je najveći multicentrični program probira na svijetu koji je već prikupio više od 80 000 sudionika, a nove ustanove se još uvijek priključuju. Program nastoji biti na čelu inovacija i kliničke skrbi, što je pomoglo da se postavi standard u probiru koji je prihvaćen na globalnoj razini (24). Analize programa se fokusiraju na koliko često probir otkriva rak pluća u ranoj fazi, i koliko se često rak pluća otkriven CT-om izliječi, osobito onaj koji je bez liječenja opasan po život, kako bi se procijenila razina koristi za osobe u riziku. U jednoj od analiza, 1,5% od 31567 osoba u riziku koje su bile podvrgnute probiru u razdoblju od 12 godina dijagnosticiran je rak pluća, od čega je 85% bilo u kliničkom stadiju I, s 10-godišnjim preživljenjem od 92% kod onih koji su podvrgnuti kirurškoj resekciji (25).

#### 1.5.4. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj, smjernice koje definiraju populaciju podobnu za probir na rak pluća pripremili su Povjerenstvo Ministarstva zdravstva za izradu i praćenje Nacionalnog programa za prevenciju raka pluća, radna skupina Hrvatskog torakalnog društva te Sekcija za torakalnu radiologiju Hrvatskog društva radiologa. U Hrvatskoj su za probir izabrane osobe koje imaju 50-75 godina, koje su aktivni pušači ili su prestali pušiti unutar 15 godina prije probira uz



pušački staž od minimalno 30 godina (30 cigareta/godina), a bez obzira na komorbiditete i druge demografske ili anamnestičke osobitosti. Uz upućivanje u Nacionalni program, provodi se i savjetovanje za prestanak pušenja putem škola nepušenja.

U smjernicama su navedeni i kriteriji isključenja pa je tako već postojeći ili liječeni rak pluća, CT toraksa snimljen u zadnjih 12 mjeseci, simptomi koji bi mogli upućivati na malignitet, opće stanje bolesnika zbog kojeg ne bi mogao pristupiti predviđenim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, klaustrofobija ili neko drugo stanje zbog kojeg bolesnik ne bi mogao učiniti LDCT, kao što je nemogućnost ležanja na ravnom ili zadržavanje daha te nesposobnost davanja pristanka na pretragu (3).

## **1.6. RADIOLOŠKE SMJERNICE I TUMAČENJE NALAZA LDCT-a**

Sama obrada i tumačenje radioloških nalaza u probiru izazov su koji zahtjeva multidisciplinarni pristup i suradnju radiologa, pulmologa, kirurga i specijalista nuklearne medicine. Rampinelli i sur. iz tog razloga i same složenosti ne predlažu specifični protokol kao najbolji za evaluaciju plućnih čvorića (u daljnjem tekstu: nodul, engl. nodule), već evaluaciju varijabli koje bi mogle utjecati na dijagnostički algoritam u samom probiru raka pluća (26).

Američka zajednica vodećih centara za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) objavila je smjernice s preporukama za probir gdje definiraju koju populaciju treba smatrati rizičnom te kako evaluirati i kasnije pratiti bolesnika s radiološkim nalazom potencijalne maligne lezije (27). Prema njima, smanjena je dob osoba koje ulaze u probir na 50 godina kako bi se obuhvatio što veći broj ljudi, broj popušanih cigareta je također korigiran s 30 na 20 kutija/godišnje, a uvođenjem Lung-RADS (engl. *Lung CT Screening Reporting and Data System*) protokola za evaluaciju radioloških nalaza, smanjit će se broj lažno pozitivnih lezija (28). Prema Lung-RADS-u, noduli se klasificiraju na temelju maksimalnog promjera za one okrugle i na temelju mjerenja srednjeg promjera (srednja vrijednost najvećeg poprečnog promjera i okomitog promjera) za neokrugle, umjesto uporabe samo maksimalnog promjera. Također je podignuta granična vrijednost s 4 na 6 mm za benigne nodule. Rast je definiran kao povećanje promjera za 1,5 mm, za razliku od NLST protokola u kojem je bio definiran kao porast od 10% (29).

Glavne karakteristike na radiološkom nalazu koje koreliraju s većim rizikom potencijalne malignosti su veličina nodula i brzina njegovog rasta. Prethodno spomenute najveće randomizirane studije koristile su različit pristup u mjerenju nodula; NLST je koristio mjerenje maksimalnog promjera, dok je u NELSON studiji poluautomatski, pomoću računalnih programa, mjeren volumen nodula (3,41). Prevalencija malignosti ovisila je o veličini nodula, u rasponu od 0% do 1% za nodule  $\leq 5$  mm, od 6% do 28% za one između 5 i 10 mm, a od 64% do 82% za nodule  $\geq 20$  mm (33). Ako je veličina nodula na prvom snimanju ili novi nodul pri ponovljenom snimanju veći od 4mm ili 50 mm<sup>3</sup>, smatra se pozitivnim i preporučuju se daljnja obrada. U slučaju novog nodula pri ponovljenom LDCT snimanju, veličina je diskriminirajući faktor za daljnje postupanje. Ako je <5 mm (ili <4 mm ili <50 mm<sup>3</sup>), predloženo je praćenje u intervalu od jedne godine. Ako je između 5 mm i 8-10 mm, predlaže se praćenje nakon 3 ili 6 mjeseci. Ako je nodul veći od 8-10 mm, LDCT trebalo bi ponoviti za 1 ili 3 mjeseca (s antibioticima ili bez njih) ili razmotriti pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) i/ili biopsiju, prema atenuaciji nodula na LDCT-u. Također, ako pri ponovljenom snimanju nije zabilježen rast nodula, svakako se preporučuje praćenje svakih godinu dana.

Druga indikativna karakteristika na radiološkoj snimci jest brzina rasta nodula i koristimo ju kao jednu od metoda diferencijacije benignih i malignih lezija. Vrlo brzo udvostručenje veličine nodula (kroz mjesec dana) sugestivno je za benignu leziju i u tom slučaju trebalo bi dati antibiotik te ponoviti snimanje za mjesec dana. Ako je vrijeme udvostručenja manje od 400 dana, LDCT se može ponoviti za 3 mjeseca ili napraviti biopsiju ili PET, a kad je ono 400-600 dana vrijeme praćenja je 6 mjeseci do godine dana. Ako je vrijeme udvostručenja veće od 600 dana, kontrolni LDCT potrebno je napraviti nakon jedne godine (30).

Larke i sur. u svom radu zaključili su kako se prihvatljivi CT prsnog koša može postići u ukupnoj prosječnoj efektivnoj dozi od približno 2 mSv u usporedbi s prosječnom učinkovitom dozom od 7mSv za tipičan standardni CT pregled prsnog koša, to jest sa 22% prosječne doze standardnog CT-a (31). Bez obzira na smanjenu količinu zračenja, ona svejedno nije zanemariva. Etička zabrinutost ne proizlazi samo iz kumulativnog izlaganja zdravih pojedinaca zračenju, nego i iz dodatnih radioloških snimanja koje su potrebne za praćenje lezija otkrivenih LDCT-om. Te daljnje kontrole mogu uključivati praćenje LDCT-om, pozitronskom emisijskom tomografijom, fluroskopiju tijekom bronhoskopije ili biopsiju navođenu CT-om (32). U jednoj analizi, autori su procijenili pripisivi rizik mortaliteta od raka pluća uzrokovanog zračenjem, pod pretpostavkom

godišnjih LDCT pregleda od 55. do 74. godine, s tehnikom poput one u studiji NLST, na približno 0,07% za muškarce i 0,14% za žene. Smatraju kako se s obzirom na količinu primljenog zračenja dogodi jedna smrt od raka uzrokovana zračenjem na 2500 ljudi pregledanih NLST protokolom (33).

#### 1.6.1. Uloga PET/CT-a

CT prsnog koša s kontrastom ima osjetljivost između 51% i 64% i specifičnost između 74% i 86% u određivanju zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova, što ga čini nedostatnim kao jedini postupkom za procjenu medijastinuma u bolesnika bez udaljenih metastaza. Najprecizniji neinvazivni postupak za određivanje zahvaćenosti je pozitronska emisijska tomografija (PET) ili PET-CT; međutim, s osjetljivošću od 74% i specifičnošću od 85%. Ako je limfni čvor uvećan (>1 cm), osjetljivost PET/PET-CT raste do 100%, sa specifičnošću od 78%. Ako je planirana kurativna terapija, PET-pozitivni medijastinalni limfni čvorovi moraju biti biopsirani za analizu i konačnu potvrdu. Dostupne metode za to, ovisno o lokalizaciji ciljnog limfnog čvora, su medijastinoskopija (uključujući video-potpomognutu medijastinalnu limfadenektomiju), endobronhijalni i ezofagealni ultrazvuk i transbronhijalnu aspiraciju iglom. PET i PET-CT omogućuju točnu identifikaciju ciljnog čvora za potvrdu i određivanje N stadija limfnih čvorova i time imaju središnju ulogu u određivanju stadija tumora. Isključivanje udaljenih metastaza negativnim nalazom skraćuje daljnju dijagnostičku proceduru, dok s druge strane, otkrivanje suspektnih struktura diktira sljedeći korak i ubrzava dijagnostički proces (33).

#### 1.6.2. Radiološke smjernice za Nacionalni program za probir u Hrvatskoj

Hrvatsko torakalno društvo i Sekcija za torakalnu radiologiju Hrvatskog društva radiologa pripremili su preporuke za specijaliste kliničke radiologije koji očitavaju LDCT snimke. Kriteriji kako bi radiolozi mogli biti dio Nacionalnog programa su očitavanje minimalno 300 LDCT snimaka godišnje, drugo očitavanje CT snimki po principu slučajnog odabira u količini od 5% očitavanja po specijalisti kliničke radiologije mjesečno, očitavanje pomoću CAD (engl. *Computer aided detection*) i/ili AI (engl. *Artificial intelligence*) sustava koji su kompatibilni i automatski povezani s kompjutorskim sustavom za pohranu i pregled slike (engl. *Picture archiving and communication system*, PACS). Također, prvih 50 očitavanja LDCT-a s pozitivnim

nalazom dodatno se očitava u bolnici Mount Sinai, New York, SAD kako bi svoje nepristrano mišljenje mogli dati i vanjski konzultanti (3).

Detektirani noduli su analizirani i kategorizirani prema modificiranim I-ELCAP smjernicama za Hrvatsku. U trenutnom protokolu, prag promjera nodula za pozitivan rezultat je 6,0 mm na početnom snimanju i 3,0 mm na godišnjem ponovljenom pregledu. Nalazi LDCT su kategorizirani u 3 kategorije: negativan, neodređen i pozitivan. Preporuka za termin kontrolnog LDCT pregleda ili dalju pulmološku obradu također je bazirana na I-ELCAP smjernicama, koje preporučuju da svaka ustanova definira vrijeme za kontrolni pregled ili snimanje individualno. Takve varijacije ne ugrožavaju valjanost rezultata, sve dok su utemeljene, a također pružaju priliku za proučavanje rezultata različitih intervala koje pojedina ustanova definira. Navodi kako će redovito pratiti znanstvene spoznaje te po potrebi mijenjati i prilagođavati preporuke za mjerenje i klasifikaciju nodula u skladu s najboljom medicinskom praksom (3).

Važno je naglasiti i važnost ostalih „slučajnih“ nalaza tijekom CT probira raka pluća: kalcifikata koronarnih arterija, kronične opstruktivne plućne bolesti te bolesti intersticija. Navedene bolesti su među vodećim uzrocima obolijevanja i smrtnosti u svijetu i Republici Hrvatskoj te predstavljaju značajan ograničavajući faktor za normalan život i radnu sposobnost oboljelih. Rana detekcija uznapredovale kalcifikacije koronarnih arterija, emfizema i intersticijskih promjena mogli bi značajno povećati isplativost Nacionalnog programa pa su tako sudionici s takvim nalazima upućeni specijalistu kardiologu, a sudionici s emfizemom i intersticijskim promjenama liječniku specijalistu pulmologu izvan Nacionalnog programa. Ako kod njih nije utvrđena bolest koja zahtijeva redovitu CT kontrolu, svejedno ostaju u Nacionalnom programu, odnosno slijede redovite LDCT kontrole ovisno o nalazu prvog LDCT-a. Za negativne LDCT nalaze i slučajne nalaze koronarnih kalcifikacija i intersticijskih promjena provodi se LDCT kontrola za godinu dana nakon prve kontrole, a nakon toga svake dvije godine. Za osobe uključene u Nacionalni program u kojih je LDCT nalaz bez nodula, ali s emfizemom kontrolni LDCT se također radi svake dvije godine. Za osobe uključene u Nacionalni program kod kojih se je LDCT nalaz sa nodulima, kontrolni interval za LDCT se određuje prema I-ELCAP kriterijima i preporukama (3).

## 1.7. LIJEČENJE

Liječenje raka pluća često je multimodalno. Mogu se primijeniti imunoterapija, radioterapija, kemoterapija te isti ti modaliteti istodobno, kao npr. kemoradioterapija. Oni mogu prethoditi kirurškom zahvatu (neoadjuvantna terapija) ili biti primjenjeni nakon njega (adjuvantna terapija). Modaliteti lokaliziranog liječenja su kirurgija i radioterapija, dok se za sistemsku terapiju koristi konvencionalna kemoterapija i sve više, ciljana terapija (tj. intervencije koje utječu na molekularne strukture specifične za tumor). Kako bi odabrali najučinkovitiji terapijsku opciju, radi se identifikacija gena, proteina i drugih tumorskih čimbenika. Kemoterapija je polikemoterapija - sve dok stanje bolesnika to dopušta (34).

Ako tumor pluća s mješovitom histologijom sadrži kombinaciju karcinoma pluća malih stanica i karcinoma nemalih stanica, treba ga tretirati kao sitnostanični karcinom.

### 1.7.1. Kirurško liječenje

U području torakalne kirurgije kirurški pristup karcinomu pluća razvijao se od tradicionalne otvorene torakotomije do minimalno invazivnog pristupa pomoću video-asistirane torakoskopske kirurgije (engl. *Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*). Kirurški roboti koji su prvobitno razvijeni za telekirurgiju, sada su dostupni i za operacije raka pluća, a robotski potpomognuta torakalna kirurgija (engl. *Robot assisted thoracic surgery, RATS*), kao što je sve poznatiji kirurški sustav daVinci, postaje popularna u cijelom svijetu (35). Kirurška resekcija indicirana je u bolesnika s resektabilnim stadijem I ili II NSCLC, po mogućnosti minimalno invazivnim pristupom kao što je VATS, ali opcije su također, s obzirom na lokalizaciju i proširenost, lobektomija (kirurško uklanjanje režnja pluća), resekcija (kirurško uklanjanje tumora u kombinaciji s očuvanjem zdravog plućnog tkiva kada se cijeli plućni režanj ne može ukloniti), segmentektomija (pristup u kojem se cijeli plućni režanj ne može ukloniti) i pulmektomija (uklanjanje cijelog pluća) (36). Oko 25 do 30% bolesnika dijagnosticirano je u ovim stadijima. Iako se III. i IV. stadij bolesti dominantno liječe onkološkim postupcima, u zadnje vrijeme kirurške resekcije postaju dio multimodalnog liječenja tih bolesnika.

Kod dijagnoze sitnostaničnog karcinoma pluća, rijetko se koristi kirurški modalitet liječenja upravo iz razloga što je mali broj bolesnika u dovoljno ranom kliničkom stadiju bolesti kako bi to bila (T1 – 2, N0). Nakon kirurškog zahvata treba provesti liječenje adjuvantno liječenje kemoterapijom temeljenom na platini (4 ciklusa), a kod bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima adjuvantnu konkomitantnu kemoradioterapiju. Kod svih bolesnika sa dijagnozom sitnostaničnog karcinoma pluća treba provesti i profilaktičku radioterapiju mozga (37).

Zbog sve veće učestalosti dijagnosticiranja raka pluća u ranim stadijima i potražnje za minimalno invazivnim kirurškim pristupom, broj sublobarnih resekcija u području kirurgije raka pluća vrlo brzo raste. Nedavno su se razvile tehnologije trodimenzionalne slike i softverska rješenja koja omogućuju vrlo precizne simulacije segmentektomije pluća. 3D-CT simulacije u segmentektomiji pluća primijenjene su na kirurške postupke koji uključuju VATS i RATS. Korištenje predoperativne 3D simulacije dovelo je do boljih rezultata u mnogim segmentima, uključujući manje intraoperativnog krvarenja i kraće nošenje torakalnog drena, kraće vrijeme operacije i postoperativni boravak u bolnici usporedbi sa slučajevima bez 3D simulacije (35).

#### 1.7.2. Onkološko liječenje

Kemoterapija je vrsta lijeka koja uništava stanice raka inhibicijom rasta, diobe i proliferacije tumorskih stanica. Dokazano produljuje životni vijek i poboljšava kvalitetu života bolesnika s rakom pluća u bilo kojoj fazi. U liječenju NSCLC-a kombinacija platine (cisplatine ili karboplatine) sa drugim agensom (taksanima, antimetabolitima kao što su gemcitabin ili pemetreksed, vinka alkaloidima) produljuje vrijeme preživljavanja za oko 10 mjeseci. Kemoterapija ne samo da produljuje život, nego i kod većine bolesnika također poboljšava simptome (36).

S druge strane, imunoterapija se koristi za jačanje inherentne obrane protiv raka u ljudskom tijelu. Koristi prirodne ili sintetske spojeve za poboljšanje, ciljanje ili obnavljanje imunološkog sustava i njegove funkcije. Kliničke studije ukazale su na dobiti ciljanih terapija PD-1, CTLA4 i PD-L1. U bolesnika bez ciljanih genetskih promjena i bez kontraindikacije za inhibitore PD-1/PD-L1, imunoterapija, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji, postala je standard skrbi u prvoj liniji za uznapredovali skvamozni i neskvamozni karcinom pluća. Inhibitori kontrolnih točaka koji se koriste u uznapredovalom NSCLC su anti PD-1

pembrolizumab i nivolumab; anti-PD-L1 inhibitori atezolizumab; i anti-CTLA4 inhibitor, ipilimumab.

Visokoenergetske zrake koje se koriste u radioterapiji mogu slomiti DNK u stanicama, posljedično ubijajući stanice raka. Ova terapija može inhibirati progresiju tumora ili eliminirati tumor u specifičnim dijelovima ljudskog tijela. Za bolesnike s NSCLC koji nisu pozitivno odgovorili na operaciju ili kemoterapiju, radioterapija se može koristiti kao dio palijativnog liječenja za poboljšanje kvalitete života. Bolesnici koji imaju resektabilne tumore, ali nisu podobni za operaciju, ili bolesnici u inoperabilnom stadiju I koji imaju dovoljno plućne rezerve, mogu biti kandidati za liječenje zračenjem. Stereotaktička terapija zračenjem tijela koristi se za rani stadij NSCLC kod bolesnika koji imaju samo jedan mali čvor u plućima bez metastaza i koji nisu kandidati za kirurško liječenje. Prema nekim istraživanjima stereotaktička terapija zračenjem tijela ima nižu cijenu, nudi veću pogodnost za bolesnike i dovodi do bolje dvogodišnje stope sveukupnog preživljenja u tih bolesnika (36).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovog istraživanja je napraviti pregled podataka o bolesnicima otkrivenim Nacionalnim programom za probir i rano otkrivanje raka pluća koji su dijagnosticirani u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split i operirani zbog navedenog maligniteta.

Specifični ciljevi:

1. Istražiti koji su histološki tipovi karcinoma pluća od kojih boluju bolesnici dijagnosticirani putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u KBC-u Split.
2. Istražiti koji je stadij karcinoma pluća dijagnosticiran kod bolesnika otkrivenih putem probira u KBC-u Split.
3. Istražiti demografska obilježja bolesnika (dob i spol) dijagnosticiranih Nacionalnim programom za probir i rano otkrivanje raka pluća u KBC-u Split.
4. Istražiti tipove kirurških operacija i modalitete liječenja korištenih u terapiji karcinoma pluća u KBC-u Split.
5. Istražiti vrijeme potrebno od postavljanja sumnje na LDCT-u do operacije u KBC-u Split.

Hipoteze:

1. Kandidati za kirurško liječenje se otkrivaju putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u ranijim kliničkim stadijima bolesti.
2. Najčešći kirurški pristup u novootkrivenih bolesnika s karcinomom pluća jesu VATS lobarne ili sublobarne resekcije.
3. S obzirom na inovativne protokole sistemskog liječenja, većina novootkrivenih i kirurški liječenih bolesnika kandidati su za onkološko liječenje.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni nalazi 22 bolesnika koji su dijagnosticirani putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split u periodu od 2020. do 2024. godine. Podatci o operiranim bolesnicima su detaljno obrađeni korištenjem dostupne bolničke dokumentacije.

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivno presječno istraživanje. Prema ustroju je istraživanje kvalitativno, a prema obradi podataka i intervenciji je opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto provođenja studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.

### **3.4. Metode**

Za provođenje ovog istraživanja pretraživan je Bolnički informacijski sustav KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2023., nakon uvida u evidenciju pozitivnih bolesnika Nacionalnog probira. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci 22 bolesnika kojima su analizirani osnovni demografski podaci (dob i spol), vrijeme proteklo od dijagnoze do operacije, tip operacijskog zahvata, histološki tip karcinoma i anamnestički podaci o pušačkom stažu pojedinog bolesnika. Svi anamnestički podaci, kao i podaci dobiveni iz dokumentacije su upisivani u tablice. Obrada podataka je napravljena uz pomoć programa Microsoft Excel.

### **3.5. Etička načela**

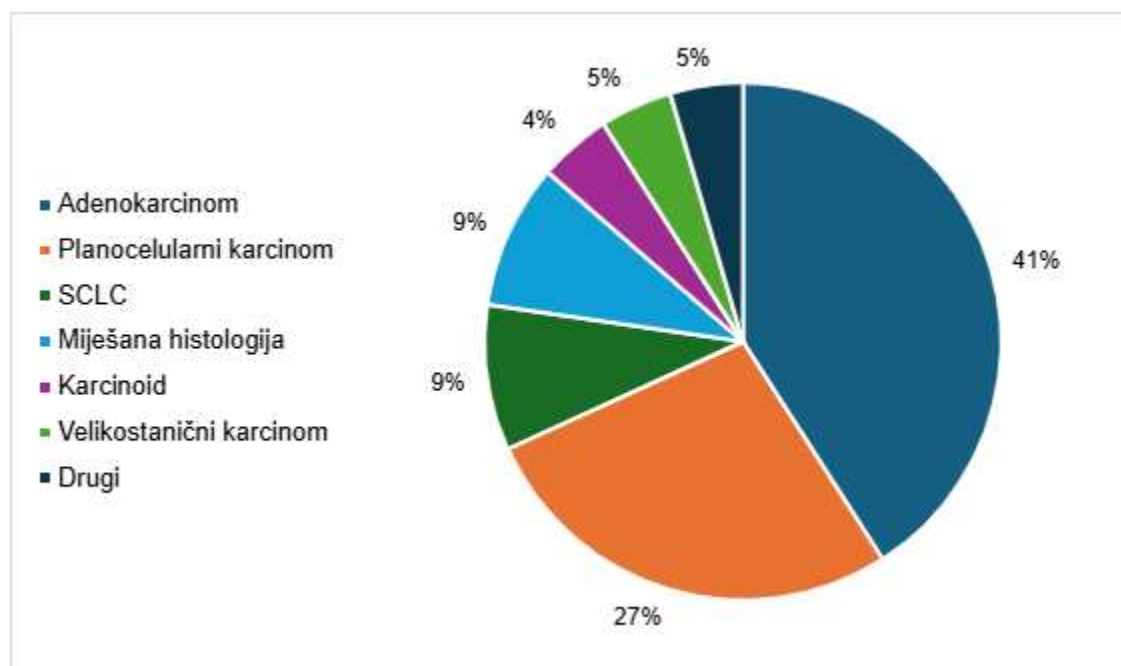
Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964. – 2013. na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/LJ.Z.-24-02, od 27. lipnja 2024.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

U obradi podataka korištena je deskriptivna statistika. Kategoričke, kao i numeričke varijable prikazane su kružnim i stupčastim dijagramima. Obrada podataka je napravljena uz pomoć programa Microsoft Excel.

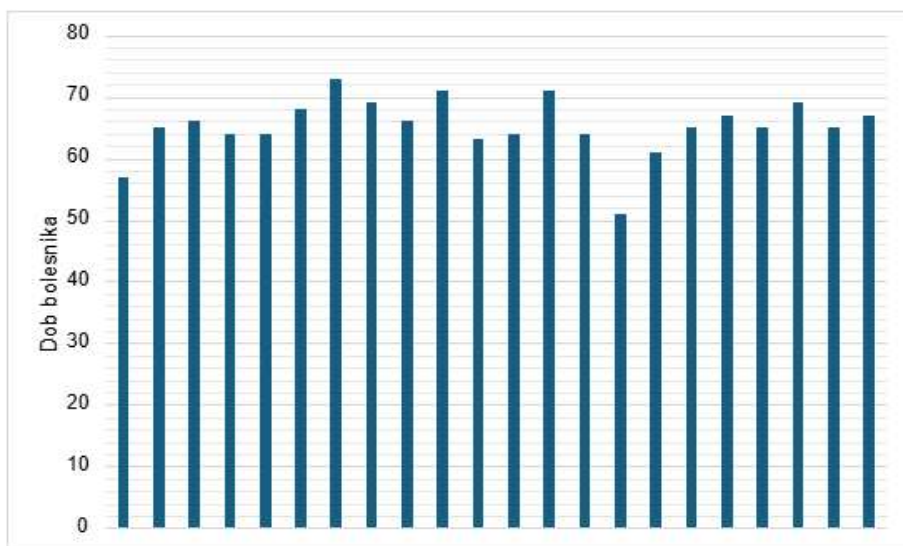
## **4. REZULTATI**

Od 22 bolesnika koji su dijagnosticirani u periodu od 2020. do 2024. godine u KBC-u Split i bili podvrgnuti operativnom liječenju, većina bolovala od adenokarcinoma pluća (9 bolesnika – 41%), zatim od planocelularnog karcinoma (6 bolesnika – 27%), dok je sitnostanični karcinom potvrđen kod dva bolesnika (9%). Dva bolesnika imala su potvrđenu miješanu histologiju karcinoma pluća (9%), a kod preostala tri potvrđeni su karcinoid, velikostanični karcinom i karcinom koji histološki nije primarno iz pluća (Slika 2).



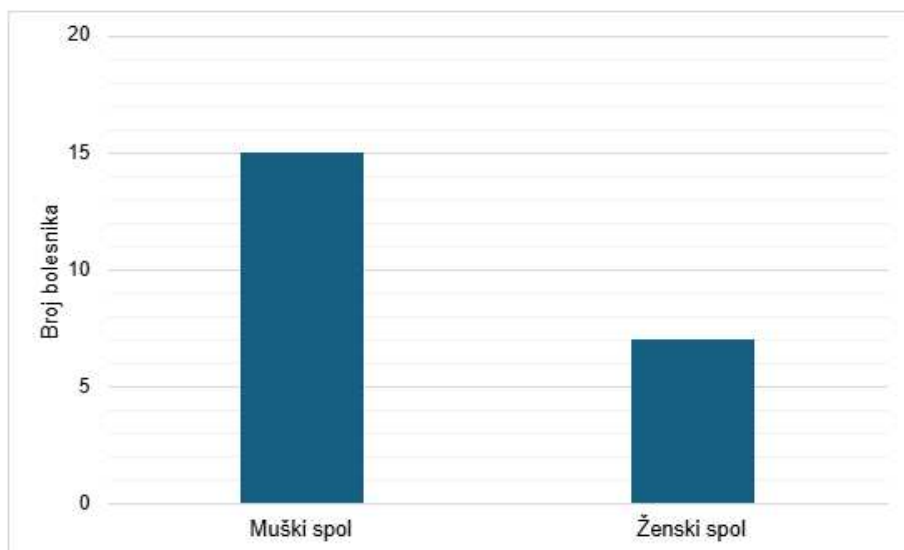
**Slika 2.** Raspodjela bolesnika po histološkom tipu karcinoma pluća

U trenutku postavljanja dijagnoze najmlađi bolesnik imao je 51 godinu, a najstariji 73 godine. Medijan i srednja vrijednost iznose 65 godina, a raspodjelu po dobi svih bolesnika prikazuje Slika 3.



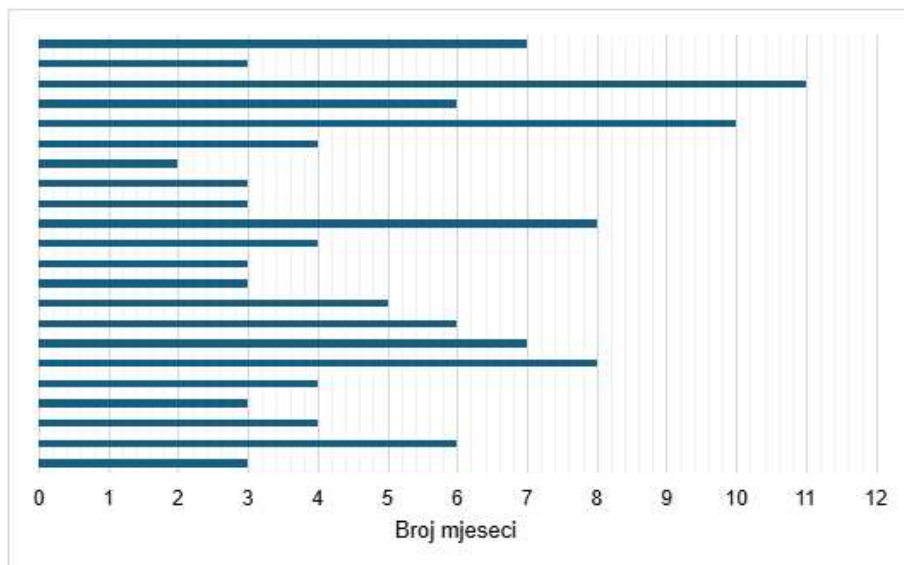
**Slika 3.** Dob bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze

Od ukupnog broja obrađenih bolesnika 15 je muškog spola (68%), dok je 7 ženskog spola (32%) (Slika 4).



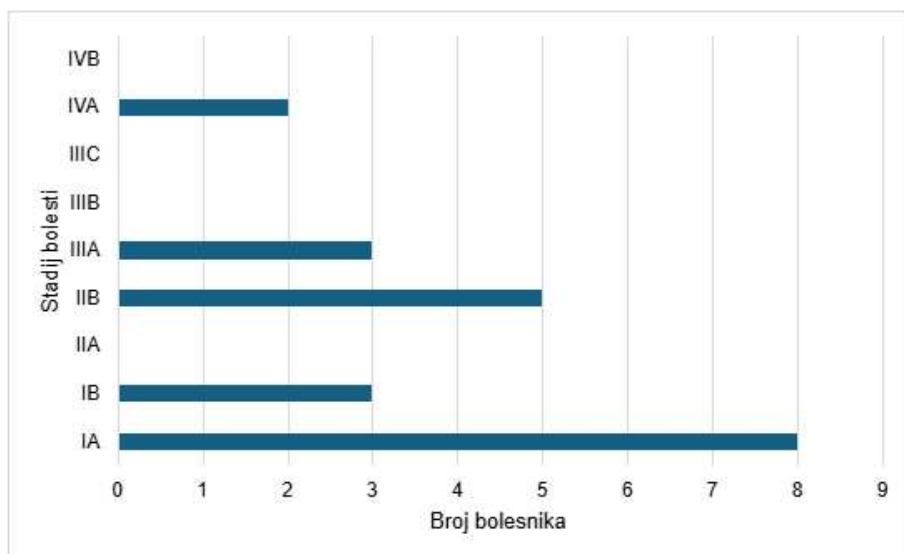
**Slika 4.** Raspodjela bolesnika prema spolu

Od postavljanja sumnje opisivanjem lezije na LDCT-u do operacije najkraće je prošlo 2 mjeseca, a prosječno vrijeme do operativnog zahvata iznosilo je 4 mjeseca. Na Slici 5 možemo vidjeti vremensko trajanje hospitalizacije svih bolesnika.



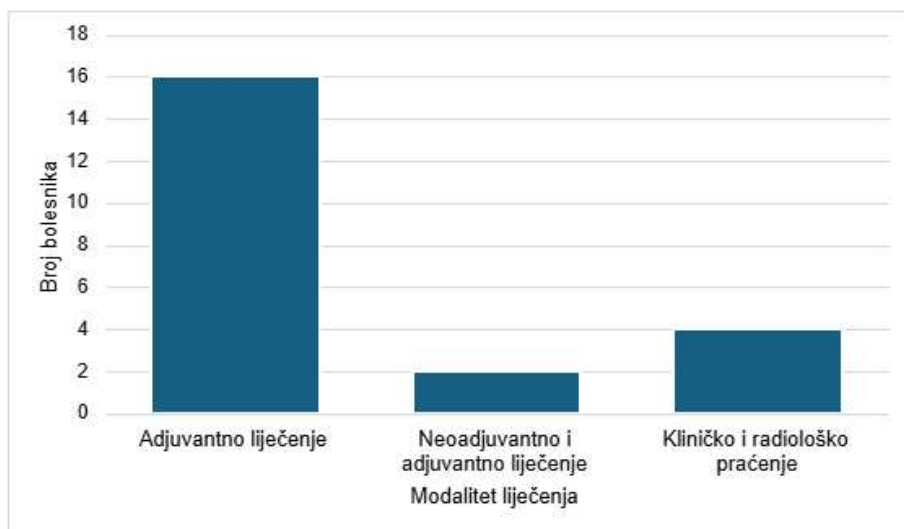
**Slika 5.** Vrijeme proteklo od postavljanja sumnje na LDCT-u do operacije u mjesecima

Najviše bolesnika otkriveno je probirom dok je bolest bila u prvom stadiju (11 bolesnika – 50%), njih petero otkriveno je u drugom stadiju (22%), troje u trećem stadiju bolesti (13%) i dvoje u četvrtom stadiju bolesti (9%). Jedna bolesnica imala je metastatsku bolest drugog primarnog sijela te iz navedenog razloga nije uključena u statistiku.



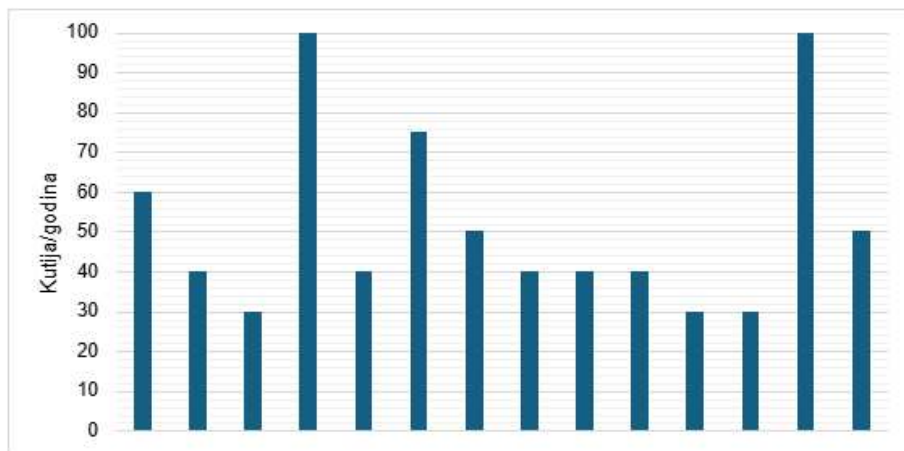
### Slika 6. Podjela bolesnika po stadijima bolesti

Uz kirurško liječenje, 18 bolesnika zahtjevalo je neki oblik onkološkog liječenja. Kao što je prikazano na Slici 7, 16 bolesnika podvrgnuto je adjuvantnom kemoterapijskom liječenju (72%), dva bolesnika (9%) bila su podvrgnuta neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju, dok su 4 bolesnika (18%) nakon operacije samo klinički i radiološki praćena, bez potrebe za dodatnim modalitetima liječenja.



### Slika 7. Modalitet liječenja uz kiruršku operaciju

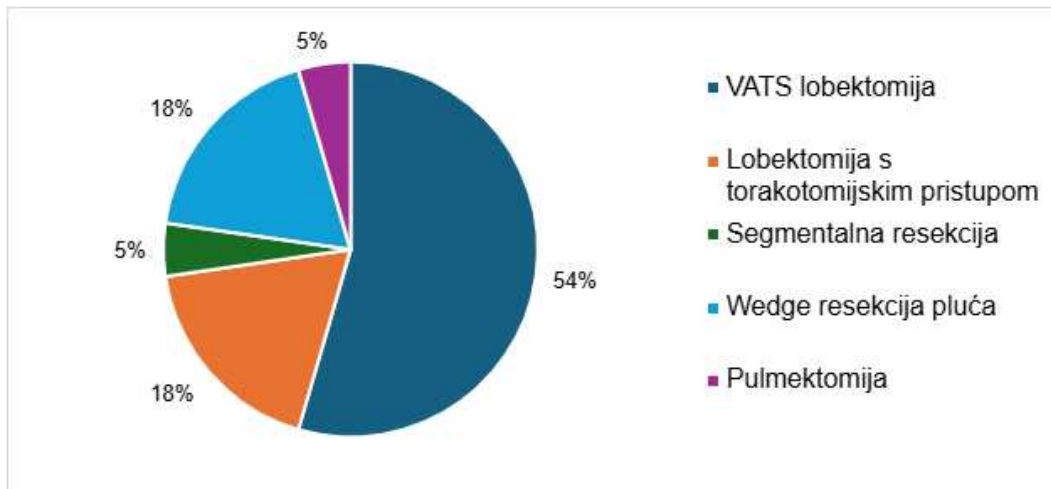
Od 22 bolesnika, podatak o pušačkim navikama bio je dostupan i evidentiran za njih 13 (Slika 8). Medijan iznosi 40 kutija/godina, najviša vrijednost je 100 kutija/godina koja je zabilježena kod dva bolesnika, a najmanja 30 kutija/godina kod tri bolesnika.



### Slika 8. Broj kutija/godina pušačkog staža dijagnosticiranih bolesnika

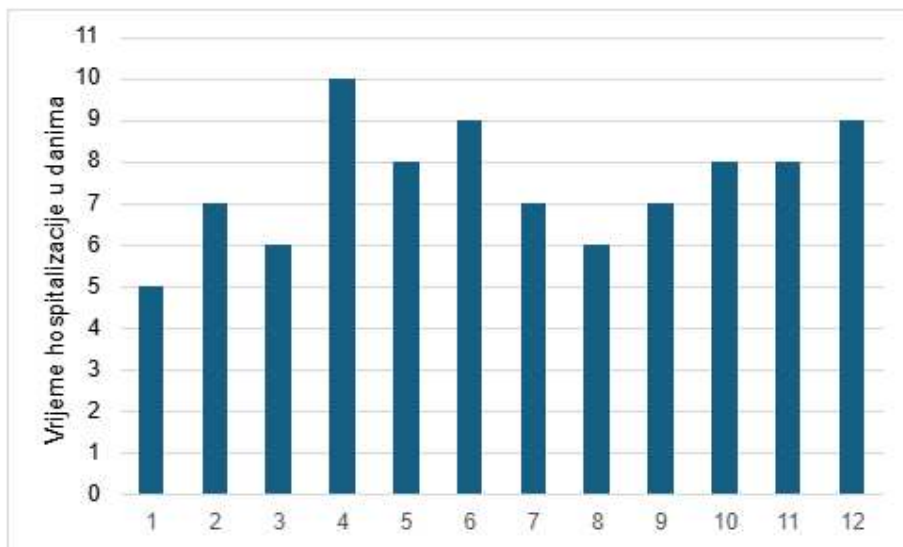


Na Slici 9 možemo vidjeti kako je od 22 bolesnika, njih dvanaest operirano VATS lobektomijom (54%), četvero je lobektomirano torakotomijskim pristupom (18%), četiri bolesnika imala su wedge resekciju pluća (18%), dok su dva bolesnika (5%) imala segmentalnu resekciju i preostala dva (5%) pulmektomiju.



**Slika 9.** Tip operacijskog zahvata

Vrijeme hospitalizacije bolesnika koji su operirani VATS lobektomijom prosječno je iznosilo 7,5 dana. Najkraće vrijeme hospitalizacije bilo je 5 dana, dok je najdulje trajalo 10 dana (Slika 10).



**Slika 10.** Vrijeme hospitalizacije bolesnika nakon VATS lobektomije izraženo u danima

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem je napravljen prikaz podataka o bolesnicima dijagnosticiranim putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020.-2024. u Klinici za kirurgiju KBC-a Split, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2023. godine.

Iz rezultata je vidljivo kako su bolesnici otkriveni Nacionalnim programom za probir i rano otkrivanje raka pluća većinom muškarci (68%), što odgovara činjenici kako je karcinom pluća još uvijek učestaliji u muškaraca, iako se trend počeo mijenjati i kreće se prema izjednačavanju sa ženskim spolom. Prema posljednjim procjenama GLOBOCAN-a u Hrvatskoj je u 2018. godini od raka pluća oboljela 3021 osoba (stopa incidencije 72,5/100 000), od čega 899 žena (stopa incidencije 41,7/100 000) i 2122 muškarca (stopa incidencije 105,7/100 000) (3). Iz navedenog podatka možemo primjetiti kako istraživani uzorak bolesnika u KBC-u Split i udio pojedinog spola zapravo odražava statističke podatke i udjele na području Hrvatske.

Medijan i prosjek životne dobi iznosili su 65 godina, što je u skladu s podatkom kako karcinom pluća doseže vrh incidencije u sedmom desetljeću života. Najmlađi bolesnik imao je 51 godinu, dok je najstariji imao 73. Važno je istaknuti ovdje kako je Hrvatska postavila donju granicu za uključivanje u probir na 50 godina, iako je ona prema većini studija i preporuka na 55 godina i time obuhvatila veći broj rizičnih pojedinaca te povećala osjetljivost samog probira. Osjetljivost bi se mogla povećati i uključivanjem nekih anamnestičkih podataka prilikom definiranja populacije za probir. NLST studija koristila je samo dob i povijest pušenja kao kriterije uključivanja, bez uzimanja u obzir drugih dobro poznatih čimbenika rizika za rak pluća, kao onih demografskih i anamnestičkih. NCCN preporuča proširivanje probira izvan NLST kriterija jer bi koristeći samo pušački staž i dob, samo 27% bolesnika kojima je trenutno dijagnosticiran rak pluća bili kandidati za LDCT probir. (38)

Također, uvid u sociodemografske osobitosti novootkrivenih bolesnika mogu povećati korist od samog probira jer se na temelju dobivenih podataka može preciznije stratificirati rizik i definirati ciljane populacije. Poznato je kako rizik od raka pluća znatno varira ovisno o čimbenicima kao što su dob, količina i trajanje pušenja i izloženosti okolišnim faktorima pa bi se na temelju tih podataka za pojedinu populaciju mogli prilagoditi kriteriji uključivanja u probir. Bolje razumijevanje bioloških karakteristika agresivnih karcinoma i uvid u učestalost pojedinog tipa omogućuju i razvoj programa primarne prevencije kako bi se moglo djelovati na najučestalije čimbenike rizika i edukaciju populacije o istima. Većina bolesnika u ovom

istraživanju dijagnosticirana je s adenokarcinomom pluća (9 bolesnika – 41%), a zatim planocelularnim karcinomom (27%). Oba su histološka tipa povezana s izlaganjem duhanskom dimu te nam ovi podatci, uz statističke podatke o broju pušača u Hrvatskoj, potvrđuju kako je bilo neophodno uvesti probir za našu populaciju. Povjerenstvo za Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća u Republici Hrvatskoj svakako uzima u obzir produljenje programa kroz još 5 godina, uzimajući u obzir rezultate NELSON studije i benefite koje je pokazala nakon 10 godina praćenja bolesnika (3).

Najviše bolesnika otkriveno je probirom dok je bolest bila u prvom stadiju (11 bolesnika – 50%), njih petero otkriveno je u drugom stadiju (22%), troje u trećem stadiju bolesti (13%) i dvoje u četvrtom stadiju bolesti (9%). Ovaj podatak odražava važnost uvođenja probira i otkrivanja asimptomatskih bolesnika dok su u izlječivom i operabilnom stadiju bolesti. Statistika pokazuje da je prognoza raka pluća usko povezana s kliničkim stadijem, što ukazuje da rana dijagnoza može izravno poboljšati prognozu bolesnika. Petogodišnje preživljenje bolesnika u stadiju IA može premašiti 90%, dok kod bolesnika u stadiju IV može biti manje od 10%. Rana detekcija bolesti i rana intervencija poboljšavaju ishode liječenja, petogodišnje preživljenje i povećavaju kvalitetu života bolesnika.

VATS lobektomija bila je najčešći tip operativnog zahvata (12 bolesnika; 54%), četvero bolesnika je lobektomirano torakotomijskim pristupom (18%), četiri bolesnika imala su wedge resekciju pluća (18%), dok su dva bolesnika (5%) imala segmentalnu resekciju i preostala dva (5%) pulmektomiju. Sve više dokaza pokazuje učinkovitost VATS-a i njegov utjecaj na smanjenje stope smrtnosti i morbiditeta te se iz tog razloga preporučuje kao prva opcija u liječenju ranog stadija raka pluća i u odabranim slučajevima benignih plućnih bolesti. VATS lobektomija u odnosu na druge tipove kirurških zahvata u liječenju karcinoma pluća također omogućuje niži stupanj poslijeoperacijske boli i posljedično manju upotrebu analgetika, manju stopu poslijeoperacijskih komplikacija, veću kvalitetu života i funkcionalnost nakon samog zahvata (39). Toj činjenici govori u prilog i da je prosječno vrijeme hospitalizacije bolesnika operiranih VATS lobektomijom u KBC-u Split iznosilo tjedan dana.

Uz kirurško liječenje, 18 bolesnika zahtjevalo je neki oblik onkološkog liječenja. 16 bolesnika podvrgnuto je adjuvantnom kemoterapijskom liječenju (72%), dva bolesnika (9%) bila su podvrgnuta neoadjuvantnom i adjuvantnom liječenju, dok su 4 bolesnika (18%) nakon operacije samo klinički i radiološki praćena, bez potrebe za dodatnim modalitetima liječenja. Bolesnici su liječeni tradicionalnom kemoterapijom, kombinacijom platine i taksanima, te imunoterapijom atezolizumabom. Imunoterapija kao ciljani modalitet liječenja značajno poboljšavaja preživljenje bez kasnije progresije bolesti i ukupnu stopu odgovora na prvu liniju liječenja kod bolesnika s rakom pluća. Veliki postotak korištenja kombinacije kirurških i onkoloških modaliteta samo naglašava kako je u liječenju karcinoma pluća neophodno koristiti kombinirane strategije davanja lijekova ili identificirati nove mete lijekova. Provedba takvih strategija omogućit će izradu optimalnih planova liječenja, promicanje razvoja personaliziranog liječenja raka pluća i u konačnici poboljšati ishode preživljavanja bolesnika s rakom pluća (40).

Limitacija ovog rada svakako je veličina uzorka bolesnika, veći broj neupitno bi povećao relevantnost istraživanja. Također, Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća u Republici Hrvatskoj provodi se do kraja 2024. godine te su ovi rezultati temeljeni na podacima o bolesnicima koji su otkriveni do kraja 2023. godine, idealno bi bilo tumačiti podatke kompletnog razdoblja probira. Rezultate bi bilo zanimljivo tumačiti i u odnosu na ostale županije i ustanove te usporediti s onima na razini Republike Hrvatske, ali zbog nemogućnosti pristupa tim podacima u periodu izrade ovog rada, isto nije istraživano.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci istraživanja su:

1. Većina bolesnika otkrivena putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u KBC-u Split su muškarci, a prosječna dob bolesnika je 65 godina. Istraživani uzorak bolesnika u KBC-u Split i udio pojedinog spola, prema navedenim rezultatima, odražava statističke podatke i udjele na području Hrvatske.
2. Kandidati za kirurško liječenje se otkrivaju putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u ranijim kliničkim stadijima bolesti (I. i II.).
3. Najčešći kirurški pristup u novootkrivenih bolesnika s karcinomom pluća jesu VATS lobarne ili sublobarne resekcije.
4. Većina novootkrivenih i kirurški liječenih bolesnika zahtijeva neki vid onkološkog liječenja.

## **7. LITERATURA**



1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L i sur. [Internet] Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [pristupljeno 15. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Bilten br. 45. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022;4.
3. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020.-2024. Zagreb: Ministarstvo zdravstva, siječanj 2020.
4. Dečković-Vukres V, Ivičević Uhernik A, Mihel S. Istraživanje o uporabi duhana u odrasloj populaciji Republike Hrvatske. Hrvatski Časopis za javno zdravstvo [Internet]. 2016 [pristupljeno 01.07.2024.];12(45):19-19. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/298430>
5. Beketić-Orešković L, Beroš V. Kirurška onkologija toraksa. U: Stanec M, Vrdoljak D, Turić M, urednici. Kirurška onkologija. Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 79-85.
6. Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, Arnold M, Cai X, Hao Y, Zou H. Projections of lung cancer incidence by 2035 in 40 countries worldwide: population-based study. JMIR Public Health Surveill. 2023;9:43651.
7. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:809-18.
8. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2:327-43.
9. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G i sur. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:811-5.
10. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. Sci Rep. 2017;7:14300
11. Indeks ljudskog razvoja [Internet] Wikipedia: Indeks ljudskog razvoja; 2024 [citirano 25. lipnja 2024.]. Dostupno na: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Indeks\\_ljudskog\\_razvoja](https://hr.wikipedia.org/wiki/Indeks_ljudskog_razvoja)
12. Lebrecht MB, Crosbie EJ, Smith MJ, Woodward ER, Evans DG, Crosbie PAJ. Targeting lung cancer screening to individuals at greatest risk: the role of genetic factors. J Med Genet. 2021;58:217-26.
13. Saab S, Zalzale H, Rahal Z, Khalifeh Y, Sinjab A, Kadara H. Insights into lung cancer immune-based biology, prevention, and treatment. Front Immunol. 2020;11:159.

14. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:1563-79.
15. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA i sur. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17:362-87.
16. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Oncol.* 2018;155:356-9
17. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605-44.
18. Graham W. Warren i sur. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;33:359-64.
19. Frille A, Hardavella G, Lee R. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. *Breathe (Sheff).* 2020;16:190322.
20. Hong QY, Wu GM, Qian GS, Hu CP, Zhou JY, Chen LA, i sur.; Lung cancer group of chinese thoracic society; Chinese Alliance Against Lung Cancer. Prevention and management of lung cancer in China. *Cancer.* 2015;121:3080-8.
21. Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med Sci.* 2015;11:1033-43.
22. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC i sur. Overdiagnosis in lowdose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2014;174:269– 74.
23. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA i sur. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med.* 2020;382:503-13.
24. I-ELCAP [Internet] The International Early Lung and Cardiac Action Program [pristupljeno 2. srpnja 2024.] Dostupno na: [ielcap.org](http://ielcap.org)
25. International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-71.
26. Rampinelli C, Origgi D, Bellomi M. Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation. *Cancer Imaging.* 2013;12:548-56.

27. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA i sur. NCCN Guidelines® Insights: lung cancer screening. *Compr Canc Netw.* 2022;20:754-64.
28. Kaminetzky M, Milch HS, Shmukler A, Kessler A, Peng R, Mardakhaev E i sur. Effectiveness of Lung-RADS in reducing false-positive results in a diverse, underserved, urban lung Cancer Screening Cohort. *J Am Coll Radiol.* 2019;16:419-26.
29. Han D, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Volume versus diameter assessment of small pulmonary nodules in CT lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:52-61.
30. Veronesi G, Bellomi M, Scanagatta P, Preda L, Rampinelli C, Guarize J i sur. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:611-7.
31. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X i sur. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:1165-9.
32. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G i sur. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ.* 2017;356:347.
33. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician.* 2015;91:250-6.
34. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:809-18.
35. Hamanaka K, Miura K, Eguchi T, Shimizu K. Harnessing 3D-CT simulation and planning for enhanced precision surgery: A review of applications and advancements in lung cancer treatment. *Cancers.* 2023;15:5400.
36. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:8.
37. M. Samaržija, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Lovasić IB, Juretić A. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje raka pluća malih stanica. *Liječnički Vjesnik.* 2017;139:371–4
38. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L i sur. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:412-41.

39. Huang L, Kehlet H, Petersen RH. Reasons for staying in hospital after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *BJS Open*. 2022;6:50.
40. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;169:115891.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Napraviti pregled podataka o bolesnicima otkrivenim Nacionalnim programom za probir i rano otkrivanje raka pluća koji su dijagnosticirani i operirani u Kliničkom bolničkom centru Split.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni nalazi 22 bolesnika koji su dijagnosticirani putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u KBC-u Split u periodu od 2020. do 2024. godine. Operirani bolesnici su detaljno obrađeni korištenjem dostupne bolničke dokumentacije. Pritom su analizirani osnovni demografski podaci (dob i spol), vrijeme proteklo od dijagnoze do operacije, vremensko trajanje hospitalizacije, tip operativnog zahvata, histološki tip karcinoma te pušački staž bolesnika. Za provođenje ovog istraživanja pretraživan je Bolnički informacijski sustav KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2020. do 31. prosinca 2023.

**Rezultati:** Od ukupnog broja obrađenih bolesnika 15 je muškog spola (68%), dok je 7 ženskog spola (32%). Najviše ih je bolovalo od adenokarcinoma pluća (9 bolesnika – 41%), zatim od planocelularnog karcinoma (6 bolesnika – 27%), dok je sitnostanični karcinom potvrđen kod dva bolesnika (9%). U trenutku postavljanja dijagnoze najmlađi bolesnik imao je 51 godinu, najstariji 73 godine, a medijan i srednja vrijednost iznose 65 godina. Od postavljanja sumnje opisivanjem lezije na računalnoj tomografiji niske doze zračenja do operacije najkraće je prošlo 2 mjeseca, a prosječno vrijeme do operativnog zahvata iznosilo je 4 mjeseca. Najviše bolesnika otkriveno je probirom dok je bolest bila u ranijim stadijima, 11 bolesnika u prvom stadiju (50%), a njih petero u drugom stadiju (22%). Uz kirurško liječenje, 18 bolesnika zahtjevalo je neki oblik onkološkog liječenja. 16 bolesnika podvrgnuto je adjuvantnom kemoterapijskom liječenju (72%), a njih 18% nakon operacije bilo je bez potrebe za dodatnim modalitetima liječenja.

**Zaključci:** Većina bolesnika otkrivena putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u KBC-u Split su muškarci, a prosječna dob bolesnika je 65 godina. Najučestaliji karcinom operiran u KBC-u Split je adenokarcinom pluća, a zatim planocelularni karcinom. Kandidati za kirurško liječenje se otkrivaju putem Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka pluća u ranijim kliničkim stadijima bolesti (I. i II.). Najčešći kirurški pristup u novootkrivenih bolesnika s karcinomom pluća jesu video asistirane torakoskopske lobarne ili sublobarne resekcije. Većina novootkrivenih i kirurški liječenih bolesnika zahtijeva neki vid onkološkog liječenja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Results of implementation of the National program for screening and early diagnosis of lung cancer at University Hospital of Split.

**Research objective:** To review data of patients detected by the National Program for Screening and Early Detection of Lung Cancer who were diagnosed at University Hospital of Split and underwent surgery.

**Subjects and methods:** The research included the findings of 22 patients who were diagnosed through the National Program for Screening and Early Detection of Lung Cancer at University Hospital of Split in the period from 2020 to 2024. The operated patients were processed in detail using the available hospital documentation. Basic demographic data (age and gender), time elapsed from diagnosis to surgery, duration of hospitalization, type of surgery, histological type of cancer and smoking history of the patient were analyzed. Hospital Information System was searched in the period from January 1, 2020 to December 31, 2023.

**Results:** Of the total number of treated patients, 68% were male, while 32% were female. Most of them suffered from lung adenocarcinoma (41%), followed by squamous cell carcinoma (27%). At the time of diagnosis, the youngest patient was 51 years old, the oldest 73 years old, and the median and mean values are 65 years old. From raising suspicion by describing the lesion on low-dose computed tomography to surgery, the shortest time elapsed was 2 months, and the average time to surgery was 4 months. Most patients were detected by screening while the disease was in the earlier stages, 50% of patients in the first stage, and 22% of them in the second stage. In addition to surgical treatment, 18 patients required some form of oncological treatment. 16 patients underwent adjuvant chemotherapy treatment (72%), and 18% of them did not need additional treatment modalities after surgery.

**Conclusions:** The majority of patients detected through the National Program for Screening and Early Detection of Lung Cancer at University hospital of Split are men, and the average age of patients is 65 years. The most common operated type of cancer is lung adenocarcinoma, followed by squamous cell carcinoma. Candidates for surgical treatment are detected through the National Program for screening and early detection of lung cancer in the earlier clinical stages of the disease (I. and II.). The most common surgical approach in newly diagnosed patients with lung cancer is video-assisted thoracoscopic lobar or sublobar resection. The majority of newly diagnosed and surgically treated patients require some form of oncological treatment.