

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

**Patricija Šimunić**

**Vrijeme od pojave simptoma do patohistološke dijagnoze u bolesnika oboljelih od  
nesitnostaničnog karcinoma pluća**

Zagreb, 2023.

Ovaj rad izrađen je na Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lovorke Batelje-Vuletić, dr. med., spec. patologije i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2022./2023.

## KRATICE

ACTH – adenokortikotropni hormon

ADH – antidiuretiski hormon

RTG – rendgen

PA – posteroanteriorno

LL – laterolateralno

CT – kompjutorizirana tomografija

NSCLC – nesitnostanični karcinom pluća

SCLC – sitnostanični karcinom pluća

ESMO – Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*)

NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za borbu protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta

ALK – kinaza anaplastičnog limfoma

PD-L1 – ligand programirane smrti 1

BRAF – engl. *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*

RET – engl. *rearranged during transfection*

NTRK1-3 – engl. *neurotrophic receptor tyrosine kinase 1-3*

ROS1 – engl. *c-ros oncogene 1*

MET – engl. *mesenchymal epithelial transition factor receptor*

KRAS – engl. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

MR – magnetska rezonanca

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija

AJCC – Ametički odbor za rak (engl. *American Joint Committee for Cancer*)

TNM – veličina tumora (engl. *tumor* – T), zahvaćenost limfnih čvorova (engl. *nodes* – N), udaljene metastaze (engl. *metastases* – M)

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

TKI – inhibitor tirozin kinaze

PD-1 – protein programirane smrti 1

PHD – patohistološka dijagnoza

NOS – engl. *not otherwise specified*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Incidencija karcinoma pluća u Hrvatskoj i svijetu.....	1
1.2. Čimbenici rizika i klinička slika .....	1
1.3. Dijagnostička obrada bolesnika s radnom dijagnozom karcinoma pluća .....	2
1.4. Liječenje karcinoma pluća .....	3
1.5. Prognoza i programi probira .....	4
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA .....	4
3. ISPITANICI I METODE .....	5
4. REZULTATI .....	7
4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika .....	7
4.2. Vrijeme obrade za ispitanike iz skupine 1 .....	9
4.3. Vrijeme obrade za ispitanike iz skupine 2 .....	9
5. RASPRAVA .....	10
6. ZAKLJUČCI .....	12
ZAHVALE .....	13
POPIS LITERATURE .....	14
SAŽETAK .....	16
SUMMARY .....	17

## **1. UVOD**

### **1.1. Incidencija karcinoma pluća u Hrvatskoj i svijetu**

Maligne neoplazme drugi su najčešći uzrok smrti u Republici Hrvatskoj te predstavljaju velik javnozdravstveni te organizacijski i stručni izazov. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2020. godine bilo je 23 230 novo dijagnosticiranih zloćudnih bolesti. Iste je godine od malignih bolesti umrlo 13 138 osoba. Karcinom pluća je po učestalosti, te smrtnosti, unutar prva tri mjesta u zemljama Europske unije, uključujući i Hrvatsku. (1)

U Hrvatskoj, karcinom pluća drugi je po učestalosti i prvi po smrtnosti sa dobno standardiziranom stopama 47.2 na 100 000 stanovnika za incidenciju i 41.8 na 100 000 stanovnika za smrtnost. U muškaraca, 2020. je godine karcinom pluća drugi po učestalosti nakon karcinoma prostate. Dobno standardizirana stopa incidencije iznosi 69.0 na 100 000 stanovnika, oboljelih je 2019 što predstavlja 17% svih zloćudnih bolesti. U žena se karcinom pluća nalazi na trećem mjestu po učestalosti, nakon karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma. Dobno standardizirana stopa incidencije iznosi 29.9 na 100 000 stanovnika, oboljelih je 1065 što čini 9% svih zloćudnih bolesti. (1)

Karcinom pluća u svijetu je druga po učestalosti maligna neoplazma, s incidencijom 22.4 na 100 000 stanovnika, no prvi po smrtnosti s mortalitetom 18.0 na 100 000 stanovnika. U muškaraca po učestalosti je na prvom mjestu s incidencijom 31.5 na 100 000 stanovnika, dok je u žena na trećem mjestu, nakon karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma, s incidencijom 14.6 na 100 000 stanovnika. (2)

### **1.2. Čimbenici rizika i klinička slika**

Najvažniji čimbenik rizika za razvoj raka pluća jest aktivno pušenje cigareta, cigara ili lula. Cigareta sadrži više od 50 danas poznatih kancerogena kao što su nitrozamini, policiklički aromatski ugljikohidrati (benzpiren) te drugi organski (benzen) i anorganski spojevi (acetaldehid, arsen). (3) Osim što broj popušanih cigareta izravno korelira s vjerojatnošću razvoja raka pluća, pasivno pušenje također povećava rizik za razvoj, ali i smrt od raka pluća u pasivnih pušača u usporedbi s osobama koje nisu bile izložene duhanskom dimu. (3,4) Učestalost je veća u sredinama s većom onečišćenošću zraka i prisutnošću okolišnih inhalacijskih kancerogena – arsena, azbesta, radona i benzpirena. (5) Ulogu u razvoju raka pluća imaju i kronične i upalne bolesti kao što su kronični bronhitis, emfizem, astma, tuberkuloza i

pneumonija. (5) Uz okolišne, u obzir treba uzeti i genetske čimbenike. Pozitivna obiteljska anamneza također je važan čimbenik rizika. (3)

Početni simptomi karcinoma pluća jesu simptomi dišnog sustava, posljedica bronhalne invazije i iritacije te opstrukcije bronha – najčešće kašalj koji je u 75% bolesnika glavni simptom, hemoptiza koji je nešto rjeđi, ali najspecifičniji (javlja se u 57% bolesnika), zaduha, bol u prsištu te recidivirajuće ili perzistirajuće respiratorne infekcije. Uz to, javljaju se nespecifični simptomi poput slabosti, anoreksije i gubitka tjelesne mase.

U uznapredovalim fazama bolesti dominiraju simptomi koji su posljedica invazija torakalne stijenke, medijastinalnih struktura ili pak udaljenih hematogenih metastaza, najčešće u jetru, kosti, nadbubrežnu žlijezdu ili mozak. Tada se pacijent može prezentirati sindromom gornje šuplje vene, promuklošću, smetnjama gutanja, Hornerovim ili Pancoastovim sindromom. Uz navedeno, u otprilike 2% oboljelih od karcinoma pluća razvije se paraneoplastični sindrom – npr. ektopično lučenje ACTH, Eaton - Lambertov sindrom te sindrom neprimjerenog lučenja ADH. (3,6)

### **1.3. Dijagnostička obrada bolesnika s radnom dijagnozom karcinoma pluća**

Bolesnicima sa simptomima koji upućuju na mogućnost postojanja karcinoma pluća pristupa se uzimanjem detaljne anamneze koja mora obuhvatiti i pušački status, a ne smiju se zaboraviti ni komorbiditeti, uključujući prethodno dijagnosticirane neoplazme. Pri analizi fizikalnog statusa, osim statusa torakalne stijenke, pažnju treba obratiti i na sijela moguće diseminacije bolesti. (3,7) Ako se na temelju navedenog postavi sumnja na karcinom pluća, inicijalna je pretraga RTG pluća u PA i LL projekciji. Nalaz RTG-a pluća može prikazati zasjenjenje, pleuralni izljev, atelektazu ili pak promjene u medijastinumu koje bi upućivale na limfadenopatiju. Uredan RTG nalaz ne isključuje dijagnozu, već je u tom slučaju potrebno učiti CT toraksa. (3)

Patohistološka dijagnoza postavlja se analizom tkivnog uzorka, što je „zlatni“ standard u postavljanju dijagnoze karcinoma pluća. U nemogućnosti dobivanja tkivnog uzorka, zbog lošeg fizikalnog statusa pacijenta, uzrokovanog bilo dobi, bilo drugim komorbiditetima ili uznapredovanom malignom bolešću, patološka dijagnoza postavlja se analizom citološkog uzorka. Tkivni uzorci dobivaju se bronhoskopijom ili transtorakalnom biopsijom pod kontrolom CT-a, a citološki uzorci – ispirak, otisak te bronhoalveolarna lavaža – iskašljajem ili bronhoskopski.

Prema veličini tumorskih stanica, karcinomi pluća dijele se u dvije velike skupine – karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji čini 75-80% svih karcinoma pluća i karcinom pluća malih stanica (SCLC) koji se dijagnosticira u 15-20% bolesnika s karcinomom pluća. Najzastupljeniji histološki tipovi NSCLC-a jesu adenokarcinom i planocelularni karcinom. (3,7,8)

Nesitnostanični karcinomi pluća zahtijevaju daljnje molekularno profiliranje, odnosno analizu prediktivnih biomarkera kako bi se pacijentima omogućila optimalna terapija, uključujući ciljanu terapiju te imunoterapiju. I adenokarcinomi i planocelularni karcinomu, prema aktualnim ESMO i NCCN smjernicama zahtijevaju analizu PD-L1 statusa, a adenokarcinomi i mutacije u genu EGFR te translokacije u genu ALK, a indicirano je obradu proširiti i na mutacije BRAF, RET, NTRK 1-3, ROS 1, MET te KRAS. (7,8)

Za procjenu stadija bolesti učini se CT toraksa i gornjeg abdomena s kontrastom. Pri sumnji na moždane presadnice indicirano je učiniti CT ili MR mozga, a za koštane metastaze scintigrafiju skeleta ili PET-CT. Stadij bolesti određuje se prema 8. izdanju TNM- klasifikacije za rak pluća koju je objavio AJCC. (3,7)

#### **1.4. Liječenje karcinoma pluća**

Optimalan način liječenja ovisi o histološkom tipu karcinoma, molekularnom profilu tumora, PD-L1 statusu tumora, stadiju bolesti te bolesnikovom općem stanju. Dostupni su konvencionalni modaliteti liječenja kao što su kirurška terapija, kemoterapija, radioterapija te svakako potporno – simptomatska terapija. (3,9)

U bolesnika zadovoljavajućeg općeg stanja i kardiorespiratornog statusa sa I. ili II. stadijem NSCLC-a indiciran je kirurški zahvat (pneumektomija, lobektomija, segmentektomija). U slučaju pozitivnih medijastinalnih limfnih čvorova (N1 ili N2) indicirano je primijeniti neoadjuvantnu kemo(radio)terapiju. U inoperabilnih tumora stadija bolesti IIIB i IV indicirana je radikalna radioterapija ili konkomitantna kemoradioterapija. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se bolesnicima sa stadijem IB ili većim, dok se adjuvantna radioterapija ordinira u slučajevima pozitivnog resekcijskog ruba ili zahvaćenih medijastinalnih limfnim čvorovima. Najveći izazov u odabiru optimalnog plana liječenja su pacijenti u IIIA stadiju. (3,9)

U slučajevima pozitivnih „driver“ mutacija primjenjuju se:

- kod prisutne mutacija EGFR gena (egzon 18-21) – TKI EGFR-a (erlotinib, gefitinib, krizotinib) i cetuksimab (monoklonoalno protutijelo protiv EGFR)
- kod prisutne mutacije ALK i ROS 1 gena – ALK inhibitori I – III generacije.



Vrlo se učinkovito pokazala i imunoterapija inhibitorima kontrolne točke: anti PD-1 protutijelima (nivolumab, pembrolizumab) te anti PD-L1 protutijelima (atezolizumab). (3,9)

### **1.5. Prognoza i programi probira**

Najvažniji su prognostički čimbenici stadij bolesti, bolesnikovo opće stanje i gubitak tjelesne mase. Samo 7-20% bolesnika preživi 5 godina, a glavni je razlog za to uznapredovala bolest u trenutku dijagnoze. Čak 50-60% bolesnika s NSCLC-om dijagnosticira se u IV. stadiju bolesti, a 70% bolesnika s SCLC-om u stadiju diseminirane bolesti. (3)

Zbog vrlo loše prognoze i visoke smrtnosti, javlja se potreba za programom probira kojim bi se bolest otkrila u ranijim stadijima. Nekoliko velikih studija provedenih u SAD-u pokazalo je da probir visokorizične skupine LDCT-om pridonosi dijagnozi u ranijim stadijima te značajno smanjuje smrtnost. U grupi ispitanika koji su bili podloženi programu probira, čak je u 58.6% bolesnika karcinom pluća bio dijagnosticiran u I. stadiju, a tek u 9.4% u IV. stadiju. U kontrolnoj je grupi tek 14.2% bolesnika bilo dijagnosticirano u stadiju I., dok je gotovo polovica bila dijagnosticirana u stadiju IV. U desetogodišnjem praćenju, od raka pluća umrlo je 18.4% ispitanika iz skupine koja je bila podložena probiru u odnosu na 24.4% ispitanika iz kontrolne grupe. (10,11)

Po sličnom je principu i u Hrvatskoj 2020. godine počeo djelovati Nacionalni program za rano otkrivanje karcinoma pluća. Probir se provodi LDCT-om, a probiru je podložena ciljana visokorizična skupina. Visokorizična skupina obuhvaća osobe starosti 50-75 godina koje su aktivni pušači ili su prestali pušiti prije manje od 15 godina, a imaju minimalno 30 godina pušačkog staža (eng. *pack years*). (11)

## **2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA**

Opći je cilj ovog rada ispitati razlikuje li se vremenski period dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na karcinom pluća ovisno o spolu, prisustvu ili odsustvu simptoma te ovisno o tome radi li se o pacijentima obrađivanima prije COVID-19 epidemije i zagrebačkog potresa ili nakon ovih događaja.

Specifični su ciljevi ovog rada:

- Ispitati razlikuje li se vrijeme od pojave simptoma karakterističnih za karcinom pluća do prvog pregleda pulmologa u muškaraca i žena
- Utvrditi postoji li razlika u vremenu od prvog pregleda pulmologa do biopsije s ciljem postavljanja patohistološke dijagnoze u simptomatskih muškaraca i žena
- Usporediti vremena od prvog pregleda pulmologa do radiološke dijagnostike te od radiološke dijagnostike do termina biopsije u simptomatskih muškaraca i žena
- Utvrditi postoji li razlika u vremenskom periodu od trenutka „slučajnog“ radiološkog nalaza, s mišljenjem radiologa da se radi o malignoj neoplazmi pluća, do termina biopsije suspektne lezije između asimptomatskih muškaraca i žena
- Ispitati razlikuje li se prosječno vrijeme do biopsije, odnosno konačne dijagnoze, u simptomatskih i asimptomatskih bolesnika neovisno o spolu
- Uočiti postoji li razlika u navedenim parametrima ovisno o godini dijagnostičke obrade: tijekom 2018. godine, posljednje godine prije COVID-19 epidemije i prije zagrebačkog potresa te tijekom 2022 godine, nakon zagrebačkog potresa kada dolazi do jenjavanja epidemije

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

U istraživanje je uključeno 566 ispitanika kod kojih je tijekom 2018. i 2022. godine ciljanom biopsijom suspektne tumorske tvorbe i patohistološkom analizom u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb dijagnosticiran nesitnostanični karcinom pluća.

Ispitanici čiji su uzorci poslani na patohistološku analizu iz drugih ustanova u kojima su pregledani i obrađivani isključeni su iz daljnje analize zbog nedostupnosti podataka o varijablama analiziranim za potrebe ovog istraživanja.

Preostalih 426 ispitanika podijeljeno je inicijalno u 2 skupine. Skupinu 1 čini 207 ispitanika kod kojih je biopsija i patološka dijagnostika učinjena u periodu od 1.1.2018. do 31.12.2018, to jest tijekom zadnje pred-epidemijske godine, u skupinu 2 uključeno je 219 ispitanika kod kojih je dijagnostika učinjena u periodu od 1.1.2022. do 31.12.2022., to jest pri jenjavanju COVID-19 epidemije i nakon zagrebačkih potresa, a tijekom koje su se ponovo pokretale

elektivne procedure u punom opsegu. U skupinama 1 i 2 pacijenti su odabrani nasumičnim odabirom.

Unutar svake skupine bolesnici su podijeljeni u asimptomatske i simptomatske. Kao asimptomatski bolesnici definirani su oni kod kojih je sumnja na neoplazmu pluća postavljena slučajno tijekom radiološke dijagnostike nekog drugog stanja i/ili bolesti, dok su simptomatskim bolesnicima smatrani oni koji su obradu započeli zbog specifičnog simptoma zahvaćanja dišnog sustava poput hemoptiza/hemoptoa, protražiranog kašlja, dispneje, intolerancije napora.

Podaci o ispitanicima unutar svake skupine prikazani su uz analizu demografskih (dob i spol) i kliničkih (patohistološki tip tumora) obilježja. Za asimptomatske bolesnike mjereno je vrijeme od radiološkog otkrivanja suspektne neoplazme ( $T_O$ ) do postupka biopsije ( $T_B$ ), dok je kod simptomatskih bolesnika uz navedeno dodatno mjereno i vrijeme od pojave simptoma ( $T_S$ ) do prvog pregleda pulmologa ( $T_L$ ), vrijeme od prvog pregleda pulmologa ( $T_L$ ) do radiološke obrade suspektne neoplazme ( $T_O$ ) te vrijeme od prvog pregleda pulmologa ( $T_L$ ) do postupka biopsije ( $T_B$ ) koje odgovara ukupnom vremenu dijagnostičke obrade s ciljem postavljanja patohistološke dijagnoze.

U daljnjem tijeku analizirana je razlika u vremenu potrebnom za postavljanje dijagnoze, koje u asimptomatskih bolesnika odgovara vremenu od radiološke dijagnoze suspektne maligne neoplazme pluća do postupka biopsije ( $T_O - T_B$ ), a u simptomatskih vremenu od prvog pregleda pulmologa ( $T_L$ ) do postupka biopsije ( $T_B$ ), između muškaraca i žena unutar svake od 4 velike skupine. U skupini simptomatskih bolesnika dodatno je analizirana razlika u vremenu od pojave simptoma do prvog pregleda pulmologa ( $T_S - T_L$ ) te posebno razlike u vremenima od prvog pregleda pulmologa do radiološke obrade ( $T_L - T_O$ ) i od radiološke obrade ( $T_O$ ) do postupka biopsije ( $T_B$ ) između muškaraca i žena. Na kraju, učinjena je usporedba navedenih vremenskih intervala između bolesnika dijagnosticiranih tijekom 2018. i tijekom 2022. godine.

Svi podaci vremenskih intervala prikazani su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna pogreška. Vremenske razlike između pojedinih podgrupa analizirane su koristeći Welchov t-test za numeričke varijable nejednakih varijanci, dok su kategoričke varijable prikazane deskriptivno i grafički. Razina statističke značajnosti određena je na  $p = 0.05$ . Za statističku obradu podataka korišten je računalni program SPSS. (12)

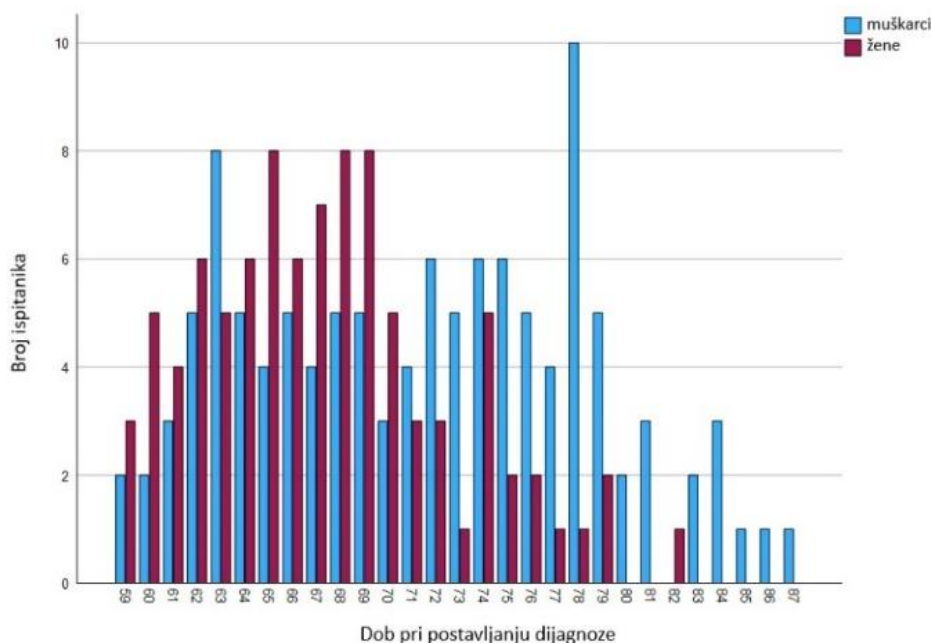
## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografska i klinička obilježja ispitanika

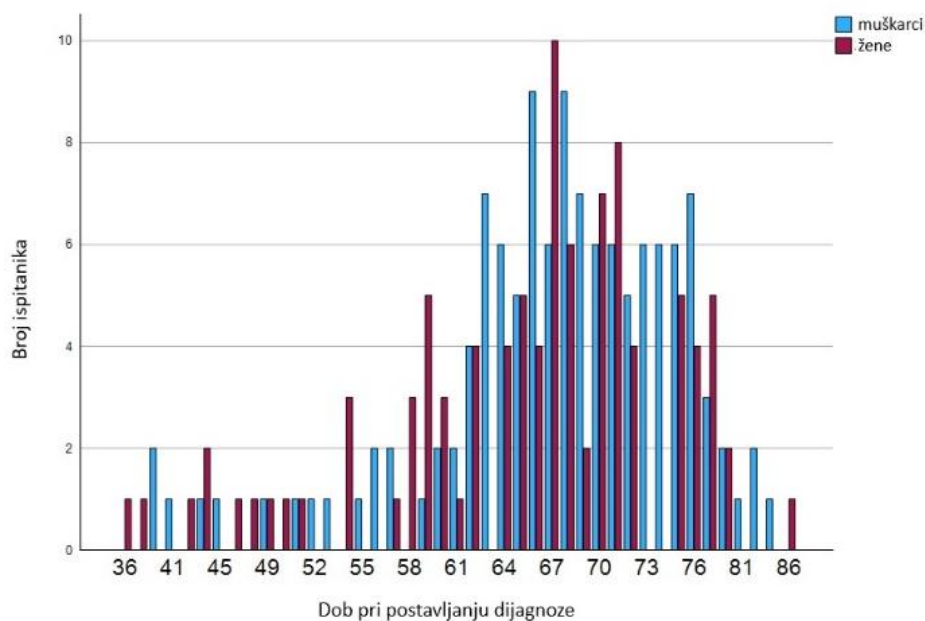
U istraživanje je uključeno ukupno 426 ispitanika. Godine 2018., dijagnosticirano je 207 ispitanika: 91 asimptomatskih, od čega 45 muškaraca i 46 žena, te 116 simptomatskih bolesnika, od čega 70 muškaraca i 46 žena.

U preostalih 219 ispitanika dijagnoza je postavljena 2022. godine: 103 je bilo asimptomatskih bolesnika, od čega 55 muškaraca i 48 žena, dok je simptomatskih bolesnika bilo 116, od čega 67 muškaraca i 49 žena.

Prosječna dob pri dijagnozi 2018. godine iznosila je 67.30 godina za žene (najmlađa 59, najstarija 82 godine) i 71.52 godine za muškarce (najmlađa 59, najstarija 87 godina.). Među ispitanicima iz 2022. godine prosječna je dob bila 65.34 godina za žene (najmlađa 36, najstarija 86) i 67.21 godina za muškarce (najmlađa 40, najstarija 83 godine). Na grafovima 1. i 2. prikazana je raspodjela naših ispitanika po dobi u trenutku dijagnoze.



**Graf 1.** Raspodjela ispitanika iz grupe 1 (2018. godina) po dobi u trenutku dijagnoze



**Graf 2.** Raspodjela ispitanika iz grupe 2 (2022. godina) po dobi u trenutku dijagnoze

Zastupljenost pojedinih tipova nesitnostaničnog karcinoma, prema nalazu patohistološke analize, prikazana je u Tablici 1. Uočeno je da u žena u obje grupe prevladava adenokarcinom koji čini oko 70% dijagnosticiranih karcinoma, dok se u muškaraca u gotovo podjednakoj mjeri javljanju adenokarcinom i karcinom pločaste diferencijacije. Kategorija „ostalo“ podrazumijeva slijedeće histološke tipove nesitnostaničnih karcinoma pluća: NSCLC – NOS, pleomorfni karcinom i mješovite tipove nesitnostaničnih karcinoma.

**Tablica 1.** Udio patohistoloških tipova nesitnostaničnog karcinoma pluća u obrađivanih ispitanika

PHD	2018. godina				2022. godina			
	muškarci		žene		muškarci		žene	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>adenokarcinom</b>	58	50.43	65	70.65	49	40.16	69	71.13
<b>planocelularni</b>	48	41.74	21	22.83	47	38.52	14	14.43
<b>ostalo</b>	9	7.83	6	6.52	26	21.31	14	14.43

## 4.2. Vrijeme obrade za ispitanike iz skupine 1

Skupinu 1 čine ispitanici u kojih je dijagnoza karcinoma pluća postavljena 2018. godine, a podijeljeni su ovisno o prisustvu ili odsustvu simptoma.

U asimptomatskih bolesnika u kojih je karcinom pluća bio slučajan nalaz prilikom radiološke obrade nekog drugog stanja, prosječno vrijeme od radiološke dijagnoze do postupka biopsije ( $T_O - T_B$ ), odnosno patohistološke dijagnoze, iznosilo je  $84.61 \pm 8.90$  dana za žene i  $89.13 \pm 10.39$  dana za muškarce ( $p = 0.741$ ).

U simptomatskih je bolesnika najprije analizirano vrijeme od pojave simptoma (hemoptize, dispneje, kašlja) do prvog pregleda pulmologa ( $T_S - T_L$ ) koje je za žene iznosilo  $47.41 \pm 11.63$  dana, a za muškarce  $39.54 \pm 6.83$  dana ( $p = 0.561$ ). Nadalje, promatrano je vrijeme trajanje ukupne dijagnostičke obrade, to jest vrijeme od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije ( $T_L - T_B$ ). Dobivene su vrijednosti  $119.15 \pm 14.53$  dana za žene te  $80.57 \pm 7.15$  za muškarce ( $p = 0.019$ ). Zatim je vrijeme obrade raščlanjeno na dvije vrijednosti te je svaka promatrana zasebno: vrijeme od prvog pregleda pulmologa do radiološke dijagnostike ( $T_L - T_O$ ) te vrijeme od radiološke dijagnostike do postupka biopsije ( $T_O - T_B$ ). Dobiveni su sljedeći rezultati:  $T_L - T_O$  iznosi  $33.85 \pm 7.55$  dana za žene i  $31.20 \pm 4.85$  dana za muškarce ( $p = 0.769$ ), dok  $T_O - T_B$  iznosi  $66.20 \pm 11.13$  dana za žene te  $41.51 \pm 4.85$  dana za muškarce ( $p = 0.046$ ).

Zaključno, statistički značajna razlika između muškaraca i žena postoji u simptomatskih bolesnika u vremenu ukupnog trajanja dijagnostičke obrade ( $T_L - T_B$ ) te u vremenu od radiološke dijagnostike do postupka biopsije ( $T_O - T_B$ ).

## 4.3. Vrijeme obrade za ispitanike iz skupine 2

Skupinu 2 čine ispitanici dijagnosticirani 2022. godine, a podijeljeni su na simptomatske i asimptomatske te su analizirane iste vrijednosti kao u ispitanika iz skupine 1.

U asimptomatskih bolesnika iz skupine 2 utvrđeno je vrijeme trajanja obrade ( $T_O - T_B$ )  $126.69 \pm 13.28$  dana za žene te  $99.87 \pm 12.21$  dana za muškarce ( $p = 0.140$ ).

Prosječno vrijeme od pojave simptoma do prvog pregleda pulmologa ( $T_S - T_L$ ) te je godine iznosilo  $30.80 \pm 6.24$  dana za žene i  $28.06 \pm 4.64$  dana za muškarce ( $p = 0.726$ ). Vrijeme obrade simptomatskih bolesnika sa sumnjom na karcinom pluća, od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije ( $T_L - T_B$ ) bilo je  $148.50 \pm 28.94$  dana za žene te  $86.47 \pm 11.09$  dana za muškarce ( $p = 0.050$ ). Razmatrajući dijelove obrade zasebno, uočeno je sljedeće:  $T_L - T_O$  iznosi

54.43 ± 9.45 dana za žene i 39.16 ± 8.22 dana za muškarce ( $p = 0.226$ ), dok  $T_O - T_B$  iznosi 98.88 ± 26.99 dana za žene te 47.34 ± 7.02 za muškarce ( $p = 0.070$ ).

Zaključno, prisutna je statistički značajna razlika u ukupnom trajanju dijagnostičke obrade ( $T_L - T_B$ ) u simptomatskih muškaraca i žena.

## 5. RASPRAVA

Vremenske varijable analizirane u ovom radu vrlo su bitne jer nam puno govore o doživljavanju simptoma od strane pacijenata te o dinamici u hrvatskom zdravstvenom sustavu. Prije svega, o funkcioniranju primarne zdravstvene zaštite i upućivanju pacijenata na specijalistički pregled, u ovom slučaju pregled pulmologa. Nadalje, ovi nam rezultati daju uvid i u dinamiku dijagnostičke obrade u tercijarnom centru kao što je KBC Zagreb – vremenu potrebnu od pregleda pulmologa do radiološke obrade te konačno, i do postupka biopsije.

Ograničenje jest ovog rada da raspolažemo podacima samo petine pacijenata obrađivanih u KBC-u Zagreb s radnom dijagnozom karcinoma pluća. Naime, obrađeni su podaci 207 pacijenata iz 2018. godine te 219 pacijenata iz 2022. godine, a godišnje se u KBC-u Zagreb dijagnosticira oko tisuću pacijenata s nesitnostaničnim karcinoma pluća.

Prema analiziranim podacima, u 2018. je godini, od pojave simptoma do prvog pregleda pulmologa pacijentima muškog spola prosječno proteklo 39 dana, a pacijenticama 47 dana, dok je u 2022. godini pacijentima proteklo 28 dana, a pacijenticama 30 dana.

Razlika između spolova za ovu vremensku varijablu u 2018. godini postoji, ali ona nije statistički značajna, a u 2022. godini razlika prosječnih vremena svedena je na svega dva dana. Može se uočiti i trend skraćivanja vremenskog intervala između javljanja simptoma te prvog pregleda pulmologa, što govori u prilog prepoznavanja simptoma od strane pacijenata, njihovo ranije obraćanje svom liječniku obiteljske medicine kao i kraće vrijeme potrebno do prvog specijalističkog pregleda.

U 2018. godini u KBC-u Zagreb simptomatskim je pacijentima bilo potrebno prosječno 33 dana do radiološke dijagnostike, a pacijenticama prosječno 31 dan., dok se taj vremenski interval u 2022. godini produžio – za pacijente je iznosio prosječno 39 dana, a za pacijentice 54 dana. Vrijeme potrebno od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije u pacijenata je tijekom 2018. godine u KBC-u Zagreb iznosilo 80 dana, a u pacijentica 119 dana, što je statistički

značajna razlika ( $p = 0.019$ ). Statistički je značajna razlika uočena i u vremenskom intervalu od radiološke obrade do postupka biopsije između pacijenata i pacijentica ( $p = 0.046$ ).

Tijekom 2022. godine u KBC-u Zagreb simptomatskim pacijentima je od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije bilo potrebno prosječno 86 dana, a pacijenticama 148 dana, što je također statistički značajna razlika ( $p = 0.050$ ).

Uočljivo je povećanje vremenskih intervala dijagnostičke obrade pacijenata oba spola, od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije, što se može povezati i objasniti smanjenim prostornim kapacitetima bolnica nakon zagrebačkih potresa. Taj negativan faktor povećao je potreban vremenski interval za postavljanje patološke dijagnoze nesitnostaničnog karcinoma pluća usprkos aktivnom praćenju svih trendova u dijagnostici ovih neoplazmi uključujući i nove postupnike uzorkovanja tkivnih uzoraka, npr. preskakanje tradicionalno uvriježene bronhoskopije kao neizbježne u periferno smještenih tumora, kod kojih se ni ne očekuje pozitivan nalaz tumorskog tkiva u uzetom tkivnom uzorku bronhoskopijom. U 2022. godini za periferne tumore pluća opće prihvaćena je transtorakalna biopsija, kako bi se smanjio vremenski interval do dobivanja patohistološke dijagnoze. U Zavodu za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb, nakon postupka biopsije, patohistološka dijagnoza, uključujući i analizu prediktivnih biomarkera, daje se unutar 10 radnih dana sukladno ESMO smjernicama.

Kod asimptomatskih pacijenata, od postavljanja radne dijagnoze karcinoma pluća dobivene nakon radiološke obrade zbog neke druge indikacije do postupka biopsije 2018. godine za muškarce je prosječno proteklo 89 dana, a za žene 84 dana, dok se 2022. godine taj vremenski interval značajno produžio i za žene iznosio prosječno 126 dana, a za muškarce 99 dana.

Dok je produženje vremena od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije relativno lako objasniti realnim okolnostima u kojima se trenutno živi i radi, objašnjenje razlike u navedenom vremenskom intervalu za žene i muškarce je zahtjevnije.

Svend Aage Madsen u svojoj studiji pokazuje da muškarci i žene, onkološki pacijenti Sveučilišne bolnice u Kopenhagenu, imaju različita iskustva u tretmanu od strane zdravstvenih djelatnika. Tako su žene najčešće navodile da su bile nezadovoljne vremenom čekanja na početak liječenja, dok muškarci to nisu naveli kao razlog nezadovoljstva. (13) Međutim, u toj studiji nisu navedeni konkretni podaci o vremenu potrebnom za postavljanja dijagnoze i početak liječenja te nije poznato je li nezadovoljstvo pacijentica utemeljeno ili je rezultat subjektivnog doživljaja. U studiji Rashmi K. Sharma i suradnika naglašava se koliko razlika komunikacije između pacijenata i pacijentica s liječnicima utječe na razliku u palijativnoj onkološkoj skrbi. (14) Diane Hoffman i Anta Tarzian sa Sveučilišta u Marylandu 2001. su



godine objavile članak „ The girl who cried Pain“ u kojem naglašavaju da su žene puno češće nego muškarci neadekvatno liječene, a Hoffman je 20 godina nakon objavljenog članka ponovila ispitivanje i rezultati se nisu razlikovali. (15,16)

I Stabellini je u svom radu došao do zaključka da pacijentice sa nesitnostaničnim karcinomom pluća imaju manju stopu imunoterapije u svom protokolu liječenja nego pacijenti s istim tipom karcinoma. (17)

Na temelju dostupne literature o spolnoj razlici pacijenata u procesu postavljanja dijagnoze i liječenja, možemo zaključiti da su spolne razlike u komunikaciji, prezentaciji vlastitih simptoma i stavu prema vlastitoj bolesti te razlike u pristupu dijagnostičkom i terapijskom postupku, koji može biti aktivan ili pasivan, vjerojatni razlozi razlike u vremenu dijagnostičke obrade između muškaraca i žena s radnom dijagnozom karcinoma pluća.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Postoji statistički značajna razlika u vremenu od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije te u vremenu od radiološke obrade do postupka biopsije tijekom 2018. godine između pacijenata i pacijentica
2. Postoji statistički značajna razlika u vremenu od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije tijekom 2022. godine između pacijenata i pacijentica
3. Vremenski intervali ukupne dijagnostičke obrade (od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije), kao i obje sastavnice te obrade (od prvog pregleda pulmologa do radiološke obrade te od radiološke obrade do postupka biopsije) duži su 2022. godine, odnosno nakon zagrebačkih potresa, u odnosu na 2018. godinu, posljednju pred-epidemijsku godinu i prije zagrebačkih potresa
4. Dobiveni su rezultati baza za proširenje istog istraživanja, obradom podataka svih pacijenata s radnom dijagnozom karcinoma pluća obrađivanih tijekom 2018. i 2022. godine u KBC-u Zagrebu, usporedbom korelacije analiziranih vremenskih intervala i stadija bolesti

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc Lovorki Batelji-Vuletić, na trudu i vremenu uloženom u ovo istraživanje.

Zahvalna sam svima na Zavodu, za strpljivost i ugodnu atmosferu tijekom prikupljanja podataka.

Posebnu zahvalu dugujem i Marku, za podršku tijekom cijelog procesa i pomoć sa statističkom obradom podataka.

## POPIS LITERATURE

1. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L, et al. Osoblje Registra za rak Hrvatske i suradnici u izradi biltena: Croatian National Cancer Registry staff and technical associates [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Vol. 144, International Journal of Cancer. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 1941–53.
3. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3., obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
4. Abdel-Rahman O. Incidence and Mortality of Lung Cancer Among Never Smokers in Relationship to Secondhand Smoking: Findings From the PLCO Trial. Clin Lung Cancer. 2020 Sep;21(5):415-420
5. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. Curr Probl Cancer. 2017 Sep-Oct;41(5):328-339.
6. Agabegi S, Agabegi E. Step-up to medicine. 4. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
7. Plavetić ND, Silovski T, VuCRO AT, Pavlović M, Vazdar L, Herceg D, et al. Guidelines for usage of diagnostic procedures prior to initiation of antineoplastic treatment - Croatian society for medical oncology clinical recommendations part II. Breast cancer, gynaecological malignancies (ovarial cancer, uterine cancer, cervical cancer), lung cancer, malignant melanoma, sarkomas, central nervous system tumors, head and neck cancer. Lijec Vjesn. 2018;140(3–4):92–105.
8. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. Vol. 17, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.; 2022. p. 362–87.
9. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OUI, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. Vol. 1856, Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer. Elsevier B.V.; 2015. p. 189–210.

10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
11. Ministarstvo zdravstva. Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća 2020. – 2024. Zagreb: Ministarstvo zdravstva; 2020.
12. IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp
13. Madsen SA. Men as patients: understanding and communicating with men. *Trends in Urology & Men's Health*. 2015 Mar;6(3):22–6.
14. Sharma RK, Prigerson HG, Penedo FJ, Maciejewski PK. Male-female patient differences in the association between end-of-life discussions and receipt of intensive care near death. *Cancer*. 2015 Aug 1;121(16):2814–20.
15. Hoffmann DE, Tarzian AJ. The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *J Law Med Ethics*. 2001 Spring;29(1):13-27.
16. Hoffmann DE, Fillingim RB, Veasley C. The Woman Who Cried Pain: Do Sex-Based Disparities Still Exist in the Experience and Treatment of Pain? *J Law Med Ethics*. 2022;50(3):519-541.
17. Stabellini N, Bruno DS, Dmukauskas M, Barda AJ, Cao L, Shanahan J, et al. Sex Differences in Lung Cancer Treatment and Outcomes at a Large Hybrid Academic-Community Practice. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Apr 1;3(4).

## SAŽETAK

### Vrijeme od pojave simptoma do patohistološke dijagnoze u bolesnika oboljelih od nesitnostaničnog karcinoma pluća

Patricija Šimunić

Karcinom pluća velik je javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i svijetu. U Hrvatskoj, karcinom pluća drugi je po učestalosti i prvi po smrtnosti sa dobno standardiziranom stopama 47.2 na 100 000 stanovnika za incidenciju i 41.8 na 100 000 stanovnika za smrtnost.

Cilj je ovog istraživanja bio ispitati razlikuje li se vremenski period do dijagnoze pacijenata s radnom dijagnozom karcinoma pluća ovisno o spolu, prisustvu ili odsustvu simptoma te s obzirom na godinu dijagnoze i promijenjene uvjete rada u zagrebačkim bolnicama. Ukupno 426 ispitanika podijeljeno je u dvije skupine ovisno o godini dijagnoze (2018. i 2022. godina), a unutar skupine na simptomatske i asimptomatske. U asimptomatskih je bolesnika promatrano vrijeme od slučajnog nalaza suspektne neoplazme pluća radiološkom obradom drugog stanja/bolesti do postupka biopsije s ciljem patohistološke dijagnoze. U simptomatskih je bolesnika promatrano vrijeme od pojave simptoma do prvog pregleda pulmologa te vrijeme ukupne dijagnostičke obrade od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije.

Uočena je statistički značajna razlika u ukupnom vremenu dijagnostičke obrade simptomatskih žena i muškaraca 2018. godine ( $p = 0.019$ ) te 2022. godine ( $p = 0.050$ ) pri čemu je vrijeme od prvog pregleda pulmologa do postupka biopsije u žena znatno duže nego u muškaraca. Također, svi su dijagnostički vremenski intervali duži u 2022. godini u odnosu na 2018. godinu što se objašnjava posljedicama epidemije COVID-19 te stanjem zagrebačkim bolnica nakon potresa. Nasuprot tome, u 2022. godini vremenski je interval od pojave simptoma do prvog pregleda pulmologa bio kraći nego 2018. godine što govori u prilog prepoznavanju simptoma od strane pacijenata, njihovom ranijem obraćanju svom liječniku obiteljske medicine, kao i kraćem vremenu potrebnom do prvog specijalističkog pregleda.

Ključne riječi: karcinom pluća, spolne razlike, biopsija

## **SUMMARY**

### **Time from onset of symptoms to pathohistological diagnosis in patients with non-small cell lung cancer**

**Patricija Šimunić**

Lung cancer is a major public health problem in Croatia and in the world. In Croatia, lung cancer is the second in frequency and the first in mortality with age-standardized rates of 47.2 per 100,000 for incidence and 41.8 per 100,000 for mortality.

This research aimed to examine whether the diagnostic period of patients with a working diagnosis of lung cancer differs depending on gender, the presence or absence of symptoms, and with regard to the year of diagnosis and changed working conditions in Zagreb hospitals. A total of 426 subjects were divided into two groups depending on the year of diagnosis (2018 and 2022), and within the group into symptomatic and asymptomatic. In asymptomatic patients, the time from the accidental finding of a suspected lung neoplasm by radiological treatment of another condition/disease to the biopsy procedure with the aim of pathohistological diagnosis was observed. In symptomatic patients, the time from the onset of symptoms to the first examination by a pulmonologist and the total diagnostic processing time from the first examination by a pulmonologist to the biopsy procedure were observed.

A statistically significant difference was observed between the duration of diagnostic processing of symptomatic women and men in 2018 ( $p = 0.019$ ) and in 2022 ( $p = 0.050$ ), whereby the time from the first examination by a pulmonologist to the biopsy procedure was significantly longer in women than in men. Additionally, all diagnostic time intervals were longer in 2022 compared to 2018, which could be explained by the consequences of the COVID-19 epidemic and the condition of the Zagreb hospital after the earthquake. In contrast, in 2022, the time interval from the appearance of symptoms to the first examination by a pulmonologist was shorter than in 2018, which speaks in favor of better patient symptom recognition, patients' earlier contact with their family medicine doctor, as well as shorter time required until the first specialist examination.

Key words: lung cancer, gender differences, biopsy