¹Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički centar Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²Klinika za ortopediju i traumatologiju, Klinički centar Banjaluka, Bosna i Hercegovina

UČESTALOST N1 I N2 METASTAZA U ZAVISNOSTI OD STEPENA DIFERENCIRANOSTI NEMIKROCELULARNOG PLUĆNOG KARCINOMA

N1 AND N2 METASTASES FREQUENCY DEPENDING ON THE DEGREE OF DIFFERENTIATION OF NON-MICROCELULAR LUNG CANCER

Kemal Grbić¹, Predrag Grubor², Emir Grbić¹

Sažetak

Najbitniji pojedinačni prognostički faktor oboljelih od NSCLC-a, jeste karcinomska invazija regionalnih limfnih čvorova, a koja zavisi od patomorfoloških osobina primarne bolesti. Čelijska i tkivna atipija maligno izmijenjenog tkiva daje dobre predispozicije rane limfne invazije i limfonodularnog metastaziranja.

Cilj rada: Standardna statistička analiza koja uključuje učestalost stepena diferenciranosti maligne promjene, metastaza u N1 i N2 nivo i statistička zavisnost navedenih varijabli.

Pacijenti i metode: Retrospektivna analiza obuhvata 331 pacijenta, koji je podvrgnut nekom od hiruških procedura nakon dijagnosticiranog NSCLC-a, te na osnovu definitivnih patohistoloških postresekcionih nalaza koji opisno sadržavaju navedene karakteristike.

Rezultati: Prosječna starost ukupnog broja pacijenata je bila 62.69 ± 7.47 godine. Zasupljenost u odnosu na spol je 4.7:1 u korist muškaraca. Postoji značajna statistička povezanost pojave oboljenja u odnosu na dob (χ^2 test = 493.65; $p < 0.05$), kao i značajna razlika starosne dobi u odnosu na spol ($p < 0.05$). Najčešća je učestalost G2 stadija bolesti sa udjelom od 58.00%, i postoji signifikantna statistička povezanost oboljevanja u odnosu na stepen diferenciranosti (χ^2 test = 248.13; $p < 0.05$). Invazija N1 nodusa je 44.61%, a N2 nivoa 4.53%. Postoji statistički signifikantna povezanost između N1 i N2 metastaza i stepena diferenciranosti tumora (χ^2 test = 24.74; $p = 0.00$ vs. χ^2 test = 16.37; $p = 0.01$).

Zaključak: Dominacija G2 stadija, i statistički značajna povezanost stepene diferenciranosti i regionalne limfonodularne invazije.

Ključne riječi: NSCLC, stepen diferenciranosti, N-metastaze.

Summary

The most significant individual prognostic factor for those suffering from NSCLC is cancer invasion of regional lymph nodes, which depends on pathomorphological characteristics of the primary disease. Cellular and histological atopy of the changed

tissue means good predispositions for an early lymph invasion and lymphonodular metastasizing.

The aim of the paper: a standard statistical analysis which includes frequency of the degree of malignant change differentiation, metastasizing in stages N1 and N2 and the statistical dependence of the mentioned variables.

Patients and methods: a retrospective analysis covered 331 patients who underwent a surgical procedure after they had been diagnosed with NSCLC and it was also based on the definite pathohistological postresectional results which included the above mentioned characteristics in a descriptive manner.

Results: the average age of the total number of patients was 62.69 ± 7.47 . Males were more numerous than females (4.7:1). There was a significant statistic correlation between the development of the disease and the age (χ^2 test = 493.65; $p < 0.05$), as well as a significant difference of age in relation to gender ($p < 0.05$). G2 stage of the disease was the most frequent, with participation of 58.00%, and there was a significant statistical correlation between developing the disease and the level of differentiation (χ^2 test = 248.13; $p < 0.05$). The invasion of the node N1 was 44.61% and of N2 4.53%. There was a statistically significant correlation between N1 and N2 metastases and the level of differentiation of cancer (χ^2 test = 24.74; $p = 0.00$ vs. χ^2 test = 16.37; $p = 0.01$).

Conclusion: the domination of G2 stage and statistically significant correlation between the levels of differentiation and regional lymphonodular invasion.

Key words: NSCLC, level of differentiation, N-metastases.

Uvod

Nemikrocelularni plućni karcinom (NSCLC) predstavlja epitelno maligno oboljenje plućnog porijekla, za koje se zbog anatomske lokalizacije koriste sinonimi plućni karcinom ili karcinom bronha (1). Prema svim dostupnim statističkim podacima incidenca morbiditeta i mortaliteta je u stalnom porastu, sa pomjeranjem granice starosti na mlađu životnu dob i sve češćim pojavljivanjem kod ženskog spola, naročito u nerazvijenijim zemljama (2). Prema najnovijim podacima Američkog udruženja za karcinome (The

American Cancer Society) zauzima oko 12% među malignim oboljenjima, dok je smrtnost od istog oko 29%. Stopa petogodišnjeg preživljavanja u SAD-u je 14%, dok je u Evropskoj Uniji 8% (2,3). Baza karakteristika epitelnih malignoma je rana limfovaskularna peritumoralna infiltracija i limfonodularna invazija regionalnih drenažnih limfatika, koji predstavljaju glavni pojedinačni prognostički faktor preživljavanja oboljelih, a koji se preoperativno detektuju CT skeniranjem grudnog koša, odnosno patohistološkim postresekcionim nalazima (4,5).

Pored Narkove modificirane numeričke mape, prema zadnjoj revidiranoj TNM klasifikaciji, koja vrijedi od januara 2010 godine, „N“-deskriptor je podijeljen u više grupa i glavni je parametar procjene mogućeg hiruškog tretmana i postresekcijskog preživljavanja oboljelih (6,7,8). N1 invazija predstavlja metastaze prisutne u ipsilateralnim peribronhalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfonodima, te intrapulmonalnim nodusima uključujući zahvaćenost direktnim širenjem primarnog tumora, dok N2 pozitivnost podrazumjeva metastaze prisutne u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subakarinalnim nodusima (7,8). Zbog nekontrolisane proliferacije, nedovoljnog sazrijevanja i ubrzane smrti, maligne ćelije plućnog karcinoma se od normalne razlikuje po morfološkim, biohemiskim, fiziološkim, imunološkim i citološkim karakteristikama, odnosno ćelija postaje atipična u odnosu na patološki neizmjenjenu (6,7). Kao posljedica ćelijske atipije, i tkivo koje one formiraju postaje atipično, i u njemu preovladava pleomorfizam ćelija, a koji se ogleda u sve većem prisustvu ćelija nižeg embrionalnog nivoa (4,5,6,9). Za razliku od normalnih, ćelije plućnog karcinoma gube svojstvo međusobnog organiziranja i odnosa prema membranama, pa stoga stvaraju nepravilne tkivne tvorevine. U odnosu na navedene fenotipske karakteristike, one se prema stepenu diferenciranosti nalaze u dijapazonu od onih koje su slične ishodišnim (dobro diferencirane), do onih kada nije moguće odrediti vrstu tkiva iz koje potiču (6,9,10).

Cilj rada

Uraditi statističku analizu oboljelih prema spolnoj i starosnoj strukturi. Evidentirati učestalost karcinoma pluća u zavisnosti od stepena diferenciranosti, zahvaćenost N1 i N2 nivoa limfnih čvorova, analizirati međusobnu korelaciju navedenih varijabli, te njihovu statističku značajnost. Navedena analiza će dati indirektno podatke procjene postresekcijskog preživljavanja u odnosu na lokalizaciju malignoma, a komparativno sa savremenim podacima iz navedene problematike.

Pacijenti i metode

Retrospektivnom metodom u analizu je uključen 331 pacijent koji je u periodu od januara 2010 do decembra 2012 podvrgnut jednom od resekcionih

zahvata na Klinici za torakalnu hirurgiju KCU u Sarajevu, zbog dijagnosticiranog NSCLC-a. Podaci su prikupljeni iz postojećih istorija bolesti i definitivnih patohistoloških nalaza koji u opisu sadržavaju stepen diferenciranosti i N1, odnosno N2 infiltraciju malignim ćelijama. Prema stepenu diferenciranosti, ćelije NSCLC-a su podjeljene od dobro diferenciranih (G1), srednje diferenciranih (G2), slabo diferenciranih (G3), pa do onih kada se stepen diferencijacije ne može utvrditi-anaplastične (GX). „N“-parametar je analiziran na osnovu važeće, revidirane, VII-e, TNM-klasifikacije iz januara 2010 godine. Rezultati su prikazani deskriptivno, numerički, tabelarno i grafički, sa legendama i tekstualnim objašnjenjem pojedinih dobijenih vrijednosti i varijabli. Podaci su obrađeni prikazom apsolutnih i procentualnih vrijednosti, izračunavanjem aritmetičkih sredina uz izračunavanje standardne devijacije. Neparametrijski podaci su obrađeni hi-kvadrat testom. Zadani nivo statističke značajnosti (α) je 0.05.

Rezultati

Analizom je obuhvaćen 331 pacijent koji je u periodu od januara 2010 godine do decembra 2012 godine podvrgnut jednom od resekcionih zahvata zbog dijagnosticiranog NSCLC-a. Od ukupnog broja operiranih pacijenata, 77.64% (257/331) su muškarci, a 22.34% (74/331) su žene, pri čemu je utvrđen odnos 4.47:1 u korist osoba muškog spola (257:74). Prosječna starost svih pacijenata je 62.69 ± 7.47 (od 21 do 84) godine. Prosječna starost osoba muškog spola je 63.52 ± 6.63 (od 42 do 84) godine, a ženskih 59.81 ± 9.32 (od 21 do 80) godine. Statistički postoji značajna razlika starosne dobi u odnosu na spol ($p=0.00$). U odnosu na starosnu dob najviše je oboljelih u dobnoj skupini 61-70 godina starosti (58.31%), a najmanje zastupljena je starosna grupa do 40, odnosno iznad 80 godina starosti (0.6%). Statistički postoji signifikantna veza oboljevanja u odnosu na dob (χ^2 test= 493.65; $p<0.05$).

Grafikon 1. prikazuju procentualnu zastupljenost stepena diferenciranosti nemikrocelularnog karcinoma pluća, kod pacijenata koji su obuhvaćeni ovom analizom.

Grafikon 1. Učestalost tumora prema stepenu diferenciranosti

Udio patohistološki dobro diferenciranih tumora je 9.37% (31/331), a srednje diferenciranih 58.00% (192/331). Slabo diferencirani se pojavljuju u 30.51% (101/331) slučajeva, a nediferencirani 2.12% (7/331). Postoji signifikantna statistička povezanost oboljevanja u odnosu na stepen diferenciranosti (χ^2 test= 248.13; $p < 0.05$).

Grafikon 2. slikovito procentualno i numerički prikazuje zahvaćenost metastazama N1 i N2 nivoa limfnih čvorova.

Grafikon 2. Zahvaćenost N1 i N2 nivoa metastazama primarnog oboljenja

Zahvaćenost N1 nivoa limfnih čvorova metastatskim depozitima kod karcinoma pluća je 44.61% (147/331), dok su isti negativni kod 55.39% (184/331) pacijenata. N2 nivo limfnih nodusa je pozitivan kod 4.53% (15/331) pacijenata oboljelih od karcinoma pluća, dok su isti negativni u 95.47% (316/331) slučajeva.

Na grafikonu 3. je prikazan učestalost N1 metastaza u odnosu na stepen diferenciranostu plućnog karcinoma.

Grafikon 3. Učestalost N1 metastaza u odnosu na diferenciranost tumora

Od ukupnog broja N1 pozitivnih limfnih čvorova (44.6%), najviše je srednje diferenciranih – 55.1% (81/147), zatim slabo diferenciranih – 40.9% (60/147), te dobro diferenciranih i anaplastičnih 2.0% (3/147). Postoji statistički signifikantna povezanost između učestalosti N1 metastaza i stepena diferenciranosti tumora. (χ^2 = 24.74; $p = 0.00$)

Na grafikonu 4. je prikazana učestalost N2 metastaza u odnosu na stepen diferenciranosti plućnog karcinoma.

Grafikon 4. Učestalost N2 metastaza u odnosu na diferenciranost tumora

Na N2 nivou imamo 4.5% metastaza primarnog oboljenja, od čega je najviše slabo diferenciranih – 73.3% (11/15), zatim srednje diferenciranih – 20.0% (3/15) i najmanje anaplastičnih – 6.7% (1/15). Dobro diferenciranih nodusa u N2 nivou nije bilo. Postoji statistički signifikantna povezanost između učestalosti N2 metastaza i stepena diferenciranosti tumora (χ^2 = 16.37; $p = 0.01$).

Diskusija

U našu analizu je uključen 331 pacijent koji je u periodu od januara 2010 godine do decembra 2012 godine hiruški tretiran na Klinici za grudnu hirurgiju KCU u Sarajevu zbog dijagnosticiranog nemikrocelularnog plućnog karcinoma. Zbog najveće učestalosti bolesti kod starije životne dobi gdje je prosječna starost 62.69 ± 7.47 godina, očekivati je lošije terapijske rezultate s obzirom na prisutni komorbiditet, prevashodno oštećenje kardiovaskularnog sistema, tražeći uzročnost u konzumaciji nikotina kao dokazanog etiološkog faktora obje bolesti (1,2,9). Naši podaci ne odgovaraju onima iz SAD-a, gdje se NSCLC detektuje iznad 70 godina starosti, što treba tražiti u dužoj životnoj dobi stanovništva, i smanjenoj konzumaciji nikotina shodno tamošnjim zakonskim propisima (2,3,9). U našoj analizi odnos oboljevanja prema spolu je 4.5:1 u korist muškaraca, i odgovara savremenim statistikama, dok je pojavljivanje bolesti sve češće kod žena i mlađih osoba, naročito u nerazvijenijim zemljama, gdje je upotreba duhana sve veća među navedenom populacijom (8). Postoji značajna statistička povezanost pojave oboljenja u odnosu na dob (χ^2 test= 493.65; $p < 0.05$), kao i značajna razlika starosne dobi u odnosu na spol ($p < 0.00$). Učestalost srednje diferenciranih tumora od 58.00% (192/331), govori o detekciji najvećeg broja oboljelih u relativno zadovoljavajućem stadiju i očekivanim boljim postresekcijim preživljavanjem (9,10). Najmanja zastupljenost anaplastičnih tumora u procentu od 2.12% (7/331), potvrđuje da bolest u

uznapredovaloj fazi bivi limitirana hiruškom resektabilnosti, te je stoga i najmanja zastupljenost navedenog stadija u našoj analizi, odnosno da detektovani malignom ovog stepena diferenciranostu kada se otkrije već ima lokalnu invaziju i udaljene metastaze, te se ne pristupa hiruškom liječenju. Znatno veća invazija N1 u odnosu na N2 nivo (44.61% vs. 4.53%) se podudara sa patofiziološkom mehanizmom razvoja bolesti gdje je uloga limatičkog sistema jako bitna u sprečavanju dalje propagaciji bolesti i metastazama u udaljenim organima (1,4,6,9,10). Veća mogućnost metastaziranja slabije diferenciranih tumora, se ogleda i u podatku iz naše analize, gdje se vidi veće metastaziranje u N2 nivou slabije diferenciranih karcinoma u procentu od 73.3%, dok je zahvaćenost nivoa N1 veća sa tumorima srednjeg stepena diferenciranosti (55.1%). Značajna statistička zavisnost stepena diferenciranosti sa metastazama u N1, ($\chi^2 = 24.74$; $p=0.00$), odnosno N2 nivo ($\chi^2 = 16.37$; $p=0.01$), takođe govori o velikoj metastatskoj potentnosti fenotipski izmjenjene maligne ćelije, a što odgovara oskudnoj dostupnoj literaturi iz navedene problematike (9,10).

Zaključak

U našoj analizi evidentno veća učestalost oboljevanja od NSCLC-a, kod osoba muškog spola, starije životne dobi, sa prevagom malignoma srednje diferenciranosti i znatno većim brojem metastaza u N1 nivou regionalnih limfnih nodusa. Takođe je vidna procentualno veća učestalost N1 invazije kod srednje diferenciranih, dok je kod N2 nivoa procentualno veći udio metastaza slabije diferenciranog karcinoma. Navadenom analizom dokazana statistička zavisnost stepena diferenciranosti i regionalne limfonodularne invazije.

Literatura

1. Shields TW. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: General Thoracic Surgery. Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 6(2): 455-480.
2. European mortality database - MDB, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2010; <http://data.euro.who.int/hfadbf>-pristupljeno feb.2013.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Dostupno na: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>. Pristupljeno: januar 2013.
4. Kopitović I, Kosjerina Z, Matijašević J. Metastaze različitih patohistoloških tipova karcinoma bronha u regionalnim i udaljenim limfnim žlijezdama. *Pneumon* 2002/2003; 40: 53-56.
5. Heerma van Voss MR, van der Groep P, Bart J, van der Wall E, van Diest. Lymphovascular invasion in BRCA related breast cancer compared to sporadic controls. *PJ. BMC Cancer*. 2010; 16(10): 145-147.
6. Grbić S, Gajanin R, Stojšić J, Zrnić B. Distribucija metastaza u regionalnim limfnim čvorovima prema histološkom tipu karcinoma. *Časopis udruženja pulmologa RS-2011*; 11(1): 257-279.
7. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. 2009; (1): 14-19.
8. Saeed Mirsadraee, Dilip Oswal, Yalda Alizadeh, Andrea Caulo, and Erwin JR van Beek. 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J radiol*. 2012 April; 28; 4(4): 128-134.
9. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 187-193.
10. Gurleyik G, Aker F, Aktekin A, Saglam A. Tumor characteristics influencing non – sentinel lymph node involvement in clinically node negative patients with breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011 Jun; 14(2): 124 –128.