Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Biserka Orehovec

# Procjena dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti biomarkera karcinoma pluća

Doktorski rad

Osijek, 2024.

Ocjena rada u tijeku

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Biserka Orehovec

# Procjena dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti biomarkera karcinoma pluća

*Doktorski rad predložen je Sveučilišnom vijeću za poslijediplomske studije u svrhu stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti na Doktorskom studiju Molekularne bioznanosti – modul biomedicina*

Ocjena rada u tijeku

Osijek, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Doktorski rad

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti
Znanstveno polje: Biologija, Temeljne medicinske znanosti

# Procjena dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti biomarkera karcinoma pluća

Biserka Orehovec

Doktorski rad je izrađen u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KB Dubrava

Mentori: prof. dr. sc. Suzana Kukulj

Kratki sažetak doktorske disertacije:
Karcinom pluća je maligna bolest koja se kod većine bolesnika otkrije u uznapredovaloj fazi bolesti (stadij IIIb/IV). Prognoza karcinoma pluća je prognostički loša stoga što samo 15 % oboljelih preživi duže od 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a uobičajene metode liječenja su: operacija, kemoterapija i zračenje što ne dovodi do izlječenja. Još uvijek nisu otkriveni dovoljno osjetljivi i specifični kao ni diferencijalni biomarkeri koji bi pomogli u ranoj dijagnozi bolesti ili bili dobri prediktori učinkovitosti terapije kao načina liječenja. Uslijed jako visoke smrtnosti, cilj mnogih znanstvenih i kliničkih istraživanja jest rano postavljenje dijagnoze kao preduvjeta efikasnog liječenja. Cilj ovoga istraživanja je procijeniti osjetljivost i specifičnost potencijalnih novih biomarkera karcinoma pluća kod različitih tipova karcinoma i usporediti ih s onima koji se danas koriste u laboratorijskoj dijagnostici. Usporediti vrijednosti koncentracije biomarkera i ostalih pokazatelja statusa oboljelih te predložiti algoritam njihove dijagnostičke vrijednosti koji bi mogao pomoći u razvoju preciznije dijagnostike različitih karcinoma pluća.

Broj stranica: 140
Broj slika: 6
Broj tablica: 81
Broj literaturnih navoda: 181
Jezik izvornika: hrvatski
Ključne riječi: biomarkeri, karcinom pluća

Datum javne obrane:
Povjerenstvo za javnu obranu:

Doktorski rad je pohranjen u:Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

Ocjena rada u tijeku

BASIC DOCUMENTATION CARD

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
University of Dubrovnik
Ruđer Bošković Institute
Doctoral Study of Molecular biosciences

PhD thesis

Scientific Area: Interdisciplinary Area of Science
Field: Biology and Basic Medical Sciences

# Evaluation of diagnostic sensitivity and specificity of biomarkers lung cancer

Biserka Orehovec

Thesis performed at: Dubrava University Hospital, Clinical Department for Laboratory Diagnostics

Supervisors: Suzana Kukulj, PhD, Professor

Short abstract:.
Lung cancer is a malignant disease detected at an advanced stage in most patients (stage IIIB/IV). Lung cancer has a poor prognosis, with a survival rate of only 15%. The treatment options (surgery, chemotherapy and radiation) are treatments which do not lead to the healing of the disease. Sufficiently sensitive and specific biomarkers, that would help diagnose the disease in its early stages or which would be good predictors of the effectiveness of a treatment option, have still not been developed. Due to the very high mortality rate of lung cancer, the focus of many scientific and clinical studies is on early diagnosis as a prerequisite for effective treatment.The aim of this research is to assess the sensitivity and specificity of potential new lung cancer biomarkers in different carcinoma types and to compare them to those which are currently used in laboratory diagnostics. Furthermore, the concentration values of biomarkers and other indicators of patient status will be compared, and a diagnostic algorithm will be proposed, all in an effort to assist the development of a more precise diagnosis of different types of lung carcinomas.

Number of pages: 140
Number of figures: 6
Number of tables: 81
Number of references: 181
Original in: Croatian
Key words: biomarkers, lung cancer

Date of the thesis defeneuron specifična anolaza:

Reviewers:

Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

Ocjena rada u tijeku

# ZAHVALA

Veliku, iskrenu zahvalnost iskazujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Suzani Kukulj na nesebičnom trudu, stručnosti i strpljenju tijekom izrade disertacije.

Neizmjerno hvala prof. dr. sc. Željku Romiću na idejnoj, logističkoj i stručnoj potpori te što je omogućio izradu praktičnog rada na Zavodu. Hvala mu što je vjerovao da su motivacija i rad bezvremenske kategorije.

Veliko hvala dr. sc. Ani Livun, mag.mol.biol. na stručnoj i prijateljskoj podršci u planiranju i izradi rada te konstruktivnim prijedlozima u ključnim trenucima.

Također se zahvaljujem doc. dr. sc. Marku Žaraku, Jeleni Stolić, spec. med. biokemije te Brankici Šimac, spec. med. biokemije na ukazanoj pomoći.

Puno hvala djelatnicima Odjela za molekularnu dijagnostiku, Katarini Glick, Senki Pejša i Jadranki Šćepović na pomoći u prikupljanju i obradi uzoraka.

Veliko hvala prijateljici dr. sc. Jadranki Bubić Špoljar koja je nesebično pomagala i bila velika moralna i tehnička pomoć na ovom zahtjevnom putu.

Hvala mr.sc. Marceli Živković, spec. med. biokemije, mojoj vjernoj pratiteljici na svim mojim putovanjima kroz obrazovanje i što je uvijek vjerovala u mene.

Veliko hvala dragim kolegama s doktorskog studija Dejanu, Marijani, Mireli, Harisu, Ines i Katarini bez kojih bi ovaj put bio još teži i manje zanimljiv.

Zahvaljujem i dragim prijateljima Marijeti, Ivanu Domagoju, Slavici i Jasminki koji su bili uz mene na ovom putu.

Ovaj rad posvećujem svojoj voljenoj obitelji, naročito mojim dragim roditeljima koji su me naučili da je rad jedini siguran životni put.

Ocjena rada u tijeku

POPIS KRATICA

AACC, Američko društvo za kliničku kemiju (engl. .*American Association of Clinical Chemistry*)

AIDS, sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ALK, kinaza anaplastičnog limfoma (engl..*Anaplastic Lymphoma Kinase*)

ALP, alkalna fosfataza

ALT, alanin aminotransferaza

AST, asparat aminotransferaza

BAL, bronhoalveolarni lavat

*BRCA2*, gen karcinoma dojke 2 ( engl. *Breast Cancer Gene* )

CEA, karcinoembrionalni antigen

CRP, C-reaktivni protein

CT, kompjuterizirana tomografija

CYFRA 21-1, tumorski biomarker citokeratin

CYP1A1, enzim citokrom P450 (engl. *Cytochromes P450*)

DNK, deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

EGFR, epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*)

ELISA, enzimom označena imunoapsorpcijska metoda (engl. *enzyme- linked immunosorbent assay*)

EUS, endoskopski ultrazvuk

*FHIT*, gen ( eng. *Fragile Histidine Triad Diadenosine Triphosphatase* )

GGT, gama glutamil transferaza

GLOBOCAN, platforma za globalnu statistiku raka (engl. *Global Cancer Observatory*)

HE4, humani epididimalni protein 4

HIF1, hipoksijom inducirani čimbenik (engl. *hypoxia Inducible factors*)

HZJZ, Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IARC, Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

ISS, međunarodni sustav za određivanje proširenosti bolesti (engl. *International Staging System*)

KKS, kompletna krvna slika

KOPB, kronična opstruktivna bolest pluća

LDH, laktat dehidrogenaza

MCH, prosječna količina hemoglobina

MCHC, prosječna koncentracija hemoglobina u krvi

MCV, prosječni volumen eritrocita

miRNA, glasnička ribonuklenska kiselina (eng.Messenger Ribonucleic Acid)

Ocjena rada u tijeku

MPV, prosječni volumen trombocita

MR, magnetska rezonancija

NACB, Nacionalna akademija za kliničku biokemiju (engl. *National Academy of Clinical Biochemisty)*

NNK, nikotin derivirani nitrozamin ketoni

NNN, nitrozonornikotin

NSCLC, karcinom pluća ne-malih stanica ( engl. *non small cell lung cancer*)

NEURON SPECIFIČNA ANOLAZA, neuron specifična enolaza

p53, tumorski protein p53 (engl. *Tumor protein p53*)

PAH, policiklični aromatični ugljikovodici ( engl. polycyclic aromatic hydrocabons)

PAR1, proteaza aktivirani receptori

PCR, lančana reakcija polimeraze ( engl. *Polymerase chain reaction*)

PET, pozitronska emisijska tomografija

ProGRP, Pro-gastrin oslobađajući peptid

RAS, tumorski stanični antigen

RDW, raspodjela eritocita po veličini (engl. *Red blood cell distribution width*)

ROC, obilježja primatelja-operatora ( engl. *receiver operating characteristic*)

RTG, rentgenska snimka

SABR, stereotaktična ablativna radioterapija (engl. *Stereotactic ablative radiotherapy*)

SAD, Sjedinjene Američke Države

SCLC, karcinom pluća malih stanica (engl. *Small cell lung cancer*)

SE, sedimentacija eritrocita

TNM, tumor, limfni čvor, metastaza (engl. *Tumor, Node, Metastasis*)

TSNC, specifični nitrozamini ( engl. *Tobacco-specific nitrosamines*)

TTR, transtiretin

TUS, transkutani ultrazvuk (engl. *transcutaneus ultrasound*)

UFC, sustav za raspodjelu krvi u analizatoru ( engl. Unified Fluiides Circuit)

WHO, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)

Ocjena rada u tijeku

# Sadržaj


1. **UVOD** ... 1
   1.1. Karcinom pluća ... 1
   1.2. Epidemiologija karcinoma pluća ... 2
   1.3. Etiologija karcinoma pluća ... 3
      1.3.1. Pušenje ... 4
      1.3.2. Radon ... 5
      1.3.3. Azbest ... 6
      1.3.4. Zagađenje zraka ... 6
      1.3.5. Genetska predispozicija ... 7
      1.3.6. Ostali čimbenici rizika ... 8
   1.4. Podjela karcinoma pluća ... 8
      1.4.1. Histološka podjela karcinoma pluća ... 8
      1.4.2. Karcinom pluća malih stanica ... 9
      1.4.3. Karcinom pluća velikih stanica ... 10
      1.4.4. Klinička podjela karcinoma pluća ... 10
      1.4.5. Stupanj proširenosti bolesti ... 11
      1.4.6. Određivanje općega stadija raširenosti bolesti ... 13
   1.5. Dijagnostika karcinoma pluća ... 14
   1.6. Liječenje karcinoma pluća ... 16
      1.6.1. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica ... 16
      1.6.2. Liječenje karcinoma pluća malih stanica ... 17
   1.7. Serumski biomarkeri tumorskog rasta ... 18
      1.7.1. Tumorski biomarkeri karcinoma pluća ... 18
      1.7.2. Tumorski biomarkeri za karcinom pluća malih stanica ... 19
      1.7.3. Tumorski biomarkeri za karcinom ne-malih stanica ... 20
      1.7.4. Biokemijski parametri za dijagnozu karcinoma pluća ... 22
      1.7.5. Hematološki parametri za dijagnozu pluća ... 24
      1.7.6. Molekularna dijagnostika karcinoma pluća ... 24
2. **CILJ ISTRAŽIVANJA** ... 27
   2.1. Cilj rada ... 27
   2.2. Hipoteza rada ... 27
3. MATERIJALI I METODE ... 28
   3.1. Ispitanici i uzorci ... 28
   3.2. Određivanje hematoloških parametara ... 30


Ocjena rada u tijeku

3.3. Određivanje biokemijskih parametara ... 31
3.4. Molekularne metode ... 34
3.4.1. Metoda RNA izolacije i reverzne transkripcije ... 34
3.4.2 Umnažanje cDNA i relativna kvantifikacija HIF1 α gena ... 34
3.4.3 Evaluacija RT-PCR podataka ... 35
3.4.4 Mikro RNA ... 36
3.5. Statistička obrada podataka ... 37
4. **REZULTATI** ... 38
4.1. Raspodjela ispitanika ... 38
4.2. Citokeratinski fragment 19 ... 41
4.3. Pro-gastrin relaksirajući peptid (proGRP) ... 45
4.3. Neuron specifična enolaza (NEURON SPECIFIČNA ANOLAZA) ... 52
4.4. C-reaktivni protein (CRP) ... 56
4.5. Humani epididimalni protein (HE4 ) ... 60
4.7. Proteaza aktivirani receptori (PAR1) ... 61
4.6. Hipoksijom inducirani faktor -1 alfa (HIF1 alpha) ... 63
4.7. Ukupni proteini ... 64
4.8. Prealbumini ... 67
4.11. Albumini ... 69
4.12. Leukociti ... 71
4.13. Prosječni volumen trombocita (MPV) ... 72
4.14. Omjer neutrofili/limfociti ( N/L) ... 74
4.15. Omjer trombociti/limfociti (T/L ) ... 76
4.16. Usporedba između bolesnika s dijagnozom karcinoma malih stanica i kontrolne skupine ... 79
4.17. Usporedba skupina s dijagnozom adenokarcinomi ne-malih stanica i kontrolne skupine ... 81
4.18. Usporedba skupina s dijagnozom Planocelularni ne-malih stanica i kontrolne skupine ... 83
4.19. mikro RNA (miRNA) ... 85
5. **RASPRAVA** ... 98
5.1. Upala kod karcinoma pluća ... 98
5.2. Albumini i prealbumini ... 100
5.3. Tumorski biomarkeri karcinoma pluća ... 102
5.4. Transkripcijski faktor HIF-1α (hypoxia-inducible factor-1) ... 104
5.5. MIKRO RNA ... 106
6. **ZAKLJUČCI** ... 113
LITERATURA ... 116
SAŽETAK ... 134

Ocjena rada u tijeku

SUMMARY ..... 136
ŽIVOTOPIS ..... 137

Ocjena rada u tijeku

# 1. UVOD

## 1.1. Karcinom pluća

Karcinom pluća je jedan od najčešćih karcinoma koji u cijelom svijetu predstavlja značajan zdravstveni problem. Vodeći je uzrok smrti kod muškaraca i žena. U Sjedinjenim Američkim Državama je među vodećim uzrocima smrtnih slučajeva (1). Po pojavnosti karcinoma pluća Hrvatska je na visokom devetom mjestu u Europi i 19. mjestu u svijetu (2). Unatoč znatnom poboljšanju liječenja posljednjih nekoliko desetljeća, smrtnost od karcinoma pluća je i dalje visoka. U posljednjih dvadeset godina povećana je jednogodišnja stopa preživljavanja s 34 % na 41 %, ali petogodišnja stopa preživljavanja za sve stadije zajedno je samo 15 %.

Prevencija i rano otkrivanje karcinoma pluća je teška u početnom stadiju bolesti, bolesnici općenito nemaju simptome bolesti koji bi ih potaknuli da zatraže liječničku pomoć i podvrgnu se pretragama (3) pa se najčešće karcinom pluća otkrije već u uznapredovanoj fazi bolesti. Simptomi i znakovi bolesti ovise o proširenosti karcinoma pluća, da li je u pitanju lokalizirani tumor, regionalno ili metastasko širenje. Paraneoplastički sindrom i opći simptomi mogu se javiti u bilo kojem stadiju bolesti. Najčešći simptomi su dugotrajni kašalj, iskašljavanje krvi, bol u prsnom košu, smetnje disanja, gubitak apetita, mršavljenje, glavobolja, itd. Pregled radiografijom prsnog koša, citološki pregled sputuma i bronhoskopija za sada pokazuju ograničenu učinkovitost.

Osjetljiviji su radiografski pregledi kao što je nisko dozna spiralna kompjuterizirana tomografija, ispitivanje molekularnih markera u biopsijskom materijalu ili sputumu. Proširena bolest zahtijeva multidisciplinarni pristup i evaluaciju bolesti od strane kirurga, onkologa i radiologa. Sve veće spoznaje o molekularnim promjenama karcinoma pluća, pomažu u kreiranju i odabiru novih terapija i nadi bolesnicima koji se liječe od te bolesti (4). Osim znanstvenika i liječnika u rješavanju problema karcinoma pluća, potrebna je bolja edukacija stanovništva o čimbenicima rizika i pojačana edukacija o prevencija bolesti.

Ocjena rada u tijeku

## 1.2. Epidemiologija karcinoma pluća

Karcinom pluća je najčešća maligna bolest kod ljudi s visokim postotkom smrtnosti. Po pojavnosti kod muškaraca je na prvom, a kod žena na trećem mjestu. Rizik obolijevanja je između tridesete i sedamdesetčetvrte godine života, a vrhunac incidencije je između pedesetpete i šezdesete godina života. Zabrinjavajući podaci svjetske zdravstvene statistike govore o približno 1,8 milijuna novooboljelih i 1,6 milijuna umrlih godišnje i time je karcinom pluća od rijetke bolesti početkom 20. stoljeća do danas postao globalni javno zdravstveni problem (5).

Dinamika učestalosti pojavnosti karcinoma pluća u Europi se promijenila u natrag pedeset godina. Početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća porast oboljelih muškaraca je zabilježen u Danskoj, Finskoj, Njemačkoj, Nizozemskoj, Švicarskoj te Velikoj Britaniji i trajao je do početka 1980. godine kada je počeo opadati dok je porast istih zabilježen u zemljama južne i istočne Europe. Prema epidemiološkim podacima Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) i platforme za globalnu statistiku raka GLOBOCAN 2012 (engl. *Global Cancer Observatory*), najviša stopa pojavnosti u Europi 2012. godine za muškarce je zabilježena u Mađarskoj, Srbiji i Makedoniji a kod žena u Danskoj i Nizozemskoj, dok su najniže stope zabilježene na Cipru i u Švedskoj (1). Prema podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), Hrvatska je 2012. bila na devetom mjestu u Europi po pojavnosti karcinoma pluća kada je zabilježeno 18 % novooboljelih muškaraca (2046) i 7 % novooboljelih žena (674) (6). Porast je nastavljen i 2015. kada je prema podacima hrvatskoga Registra za rak zabilježeno 2197 novooboljelih muškaraca (18 %) i 815 žena (8 %) što je porast od 1 % i po tome se naša zemlja ne razlikuje od ostalih zemalja u razvoju kod kojih se također bilježi porast incidencije popraćen s velikom stopom mortaliteta (7).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 1.1**. Broj oboljelih i od primarnoga karcinoma pluća u Republici Hrvatskoj*

| Godina | Muško | Žensko | Ukupno | Stopa na 100000 |
|---|---|---|---|---|
| 1979 | 1644 | 262 | 1906 | 41,4 |
| 1989 | 2149 | 383 | 2532 | 54,0 |
| 1998 | 2211 | 449 | 2660 | 55,6 |
| 2002 | 2334 | 574 | 2908 | 61,2 |
| 2015 | 2197 | 815 | 3012 | 71,7 |
| 2018 | 2122 | 899 | 3021 | 72,5 |
| 2020 | 2019 | 1065 | 3084 | 76,2 |

* Podaci preuzeti i prilagođeni iz; Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 1995-2005, Bilten br.35-45 Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (1999-2022)

**Tablica 1.2.** Broj umrlih od primarnoga karcinoma pluća u Republici Hrvatskoj*

| Godina | Muško | Žensko | Ukupno | Stopa na 100000 |
|---|---|---|---|---|
| 1979 | 1413 | 215 | 1628 | 35,4 |
| 1989 | 1848 | 347 | 2195 | 45,9 |
| 1998 | 2095 | 474 | 2569 | 53,7 |
| 2002 | 2102 | 495 | 2597 | 55,3 |
| 2015 | 2101 | 720 | 2821 | 44,3 |
| 2018 | 2097 | 782 | 2879 | 69,1 |
| 2020 | 1065 | 901 | 1966 | 69.6 |

*Podaci preuzeti i prilagođeni iz; Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 1995-2005, Bilten br.35-45 Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (1999-2022)

## 1.3. Etiologija karcinoma pluća

Etiologija karcinoma pluća kao i drugih malignih bolesti još uvijek nije u potpunosti jasna. Poznato je da čimbenici životne okoline utječu na pojavnost karcinoma pluća kao i individualne varijacije u osjetljivosti na respiratorne kancerogene, te je stoga razvoj bolesti uvjetovan posljedicama izloženosti etiološkim agensima i predispozicijama pojedinaca. Najbolji primjer te interakcije je sinergistički efekt pušenja i izloženost azbestu koji višestruko povećava rizik

Ocjena rada u tijeku

pojave bolesti u odnosu na osobe koje nisu izložene tim agensima. Od svih rizika za pojavnost karcinoma pluća, najznačajnija je povezanost između pušenja cigareta i pojave karcinoma pluća i bronha. Pušenjem cigareta, dimom u pluća dospijevaju brojni karcinogeni spojevi i promotori tumorskog rasta (8).

### 1.3.1. Pušenje

Pušenje cigareta je vodeći rizični čimbenik za obolijevanje i prijevremenu smrt. Pandemija pušenja predstavlja globalni javno zdravstveni problem. Prema međunarodnoj Agenciji za istraživanje karcinoma u cigaretnom dimu je oko 60 kancerogenih spojeva. Tu spadaju, osim nikotina, različiti duhanski, specifični nitrozamini (engl. *tobacco-specific nitrosamines*, TSNCc) kao što su nikotin derivirani nitrozamin ketoni (metilnitrozamin NNK) i N-nitrozonornikotin (nitrozonornikotin, NNN), policiklični aromatični ugljikovodici (engl. *polycyclic aromatic hydrocabons*, PAH) i drugi. Svi ovi kancerogeni spojevi, ulaskom u organizam metabolički se aktiviraju i eliminiraju detoksikacijskim putevima. Upravo ta narušena ravnoteža između metaboličke aktivacije i detoksikacije predstavlja veliki rizik za razvoj karcinoma pluća. Kancerogeni se vežu za deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) i to najčešće za gvanin ili adenin. Ukoliko kancerogeni zaobiđu popravne stanične mehanizme, dolazi do pogrešnog kodiranja i nastanka stalne (ili trajne) mutacije. Stanice s tako oštećenom DNK mogu biti uklonjene apoptozom, ali u slučaju stalnog javljanja mutacije može doći do aktivacije onkogena ili isključivanja tumor supresor gena (npr.*TP53, RASSFIA* i *FHIT*). Ponavljanjem tih mutacija dolazi do kromosomske aberacije i pojave stanica s narušenom normalnom kontrolom rasta koja dovodi do pojavnosti karcinoma pluća.

Osim spomenutih kancerogena, u duhanskom dimu se mogu naći i radioaktivni elementi (polonij 210), teški metali (nikal, arsen) i brojni aditivi (9, 10,11,12). Rizik za razvoj karcinoma pluća uvjetovan je o broju cigareta popušenih u jednom danu, dobi u kojoj je osoba počela pušiti i duljini trajanja pušenja. Rizik za razvoj karcinoma pluća izračunava se brojem popušenih cigareta s pomoću formule kojom se broj popušenih cigareta na dan množi sa brojem godina pušenja, te se umnožak podijeli sa dvadeset. Primjerice, osoba koja puši 40 cigareta na dan tijekom 20 godina ima 60 do 70 puta veći rizik razvoja karcinoma pluća od nepušača. Prestanak pušenja znatno smanjuje rizik od nastanka bolesti, ali unatoč apstinenciji povećani rizik ostaje i do 15 godina od prestanka pušenja te ostaje trajno povišen u odnosu na nepušače. Posljednja tri desetljeća provedene su brojne kliničke i epidemiološke studije koje su pokazale da je pušenje štetno i predstavlja ozbiljan rizik za razvoj, ne samo karcinoma pluća već i drugih

Ocjena rada u tijeku

karcinoma, kao što su karcinom gušterače, jednjaka, usne šupljine te pospješuje razvoj koronarne bolesti i ateroskleroze. Osim aktivnih pušača, rizičnu skupinu predstavljaju i pasivni pušači koji udišu dim cigarete i time povećavaju rizik za razvoj karcinoma pluća. Pasivno se pušenje unatrag 30 godina smatra mogućim čimbenikom rizika za razvoj karcinoma pluća. Incidenciji karcinoma pluća kod nepušača, čak se jedna četvrtina pripisuje izloženosti pasivnom pušenju. Prema nekim procjenama od posljedica pasivnog pušenja godišnje umire oko 600 000 ljudi (13) i upravo je stoga Agencija za zaštitu životne sredine u SAD-u „duhanski dim životne sredine" klasificiran u klasu A humanih kancerogena (14).

### 1.3.2. Radon

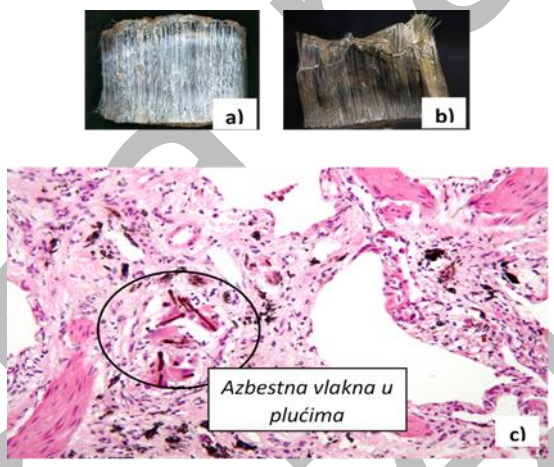
Brojne epidemiološke studije ukazuju na povezanost karcinoma pluća i s drugim mogućim karcinogenima iz okoliša. Radioaktivni plin radon drugi je naj važniji uzročnik karcinoma pluća. Smatra se da je plin radon u Europi odgovoran za 2 do 9 % karcinoma pluća (15). Kod dugotrajne izloženosti radonu i njegovim raspadnim produktima dolazi do oštećenja stanica i genetskoga materijala uzrokujući mutacije koje dovode do razvoja karcinoma pluća.

**Slika 1.1.** Prikaz ulaska radona u životni prostor (preuzeto i prilagođeno iz : www..mojezdravlje.net/ Bolesti/497/bolesti-dišnog-sustava/Radon-uzročnik-raka-pluca.aspx).

Ocjena rada u tijeku

### 1.3.3. Azbest

Azbest je prirodni vlaknasti mineral iz skupine silikata. Nalazimo ga u prirodi i koristi se za proizvodnju toplinske i električne izolacije te izradu zaštitne i vatrogasne opreme. Uslijed njegove široke primjene, povećana je pojavnost progresivne bolesti pluća azbestoze i karcinoma pleure koja je povezana s azbestom, pa je ovaj mineral, često nazivan i „čudo od vlakna" postao "tihi ubojica" koji je zbog opasnosti po zdravlje zabranjen u brojnim državama, između ostaloga i u Hrvatskoj od 2016. godine. Posljedice kontaminacije azbestnim vlaknima javljaju se desetljećima nakon njegove upotrebe. Prema podacima HZJZ je u razdoblju od 2010. do 2015. godine zabilježeno 363 osobe preminule od mezotelioma pleure i 78 umrlih od azbestoze (16).




**Slika 1.2**. Najopasnije vrste azbesta (a) krizotil; b) amozit; c) prisutnost azbestnih vlakna u plućima (preuzeto i prilagođeno iz : https//www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/okolis-i-zdravlje/655)

### 1.3.4. Zagađenje zraka

Na globalnoj razini prevalencija pušenja duhana je u padu, ali stručnjaci ističu da je zagađenje zraka postalo novi ozbiljan rizik za obolijevanje od karcinoma pluća. Tome u prilog idu i rezultati istraživanja koji ukazuju na porast adenokarcinoma pluća kod osoba koje nisu nikada pušile (17). Glavni izvori zagađenja zraka su ispušni plinovi iz vozila, elektrane, zaštitna sredstva u poljoprivredi i grijanje u kućanstvima. Uslijed ubrzane industrijalizacije diljem svijeta, a naročito u NR Kini i drugim istočnoazijskim zemljama, povećava se razina smoga koji je odgovoran za visoku incidenciju i smrtnost od karcinoma pluća. Upravo stoga je

Ocjena rada u tijeku

Međunarodna agencija za istraživanje raka, uvrstila zagađenje zraka u istu kategoriju kancerogenih tvari kao i duhanski dim, zračenja i azbest (14).

### 1.3.5. Genetska predispozicija

Premda je većina pojavnosti karcinoma pluća povezana s pušenjem, zapažena je povećana učestalost bolesti kod nepušača s obiteljskom anamnezom karcinoma pluća. Pojavnost karcinoma pluća i povezanost s genetskim predispozicijama, izražena je kod oboljelih mlađih nepušača, osoba mlađih od šezdeset godina, kao i oboljelih koji imaju obiteljsku anamnezu karcinoma pluća. Brojne su studije istraživale pojavnost genetskih biomarkera koji bi bili prepoznatljivi za karcinom pluća, ali još nisu u potpunosti definirani. Uočena je obiteljska povezanost karcinoma pluća u regiji kromosoma 6q23-25, a ako je prisutna i povijest pušenja, rizik od pojave karcinoma pluća trostruko je povećan. Također su proučavani geni za koje je poznato da su uključeni u apsorpciju, metabolizam i nakupljanje kancerogenih tvari u tkivu pluća. Otkrivena je uloga polimorfizma (engl. *Cytochromes P450*), (genaeng. Human CYP1A1 Protein) i njegova povezanost s duhanskim dimom i povećanim rizikom za razvoj karcinoma pluća (18).

Studije koje istražuju genetsku predispoziciju karcinoma pluća, razlikuju se po tipovima karcinoma. Dosadašnje spoznaje upućuju da karcinome pluća ne-malih stanica, naročito adenokarcinomi imaju veću vjerojatnost obiteljske anamneza od drugih tipova karcinoma. Dokazana je povezanost prisutnosti mutacije gena *BRCA2* (eng. *Breast Cancer gene*) i karcinoma pluća, čija prisutnost ukazuje na povećani rizik razvoja karcinoma kod pušaća i nepušača ali s dvostruko većim rizikom kod pušača. Istraživanje te mutacije nije dovoljno istraženo te ostavlja prostora budućim istraživanjima genetskih promjena uz BRCA2 mutacije koje mogu pružiti nove važne informacije o genetskim predispozicijama za razvoj karcinoma pluća (19,20,21).

Ocjena rada u tijeku

### 1.3.6. Ostali čimbenici rizika

Osim izloženosti etiološkim agensima i predispozicije pojedinaca na njihovo djelovanje, povećani rizik za nastanak karcinoma javlja se naročito kod kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), restriktivne bolesti intersticijalne fibroze i plućne tuberkuloze. Povećani rizik od nastanka bolesti imaju i osobe oboljele od Hodginova sindroma, sindroma stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome,*AIDS ), Epstein-Barr virusa i Chlamydia pneumoniae (22,23,24,25).

Na razvoj karcinoma pluća utječe i prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama i kolesterolom. Rezultati brojnih studija provedenih tijekom posljednjih desetljeća ukazuju da se povećanim unosom voća i povrća kao glavnih izvora antioksidativnih elemenata kao što su selen, bakar, cink te vitamina B6,povećava zaštitni učinak od nastanka karcinoma pluća (26,27).

## 1.4. Podjela karcinoma pluća

Karcinomi pluća mogu se podijeliti na više načina prema sličnostima u kliničkoj prezentaciji, biologiji karcinoma i proširenosti. Najčešće se koristi nomenklatura histoloških i kliničkih podjela karcinoma pluća. Maligni tumori epitelnoga porijekla dijele se na četiri osnovne skupine: adenokarcinomi, karcinom pločastih stanica, karcinom velikih stanica i karcinom malih stanica. Klinička podjela karcinoma pluća dijeli se na dvije skupine: karcinomi pluća ne-malih stanica (engl. *non small cell lung carcinom*, NSCLC) i karcinomi pluća malih stanica (engl. *small cell lung carcinom*, SCLC).

### 1.4.1. Histološka podjela karcinoma pluća

Karcinomi pluća su epitelni tumori koji nastaju iz epitelnih stanica bronha, bronhiola i alveola. Prema pojavnosti, 96% svih histoloških tipova karcinoma pluća pripada karcinomima žljezdanih stanica, pločastih stanica, malih i velikih stanica, a ostalih 4 % čine ostali rjeđi oblici karcinoma.

Ocjena rada u tijeku

Karcinom žljezdanih stanica ili adenokarcinom najčešći je histološki tip karcinoma pluća koji se javlja u 40 % slučajeva svih karcinoma pluća i u stalnom je porastu, osobito kod žena. Obično počinje kao periferna lezija koja brzo raste i rano metastazira, ima lošu prognozu jer se kasno dijagnosticira zbog izostanka simptoma. Od ovoga oblika karcinoma, uz pušače, obolijevaju i osobe koje nisu nikada pušile. Karcinom žljezdanih stanica dodatno se može podijeliti na klasični adenokarcinom i bronhoalveolarni karcinom. Napretkom molekularnih tehnika otkrivene su tzv. 'pogonske' mutacije od kojih su najčešće epidermalnog čimbenika rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) i anaplastične limfom kinaze (engl. *anaplastic lymphoma kinaza*, ALK ) na koje se zbog ciljanog liječenja rutinski testiraju svi oboljeli od adenokarcinoma pluća. Zbog toga je klasična podjela adenokarcinoma proširena na pozitivne ili negativne *EGFR* i *ALK* mutacije.

Karcinom pločastih stanica ili planocelularni obuhvaća 25 % do 30 % svih karcinoma pluća i u 90 % slučajeva javlja se kod pušaća te je češći kod muškaraca. Nastaje u proksimalnim dišnim putevima i pokazuje dva tipa rasta: intraepitalni sa ili bez subepitalne invazije ili endobronhalni polipoidni rast. Za razliku od drugih karcinoma pluća, ovu skupinu karakterizira zreli pločasti epitel zbog čega rastu sporije, kasnije metastaziraju što pruža mogućnost operativnog liječenja i nešto bolju prognozu (27).

### 1.4.2. Karcinom pluća malih stanica

Karcinomi malih stanica su prognostički uglavnom s velikom tendencijom brzoga lokalnog širenja i udaljene organe, operacija nije izbor liječenja, a učinak terapije je kratkotrajan te ovaj oblik karcinoma pluća ima lošu prognozu (28). Histološka karakteristika karcinoma pluća malih stanica su nakupine stanica s rijetkom citoplazmom, nepravilnom jezgrom i s grubim kromatinom. Javlja se pleomorfizam stanica s hiperkromatskim promjenama i pojava malih stanica. Stanice su većinom neuroendokrinoga porijekla. Ovaj je oblik karcinoma usko povezan s pušenjem, pa mu posljedično tome pripada 25 % svih karcinoma pluća.

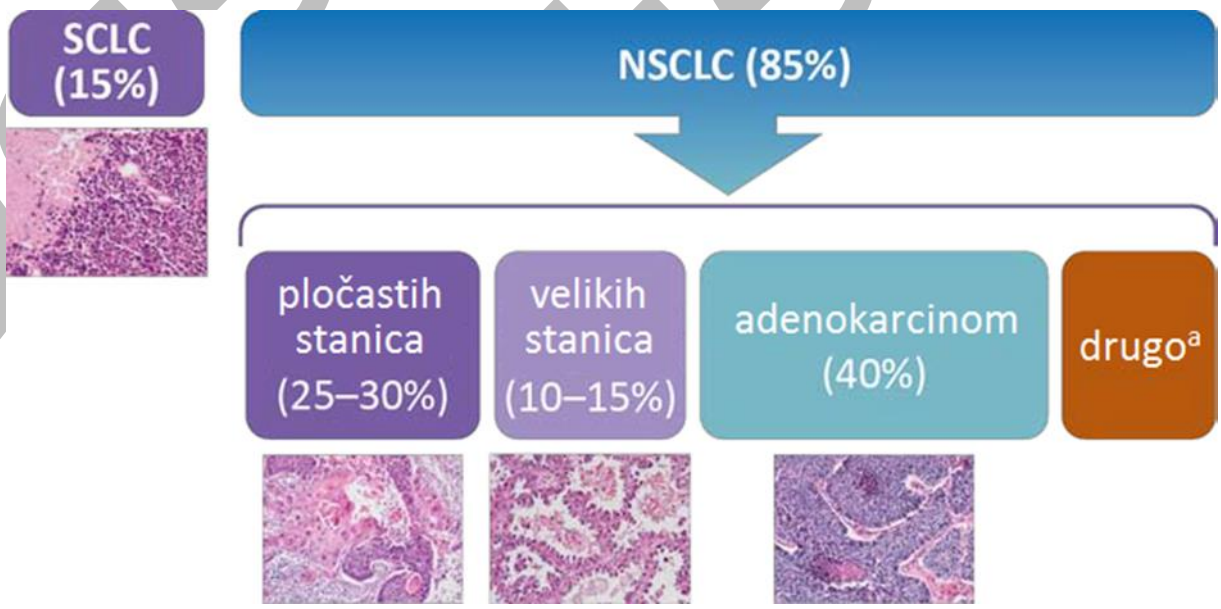
Ocjena rada u tijeku

### 1.4.3. Karcinom pluća velikih stanica

Karcinom pluća velikih stanica sastoji se od istaknutih nukleola s varijabilnom citoplazmom i visokim nukleocitoplazmatskim omjerom s izraženim pleomorfizmom bez proizvodnje sluzi. Karcinom pluća velikih stanica porijeklom je iz epitelnih stanica bronhiola i obično raste kao veliki periferni nekrotični tumor koji je u većini slučajeva slabo diferencirani pa ima i veći metastatski potencijal. Ovaj oblik karcinoma javlja se u 10 % svih slučajeva uglavnom kod pušača. Zbog mogućnosti kirurškoga liječenja i novoga multimodalnoga pristupa liječenju, višegodišnje preživljavanje oboljelih je znatno produženo (28).

### 1.4.4. Klinička podjela karcinoma pluća

U svakodnevnom kliničkom radu za bolji analitički, terapeutski i prognostički pristup, osim histološke podjele karcinoma , koristi se i klinička podjela karcinoma pluća. Prema toj podjeli, karcinomi pluća svrstavaju se u dvije velike skupine: karcinomi ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) i karcinomi malih stanica (engl. *small cell lung carcinoma*, SCLC) te ostali od kojih su najčešći karcinoidi i karcinomi bronhalnih žlijezda.




Slika 1.3. Klasifikacija primarnih karcinoma pluća (izvor :Udruga oboljelih od raka pluća, www.jedra.toraks.hr)

Osijek

### 1.4.5. Stupanj proširenosti bolesti

Kod malignih tumora osim histološke klasifikacije tumora ,važno je i utvrđivanje stadija tumora koji se temelji na anatomskoj proširenosti, prisutnosti tumora u limfnim čvorovima te prisutnosti udaljenih metastaza. Određivanje stadija tumora je važno je pri odlukama o načinu liječenja, odabiru terapije i prognostički je pokazatelj dužine preživljavanja. Pri određivanju stadija bolesti upotrebljava se klinička i patološka klasifikacija tumora. Kliničko određivanje stadija bolesti temelji se na rezultatima dobivenim različitim dijagnostičkim metodama (fizikalni pregled, radiološke, endoskopske metode i dr.), dok se patološko određivanje stadija utvrđuje po operativnom zahvatu u kojem se odstranjuje tumor i regionalni limfni čvorovi. Patološko određivanje stadija bolesti daje precizniju sliku te se po tome nalazu konačno definira daljnji tijek liječenja.

Za određivanje stadija tumora, koristi se klasifikacija malignih tumora (engl. *Tumor, Node, Metastases*, TNM ) prema međunarodno prihvaćenom sustavu (engl. *International Staging System*, ISS) za određivanje proširenosti tumora. Sustav TNM za procjenu proširenosti tumora uključuje procjenu primarnog tumora (oznaka T), regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M). Svakoj ovoj oznaci dodaje se broj koji za T označava veličinu ili lokalnu proširenost, dok za N i M broj označava njihovu prisutnost ili odsutnost. Klasifiikacija TNM prikazana je u tablici 1.2 (29). Do danas je više puta revidirana, a trenutno je na snazi TNM klasifikacija iz 2017. godine a u tijeku je izrada nove klasifikacije.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 1.2.** TNM klasifikacija karcinoma pluća*

| | |
|---|---|
| Tis | Karcinom *in situ* |
| T1 | Tumor ≤ 3 cm bez prodora proksimalnije od lobarnog bronha |
| T2 | >3cm<br>Zahvaća glavni bronh ≥2 cm distalno od karine<br>Zahvaća visceralnu pleuru<br>Atelektaza ili opstruktivni pneumonitis segmenata ili lobusa ali ne zahvaća čitava pluća |
| T3 | Zahvaća stijenku toraksa, ošit, medijastalnu pleuru ili parijentalni perikard<br>Zahvaća glavni bronh <2cm distalno od karine ali ne zahvaća karinu<br>Atelektaza ili opstruktivni pneumonitis čitavog pluća |
| T4 | Zahvaća medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, jednjak, trup kralješka, karinu<br>Maligni pleuralni ili perikardni izljev<br>Satelitski tumorski čvor u istom režnju gdje se nalazi primarni tumor |
| N0 | Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima |
| N1 | Metastaze u istostranim peribronhalnim i /ili istostranim hilusnim čvorovima, zahvaćeni intrapulmonalni čvorovi |
| N2 | Metastaze u istostrane medijastalne i/ili subkarinalne limfne čvorove |
| N3 | Metastaze u medijastinalne i/ili hilusne limfne čvorove suprotne strane ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove |
| M0 | Nema udaljenih metastaza |
| M1 | Udaljene metastaze postoje |
| Stadij 0 Tis | Stadij IIB T2 N1 M0 ili T3 N0 M0 |
| Stadij IA TI N0 M0 | Stadij IIIA T3 N1 M0 ili T1-3 N2 M0 |
| Stadij IB T2 N0 M0 | Stadij IIIB svi T N3 M0 ili T4 svi N M0 |
| Stadij IIA T1 N1 M0 | Stadij IV svi T N M1 |
| MI | Udaljene metastaze postoje |
| MI 1a | Pojedinačni tumorski čvor (ovi) u kontralateralnom režnju; tumor sa pleuralnim ili perikardnim čvorićima ili maligni pleuralni ili perikardni izliv |
| MI 1b | Jedna ekstratorakalna metastaza u jednom organu |
| MI 1c | Multiple ekstratorakalne metastaze u jednom ili više organa |

*Izvor: podaci prikazani u tablici preuzeti i prilagođeni iz MSD priručnik dijagnoze i terapije, 20. izdanje 2020.g.

rada

### 1.4.6. Određivanje općega stadija raširenosti bolesti

Za odluku o načinu liječenja, odabiru najprikladnije terapije te predviđanje dužine preživljavanja oboljelih, osim histološke klasifikacije i određivanje stadija tumora, važno je odrediti i opći stadij proširenosti bolesti. Bolesnici s malignim tumorom klasificiraju se u pet stadija bolesti:

- Stadij 0 – bolesnici s karcinomom in situ
- Stadij I - bolesnici s tumorom ograničenim na organ u kojem je tumor nastao
- Stadij II- bolesnici s tumorom koji se proširio izvan organa u kojem je nastao i metastazirao u regionalne limfne čvorove
- Stadij IV - bolesnici s tumorom koji je metastazirao u udaljene organe

Karcinom pluća ne-malih stanica prema općoj raširenosti bolesti svrstava se u dva stadija:

- Ograničeni stadij – tumor je ograničen na pluća i limfne čvorove
- Prošireni stadij - tumor se proširio na udaljene organe¸

Ocjena rada u tijeku

## 1.5. Dijagnostika karcinoma pluća

U dijagnosticiranju karcinoma pluća, koristi se široki spektar dijagnostičkih postupaka i testova. Nakon uzimanja anamneze i fizikalnoga pregleda , slijede osnovne dijagnostičke metode koje se koriste u rutinskoj praksi kao što su radiološke pretrage, bronhoskopija i određivanje tumorskih biomarkera.

Klasični rendgenogram (RTG) prsnog koša je prva dijagnostička pretraga kojom se može otkriti patološki proces, tumorske sjene, uvećan hilus, prošireni medijastinum, traheobronhalno suženje, infiltrat u parenhemu, kavitantne lezije, zadebljenje pleure ili pluralni izljev.

Kompjuterizirana tomografija (CT) je „zlatni standard“ u procjeni proširenosti karcinoma pluća jer za razliku od RTG snimke pluća daje više informacija o lokalizaciji, veličini i izgledu tumora te eventualnoj proširenosti. CT prikazom dobiva se i početna procjena stadija tumora (30-38).

Za preciznije lokaliziranje tumora , koristi se magnetska rezonancija (MR) jer daje dobar vizualizirani prikaz organa, mišića, živaca i vaskularnih struktura. Ovom metodom mogu se otkriti male strukturne promjene unutar organa. Osim dobre vizualizacije, velika prednost ove tehnike je korištenje magnetizma i radio valova bez zračenja za bolesnike.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je specijalna slikovna tehnika koja daje trodimenzionalnu sliku tkiva s prikazom metaboličke aktivnosti i funkcije tkiva. Veća točnost i preciznost PET skeniranja može se dobiti suvremenijim integriranim PET/ CT uređajem koji omogućava jasno definiranu trodimenzionalnu sliku unutrašnjosti ljudskoga tijela, organa i sistema s uvidom u metabolizam stanica što je važno za odabir najboljeg postupka liječenja (39-49).

Scintigrafija kostiju je najčešće primjenjivana dijagnostička metoda za utvrđivanje metastaziranja u kostima. Scintigram registrira i najmanje promjene kod najrazličitijih patoloških stanja u kostima. Prednost ove pretrage je vidljivi prikaz cijeloga skeleta samo jednim scintigramom uz minimalno zračenje za bolesnika ( 50).

Transkutani ultrazvuk (TUS) primjenjuje se za detekciju udaljenih metastaza i procjenu infiltracije tumora u pleuru ili torakalne stjenke. ( 51-56). Endoskopski ultrazvuk (EUS) omogućuje jasan prikaz limfnih čvorova medijastinuma pomoću endoskopa koji se uvodi u

Ocjena rada u tijeku

jednjak. Ovom metodom nije moguće razlikovati benigne od malignih limfnih čvorova prema njihovim morfološkim karakteristikama, ali omogućuje punkciju za citološku analizu (51-56).

Bronhoskopija je standardni rutinski postupak koji se koristi za točnu dijagnostiku i procjenu lokalizacije i proširenosti bolesti. Tijekom izvođenja, uzima se materijal za citološku, histološku i mikrobiološku analizu ( 57).

Pored sve modernijih i moćnijih slikovnih radioloških metoda, osnovna dijagnoza karcinoma pluća još uvijek mora dobiti potvrdu maligniteta od strane patologa. Najstarija i najjednostavnija metoda izbora je mikroskopska dijagnoza sputuma - produkta respiratornog trakta nastalog interakcijom između epitelnih cilijalnih stanica sluznice i imunološkog sustava pacijenta. Ova metoda omogućuje vizualizaciju tumorskih stanica naročito kod centralno smještenog tumora i karcinoma bronha (57).

Bronhoalveolarni lavat je koristan dijagnostički materijal za otkrivanje primarnih i sekundarnih karcinoma pluća. Bronhoalveolarnim ispiranjem određenog segmenta plućnog parenhima dobiva se reprezentativan uzorak s veće površine plućnog parenhima koji daje široke mogućnosti obrade uključujući citološke, mikrobiološke, biokemijske i imunološke analize. Kvalitativna citodijagnostika uključuje detekciju malignih stanica, mikroorganizama i anorganskih sastojaka (59).

Kod periferno smještenih tumora u plućima koji nisu dostupni bronhoskopu pod kontrolom rendgena, radi se iglena biopsija. Tankom iglom aspirira se sadržaj kroz kožu prsnog koša i dobiveni sadržaj se mikroskopski analizira (57).

Kada tumor zahvaća plućnu ovojnicu (pleuru) i dolazi do nakupljanja tekućine u prostoru između pluća i prsnog koša tankom iglom uzima se sadržaj za citološku obradu postupkom torakocenteze (57-58).

Ukoliko niti jedna dijagnostička metoda nije dovela do dijagnoze, izbor je kirurška biopsija koja može biti torakoskopija medijastinoskopija ili toraktomija. To su invazivne metode koje se izvode u operacijskoj sali i pacijent mora biti hospitaliziran.Pomoću sonde uzimaju se ili uklanjaju suspektni uzorci i šalju na patohistološku analizu (60).

Rutinski krvni testovi ne mogu dijagnosticirati karcinom pluća, oni usmjeravaju na biokemijske ili metaboličke abnormalnosti te uz sumnjiv nalaz RTG-a pluća pomoć su u dijagnostici. Početna standardizirana laboratorijska dijagnostika obuhvaća određivanje kompletne krvne slike (KKS), sedimentacije eritrocita (SE) te rutinske biokemijske parametre; Alkalna fosfataza (ALP), Gama glutamil transferaza (GGT), Aspartat aminotransferaza (AST),

Ocjena rada u tijeku

Alanin aminotransferaza (ALT), Laktat dehidrogenaza (LDH), ukupni bilirubin, urea, kreatinin, mokraćna kiselina i elektroliti (61).

## 1.6. Liječenje karcinoma pluća

Nakon provedenih dijagnostičkih postupaka, kada je poznata lokalizacija i opseg tumorske bolesti te opće stanje oboljelog, donosi se odluka o načinu liječenja. Liječenje uključuje kirurško odstranjivanje tumora, kemoterapiju i/ili zračenje, što ovisi o tipu i stadiju tumora. Na izbor terapije utječu i drugi čimbenici koji ne moraju nužno biti vezani za tumor, kao što su slabi fizički status, neuhranjenost te kardiopulmonalna rezerva i kognitivne bolesti koje utječu na odluku da li će liječenje biti kurativno ili palijativno. Kurativno liječenje uključuje kirurški zahvat koji pruža najveće izglede za dulje preživljavanje i moguće ozdravljenje. Ostali terapeutski postupci kao što su kemoterapija, imuno i ciljana antitumorska terapija, produljuju i poboljšavaju kvalitetu života. Palijativno liječenje usmjereno je na ublažavanje i uklanjanje simptoma bolesti. Kirurško liječenje je terapija izbora kada se tumor nije proširio izvan pluća pa se izvodi kod početnog stadija bolesti u I i II stadiju karcinoma ne-malih stanica. Kirurškim zahvatom maksimalno se odstranjuje vidljiv tumor i svi sumnjivi limfni čvorovi hilusa i medijastinuma koji se moraju patohistološki ispitati nakon čega se definitivno određuje stadij te proširenost i uznapredovalost bolesti. Unatoč radikalnom zahvatu, ne postiže se uvijek potpuno izlječenje jer se tumor možda već proširio, a nije se mogao detektirati pa se javlja recidiv bolesti unutar pet godina (61).

### 1.6.1. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

Liječenje karcinoma ne-malih stanica uključuje operaciju, radioterapiju, kemoterapiju i ciljane terapije. U ranom stadiju karcinoma pluća ne-malih stanica I i II stadija, kada je tumor ograničen samo na jedno plućno krilo kirurški zahvat je glavni izbor liječenja. Koji tip zahvata će se primijeniti, ovisi o lokalizaciji i veličini tumora. Prvi izbor je lobektomija kada se uklanja jedan režanj pluća ili klinasta tj. segmentalna resekcija kada se uklanjaju male količine pluća. Složenija operacija je pulmektomija kada se uklanja cijelo plućno krilo. Tijekom operacije uklanjaju se limfni čvorovi i provjeravaju da li su u njima prisutne tumorske stanice.

Ocjena rada u tijeku

Patohistološki nalaz je od iznimne važnosti stoga što potvrđuje konačnu dijagnozu i pruža informaciju da li se tumor proširio na limfne čvorove ,jer o tome nalazu ovisi odluka o daljnjem nastavku liječenja adjuventnom kemoterapijom ili radioterapijom. Ukoliko se kirurškim zahvatom nije u potpunosti mogao ukloniti tumor, adjuventna radioterapija je mogućnost dodatnog liječenja. Kada se kod bolesnika u I stadiju zbog drugih razloga ne može provesti kirurški zahvat, izbor liječenja je stereotaktična ablativna radio terapija (SABR) koja ciljano zrači tumor s visokim dozama zračenja. Ako je u II stadiju karcinoma tumor veći od 5 cm , prvi izbor je radioterapija. Kod uznapredovale bolesti kada postoji jedan ili više lokalno uznapredovanih tumora, sa zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima bez udaljenih metastaza (STADIJ IIIA), prvi izbor je operacija sa ili bez istodobne kemoterapije. Kada se bolest proširila na medijastinalne i supraklavikularne limfne čvorove s malignim pleuralnim izljevom (III B stadij), izbor liječenja je kemoterapija sa ili bez radioterapije. Preživljavanje u navedenom stadiju je do pet godina za 5 % oboljelih.

U IV stadiju bolesti izbor je palijativna terapija čiji je cilj ublažavanje simptoma i produljenje života. Za smanjenje tumorske mase i ublažavanje simptoma, primjenjuje se kemoterapija. Preživljavanje je znatno kraće te manje od 25 % bolesnika preživi jednu godinu. Terapija može uključivati i torakocentezu, ugradnju pleuralnog katetera ili trahealnih ili bronhalnih stentova (61-64).

### 1.6.2. Liječenje karcinoma pluća malih stanica

Kod karcinoma pluća malih stanica , glavni izbor liječenja je kemoterapija i zračenje jer kirurški zahvat nije metoda izbora. Vrlo rijetko je moguć kirurški zahvat u onim slučajevima kada je tumor malen i još uvijek se nije proširio (solitarni). Preporuča se preventivno zračenje glave i vrata radi sprječavanja metastaza u mozgu koje su česte kod karcinoma pluća malih stanica. Kod proširene bolesti, zračenje je vrlo često samo palijativna terapija za metastaze u kostima ili mozgu. Tumor malih stanica u startu ima lošu prognozu (65-67 ).

Ocjena rada u tijeku

## 1.7. Serumski biomarkeri tumorskog rasta

Pojedine vrste malignih stanica tumora proizvode molekule koje se mogu naći u promijenjenim koncentracijama u krvi, urinu ili tkivima i nazivaju se tumorski biomarkeri. Tumorske biomarkere može proizvesti sam tumor ili okolno zdravo tkivo kao odgovor na prisutnost tumora ili tumorske metastaze. Oni su po svome sastavu proteini, enzimi i hormoni. Razvojem molekularne biologije i sve boljem poznavanju molekularne strukture stanica, danas se i DNA i mikro ribonukleinska kiselina (miRNA) svrstavaju u grupu tumorskih biomarkera. Napretkom molekularne genetike uz korištenje monoklonskih protutijela i hibridizacijskih tehnika otkriveni su mnogi onkogeni i supresorski geni koji se koriste ne samo za terapiju već i za dijagnozu pa se i oni svrstavaju u grupu tumorskih biomarkera, kao što su *p53, RAS i c-erb B-2*.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, tumorski biomarkeri koriste se za procjenu rizika od bolesti, rano otkrivanje bolesti, probir, postavljanje dijagnoze, procjenu uspješnosti terapije i za otkrivanje recidiva. Unatoč velikome napretku u otkrivanju tumorskih biomarkera proteklih desetljeća, još uvijek nije otkriven idealan tumorski biomarker koji bi specifično upućivao samo na određeni tip karcinoma koji bi se detektirao već u sasvim malim tumorima kod svih bolesnika s tom bolešću te se izlučivao samo iz određenog tumorskog tkiva. Zbog niske dijagnostičke osjetljivosti, specifičnosti i loše prediktivne vrijednosti, biomarkeri se ne mogu koristiti za opći probir ne simptomatske populacije već je njihova vrijednost u praćenju uspješnosti liječenja i ranom otkrivanju recidiva bolesti. Stoga se konačna dijagnoza za specifični karcinom još uvijek postavlja i potvrđuje isključivo histološkom analizom (68-69).

### 1.7.1. Tumorski biomarkeri karcinoma pluća

Prema smjernicama Nacionalne akademije za kliničku biokemiju (engl. *National Academy of Clinical Biochemistry*, NACB) i Američkog udruženja za kliničku kemiju (engl. *.American Association of Clinical Chemistry*, AACC), donesene su smjernice za kliničku primjenu tumorskih biomarkera u dijagnozi i praćenju karcinoma pluća.

Ocjena rada u tijeku

### 1.7.2. Tumorski biomarkeri za karcinom pluća malih stanica

Neuron specifična enolaza (NSA)

Neuron specifična enolaza prisutna je u visokim koncentracijama u neuronima i neuroendokrinim stanicama kao i tumorima koji proizlaze iz tih stanica. Postoje tri izoenzima u ljudskim tkivima sastavljeni od tri podjedinice: α, β i Ƴ. U ljudskom mozgu pronađeni su izoenzimi αα, αβ i αα, dok su u živčanom tkivu i endokrinim žlijezdama pronađeni αα i ƳƳ, poznati kao neuron specifična enolaza. Neuron specifična enolaza je Ƴ-homodimer s molekularnom masom od 78 kDa i predstavlja dominantni izoenzim enzim enolaze koji se nalazi u neuronskim i neuroendokrinim tkivima. Biološki poluživot neuron specifičnih anolaza u tjelesnim tekućinama je približno 24 sata. Neuron specifična anolaza je najbolji biomarker za praćenje karcinoma malih stanica bronha visoke dijagnostičke osjetljivosti od 93 %. Povišene vrijednosti mogu se naći i kod nekih drugih karcinoma kao što je maligni melanom, metastazirani renalni karcinom ili kod benignih bolesti pluća i cerebralnih bolesti (encefalitisi, moždani udar, povrede glave). Nakon terapije, porast neuron specifične anolaze dobro korelira s povratom bolesti ( 68).

Progastrin-oslobađajući peptid (Pro-GRP)

Progastrin-oslobađajući peptid, je novi cirkulirajući biomarker u dijagnostici karcinoma pluća, prekursor je peptida koji oslobađa gastrin (GRP) peptidnog hormona probavnog trakta. Iako je prva identifikacija GRP-a u uzorcima raka pluća bila još 1983. godine, uslijed kratkoga poluživota, njegova primjena je bila vrlo ograničena, pa su se stoga u posljednjih desetljeća razvijali laboratorijski testovi za identifikaciju njegovog prethodnika pro-GRP koji je značajno stabilniji te koji se danas koristi u dijagnostici. Provedene su mnogobrojne laboratorijske studije, ali ima vrlo malo podataka o njegovoj dijagnostičkoj osjetljivosti i specifičnosti u kliničkoj praksi uslijed čega do danas nije ušao u širu svakodnevnu kliničku primjenu (67). Unatoč slaboj kliničkoj primjeni zbog nedostatka dovoljno osjetljivih i specifičnih biomarkera ,uvršten je u preporuku NACB za karcinom pluća (68-69).

Ocjena rada u tijeku

### 1.7.3. Tumorski biomarkeri za karcinom ne-malih stanica

Citokeritin (Cyfra 21-1)

Tumorski biomarker citokeratin, CYFRA 21-1, fragment je citokeratina 19 koji se nalazi u normalnim epitelnim stanicama bronha i stanicama karcinoma bronha. Citokeratin je pouzdan tumorski marker za dijagnozu karcinoma pluća ne-malih stanica naročito za epidermoidni karcinom. Veća mu je osjetljivost u uznapredovaloj fazi bolesti pa nije pogodan za rano otkrivanje bolesti. Najveća vrijednost ovoga biomarkera je u praćenju uspješnosti liječenja i rano otkrivanje recidiva bolesti (68,70).

Karcinoembrionalni antigen (CEA)

Karcinoembrionalni antigen čini heterogena skupina proteina koji se sastoje od polipeptidnog lanca s različitim udjelima ugljikohidrata. Taj glikoprotein se normalno sintetizira tijekom embrionalnog i fetalnog života i nalazi se u crijevima, gušterači i jetri, a kod odraslih zdravih ljudi proizvodi se u vrlo niskim koncentracijama. CEA je jedan od prvih klinički korištenih tumorskih biomarkera. Iako je otkriven kod bolesnika s adenokarcinomom kolona, povišene koncentracije se javljaju kod različitih vrsta malignih tumora poput tumora dojke, pluća, gušterače, želuca i jajnika. Visoka koncentracija CEA u krvi nije specifična ni za jednu malignu bolest, ali je potvrda prisutnosti tumora općenito. Nedovoljno je specifičan biomarker stoga što se povišene vrijednosti javljaju i u benignim stanjima kao što su upalne bolesti crijeva, kronične plućne bolesti, benigna hipertrofija prostate kao i neke bubrežne bolesti (71).

Humani epididimalni protein 4 (HE4)

Protein HE4 nalazi se u epitelnim stanicama respiratornoga trakta proksimalnih dišnih puteva i normalnog reproduktivnoga trakta u žena i testisa u muškaraca. Pripada skupini sekrecijskih proteina koji kodira *WAP* gen na 20p kromosomu. Često je amplificiran u različitim vrstama karcinoma jajnika pa je zbog njegove prekomjerne ekspresije pouzdan biomarker karcinoma jajnika. Njegova uloga u drugim tkivima nije sasvim jasna, a povišene razine pronađene su kod adenokarcinoma pluća. Neka su istraživanja pokazale da je povišena razina proteina HE4 povezana s lošom prognozom ne-malih stanica (eng. non-small-cell lung, NSCLC). Osjetljivost

Ocjena rada u tijeku

i specifičnost humanog epididimalnoga proteina kod karcinoma pluća mora tek biti potvrđena i temeljito istražena u većim studijama (72-75).

Proteaza aktivirani receptori (PAR1)

Proteaza aktivirani receptori (PAR) su G proteini (transmembranski receptori) koji aktiviraju unutarnje puteve prijenosa signala, reguliraju biološke procese, koagulaciju i preživljavanje stanica. Dosadašnja istraživanja su pokazala da PAR1 ne sudjeluje samo u normalnim biološkim funkcijama već i u tumorskoj genezi, sudjeluje u proliferaciji, invaziji tumorskih stanica i metastaziranju tumora. Povišene vrijednosti pronađene su kod različitih karcinoma pa neka istraživanja ukazuju da bi mogao imati i dijagnostičku vrijednost i kod karcinoma pluća ne-malih stanica jer se pojavljuje u stanicama koje tvore tumorski mikrookoliš, uključujući vaskularne i endotelne stanice, makrofage i fibroblaste. Zbog njegove uloge u tumorskoj genezi treba podrobnije istražiti istu, ne samo u dijagnostičke svrhe nego i za potrebe razvoja ciljane terapije (76).

**Tablica 1.4**. Posebne preporuke Američke akademije kliničke biokemije (engl.*National Academy of Clinical Biochemistry*, NACB-) za karcinom pluća

| Biomarker | Primjena | NACB 2005 |
|---|---|---|
| NSE | Diferencijalna dijagnoza, praćenje terapije otkrivanje recidiva | DA, za SCLC |
| CEA | Diferencijalna dijagnoza, praćenje terapije otkrivanje recidiva | DA, za NSCLC |
| Cyfra 21-1 | Diferencijalna dijagnoza, praćenje terapije otkrivanje recidiva | DA, za NSCLC |
| ProGRP | Diferencijalna dijagnoza, praćenje terapije otkrivanje recidiva | DA, za SCLC |

Ocjena rada u tijeku

### 1.7.4. Biokemijski parametri za dijagnozu karcinoma pluća

*C-reaktivni protein*

C-reaktivni protein sintetizira se u jetri kao odgovor na otpuštanje upalnih citokina. Povećane koncentracije ovoga proteina javljaju se kod akutnih i kroničnih bakterijskih infekcija, autoimunih bolesti, nekroze tkiva, malignih oboljenja i infarkta miokarda. Velika vrijednost C-reaktivnoga proteina je njegova visoka osjetljivost u akutnoj fazi upale unutar 24 - 48 sati, a njegova razina može narasti i više od 100 puta od normalnih vrijednosti. Osim za praćenje upalnoga procesa, služi i za potvrdu postojanja akutne organske bolesti, kao što su akutni infarkt miokarda, tromboza dubokih vena i infekcije te kroničnih stanja, kao što su maligni tumor, reumatske bolesti i druge upalne bolesti. Uslijed ovako široke primjene, određivanje C-reaktivnog proteina ušlo je u svakodnevnu kliničku praksu za dijagnozu, procjenu i praćenje liječenja. Povećane razine prate i sve histološke tipove karcinoma pluća pa je i obavezan dijagnostički parametar za dijagnozu tog karcinoma. Posljednjih nekoliko godina istraživanja su usmjerena na odnos CRP-a i karcinoma , te utvrđivanje njegove dijagnostičke i moguće prognostičke uloge i kod karcinoma pluća (77-78)

*Ukupni proteini u serumu*

Proteini, građevni su materijal ljudskog tijela i vrlo su različiti i specifični za pojedina tkiva i organe. Svaki protein u svojoj strukturi ima ugljik, dušik, vodik, kisik a neki imaju fosfor, sumpor i razne metale. Upravo zbog njihove esencijalne važnosti, svako odstupanje u serumu od referentnih intervala ukazuje na narušeno funkcioniranje pojedinih organa i prisutnost bolesti. Povećane koncentracije ukupnih proteina javljaju se kod dehidracije, kroničnih bolesti jetre, autoimunih bolesti, sarkoma i kod kroničnih upala. Snižene koncentracije proteina javljaju se kod prekomjerne hidratacije i gubitkom proteina iz organizma, pri smanjenoj sintezi ili pojačanoj razgradnji te teških bolesti jetre kada je smanjena sinteza albumina. Hipoproteinemija također se javlja kod tuberkuloze i raznih malignih bolesti, a može biti i posljedica smanjenoga unosa hranom (79-81).

Ocjena rada u tijeku

*Albumini*

Albumini su najzastupljeniji proteini plazme koji čine od 52 - 60 % svih proteina u tijelu. Njihova sinteza se odvija u jetri, a poluživot u plazmi je oko 20 dana, te sudjeluju u mnogim staničnim i kemijskim procesima. Imaju esencijalnu ulogu u održavanju osmotskoga tlaka unutar vaskularnog prostora, također služe i kao transportni proteini za prijenos velikih organskih aniona poput masnih kiselina, hormona (kortizola i tiroksina kada su njihovi specifični globulini za vezivanje prezasićeni), bilirubina i mnogih lijekova. Također su važan negativan reaktant akutne faze obrane organizma kao odgovor na upalu, povredu tkiva ili infekciju kada njegove koncentracije padaju, te zbog redistribucije u međustaničnu tekućinu a uslijed povećane propusnosti kapilara i njegovog povećanog katabolizma u stanicama. Normalno se albumini razgrađuju u raznim tkivima, a samo se male količine gube gastro intestinalnim traktom i preko bubrega.

Promjene koncentracije albumina u serumu klinički su vrlo važne jer ukazuju na narušenu sintezu i omjer drugih proteina u krvi. Povišene vrijednosti javljaju se kod hemokoncentracije uslijed dehidracije, a snižene su kod kronične bolesti jetre, nefrotskog sindroma i raznih upala kada se zbog upalnoga odgovora organizma smanjuje njihova sinteza u jetri. Poznato je da su različite vrste karcinoma popraćene sniženom razinom albumina u serumu i to najčešće u uznapredovanom stadiju bolesti. Dosadašnja istraživanja ukazuju da su niže razine albumina kod karcinoma pluća povezane sa slabim preživljavanjem i mogu biti koristan prognostički pokazatelj (82-83).

*Prealbumini*

Osim albumina, osjetljiv negativni reaktant akutne faze su i prealbumini. Oni se sintetiziraju u stanicama koroidnog spleta, enterokromatinskim stanicama u gastrointestinalnoj mukozi, a najvećim dijelom u jetri. Vrijeme poluživota prealbumina su 2 dana. Prealbumini su također poznati pod imenom transtiretin (TTR ) jer su u funkciji nosača tireoidnog hormona te vežu i stabiliziraju retinol vezujući protein. Prealbumini i njihova koncentracija ovise o hidrataciji organizma i renalnoj funkciji. Nadalje, oni su naj raniji laboratorijski indikator nutritivnog statusa i smatraju se dobrim biomarkerom malnutricije .Snižene koncentracije prealbumina javljaju se kod bolesti koje su povezane s proteinskom malnutricijom kao što su karcinomi, ciroza, proteinske enteropatije i manjak cinka. Novija istraživanja su usmjerena na važnost njihove uloge kod karcinoma kao negativnog reaktanta proteina akutne faze kada je usporena

Ocjena rada u tijeku

njihova sinteza i ekstravazacija kao korisnog dijagnostičkog ili prognostičkog pokazatelja (84-86).

### 1.7.5. Hematološki parametri za dijagnozu pluća

*Kompletna krvna slika (KKS)*

Kompletna krvna slika je važna dijagnostička pretraga ali isto tako i važna pretraga za praćenje tijeka bolesti te procjene učinka liječenja (86).

*Sedimentacija eritrocita*

Upalu prati porast brzine sedimentacije unutar 24 - 48 sati i ostaje povišena nekoliko dana čak i nakon što se simptomi povuku i završi terapija. Vrijednosti mogu porasti već kod blage upale ali i kod malignih i autoimunih bolesti. Nedostatak pretrage jest što ne upućuje na razlog povišenih vrijednosti ili o tome o kakvoj se točno upali radi te se zamjenjuje drugim boljim testovima - CRP (87).

### 1.7.6. Molekularna dijagnostika karcinoma pluća

Napretkom molekularnih istraživanja i razvojem novih molekularnih tehnika i amplifikacijskih metoda, omogućen je veliki napredak u dobivanju genetskih informacija iz uzoraka tkiva ili stanica. Molekularno genetski profil karcinoma pluća važan je za dijagnostiku i prognozu oboljenja te odlukama u kreiranju novih pristupa terapiji. Poznato je da su za razvoj karcinoma uključeni onkogeni i supresorski geni koji sudjeluju u prepoznavanju i popravku oštećene DNK. Onkogeni nastaju iz protoonkogena kao posljedica točkastih mutacija, delecija, translokacija ili inverzija. Najčešći dokazani molekularni poremećaji kod karcinoma pluća su poremećaji na onkogenima i protoonkogenima te poremećaji ekspresije čimbenika rasta i njihovih receptora, poremećaji ekspresije gena kao i poremećaji angiogeneze i imunološkog odgovora kao posljedice tumora. Molekularni biomarkeri karcinoma pluća koriste se za rano otkrivanje karcinoma, za odabir ciljane terapije, prognozu bolesti i praćenje bolesnika nakon terapije. Najčešći molekularni biomarkeri koji se koriste u dijagnostici i liječenju karcinoma pluća, prikazani su u tablici 1.6. Osim navedenih molekularnih poremećaja, kod većine solidnih

Ocjena rada u tijeku

tumora pod koje se klasificira i karcinom pluća, zbog neadekvatne krvne opskrbe, brzoga rasta tumora i povećane opskrbe kisikom tumorskog tkiva prisutna je i hipoksija. Hipoksija je važan mikrookolišni čimbenik koji pomaže u adaptaciji i preživljavanju tumorskih stanice kao i širenju tumora na druge organe i organske sustave. Za održavanje unutarnje ravnoteže kisika, tumorske stanice razvile su mehanizme prilagodbe na hipoksiju povećanjem ekspresije HIF-1 čimbenika (hypoxia-inducible factor-1) koji je uključen u angiogenezu, rezistenciju na apoptozu i stanično preživljavanje. Molekula HIF-1 je heterodimer građen od dvije podjedinice HIF-1α i konstitutivno aktivne jedinice HIF-1β. Podjedinica HIF-1α ovisna je o promjeni kisika te u hipoksičnim stanicama povećava ekspresiju transportera glukoze i glikolitičkih enzima koji stimuliraju potrošnju glukoze, konverziju na laktate i izbacivanje laktata iz stanice. Povećana ekspresija HIF-1 čimbenika kod karcinoma povezana je s lošijom prognozom, agresivnijim tipom tumora kao i rezistencijom na terapiju (kemoterapiju, radioterapiju i bioterapiju). Boljim razumijevanjem tumorske hipoksije i njezinih molekularnih puteva,otvaraju se nove mogućnosti za uspješnije liječenje i povoljniju prognozu bolesti (88-90).

*Mikro RNA (miRNA)*

Mikro RNA (miRNA) su male endogene nekodirajuće molekule, duljine oko 22 - 25 nukleotida koje kontroliraju ekspresiju gena na post-transkripcijskoj razini. Prva mala miRNA (lin-4) otkrivena je 1993. godine u novim vrstama Caenorhabditis sp. i nakon toga su pronađene tisuće novih miRNA (91). Osim normalne regulacije razvojnih i diferencijalnih procesa u stanicama, otkrivena je i njihova važna uloga u razvoju malignih bolesti te su postale predmet istraživanja kod maligniteta. U prisutnosti tumora, miRNA mijenjaju regulaciju transkripcije i ponašaju se dvojako, kao onkogeni i kao tumorsupresori. Sudjeluju u svim glavnim obilježjima maligniteta kao što su invazija tkiva, metastaziranje, angiogeneza, izostanak apoptoze te regulacija diobe (88). Promjene u razini njihove ekspresije mogu uzrokovati genetičke i epigenetičke promjene koje su karakteristične za pojedine tipove malignih bolesti te je analizom moguće odrediti porijeklo i tip tumora. Novija istraživanja usmjerena su prema istraživanju profila ekspresije miRNA kod različitih karcinoma i njihove prisutnosti u tjelesnim tekućinama kao što su krv, znoj, slina i urin. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na ranu prisutnost specifičnih miRNA za malignu bolest u krvi već u ranom stadiju bolesti te se njihove koncentracije povećavaju s progresijom bolesti. Upravo zbog njihove rane prisutnosti kod bolesti u različitim biološkim tekućinama i bolje stabilnosti u krvi, zauzimaju visoko mjesto interesa u dijagnostici, praćenju i liječenju malignih bolesti (92).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 1.5**. Cirkulirajuće miRNA kao potencijalni biomarkeri malignih tumora (92).

| Maligni tumor | miRNA u krvi |
|---|---|
| Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC) | miR-17-3p, -21, -106a, -146, -155, -191, -203, - 205, -210, -212, -214 |
| Kolorektalni karcinom | miR-29a, -92a, miR-135b, -92, -222, -17-3p |
| Karcinom jajnika | miR-21, -141, -200a/b/c, -203, -205, -214 |
| Karcinom prostate | miR-141 miR-16, -92a, -103, -107, -197, -346, - 328, -485-5p, -92b, -574-3p, -636, -640; 766, -885-5p |
| Karcinom gušterače (duktalni) | miR-21, -210, -155, -196a |
| Akutna limfoblastična leukemija | miR-92 (razina je smanjena) |

**Tablica 1.6**. Molekularni biomarkeri za dijagnozu i liječenje karcinoma pluća (93, 94).

| Histološki tip karcinoma pluća | Mutacije |
|---|---|
| Ne-malih stanica NSCLC | *EGFR*<br>*ALK*<br>*ROS1*<br>*BRAF*<br>*KRAS*<br>*HER2*<br>*MET*<br>*TP53*<br>*CDKNZA*<br>*FGFR* |
| Malih stanica SCLC | *TP53*<br>*RB1MYC*<br>*FGFR1* |

Ocjena rada u tijeku

# 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

## 2.1. Cilj rada

Cilj našega istraživanja bio je procijeniti dijagnostičku osjetljivost i specifičnost potencijalnih biomarkera karcinoma pluća kod različitih tipova karcinoma te usporediti ih s onima koji su danas u primjeni u rutinskoj dijagnostici. Biomarkeri koji su se određivali u istraživanju jesu : CYFRA 21-1, ProGRP, NSE, HE4, PAR1, miRNA, HIF1α te hematološki parametri i njihovi međusobni omjeri kao što su: omjer neutrofil /limfocit (NRL), omjer trombociti / limfociti (PRL), prosječni volumen trombocita (MPV), diferencijalna krvna slika (DKS) te biokemijski parametri : ukupni proteini, albumini i prealbumini, te nadalje usporediti kliničku dijagnostičku vrijednost kod različitih tipova karcinoma pluća, navedenih biomarkera i predložiti algoritam za njihovo određivanje.

## 2.2. Hipoteza rada

Naša pretpostavka koju ovim istraživanjem želimo dokazati, jest da stanice različitih tipova karcinoma pluća u svom početnom stadiju oslobađaju jedan ili više specifičnih tumorskih biomarkera CYFRA 21-1, HE4, NSE, PAR1 te da se genski izražaj hipoksija-induciranog čimbenika HIF1-alfa (HIF1α) kao i cirkulirajuće miRNA, razlikuju ovisno o tipu karcinoma. Usporedbom koncentracija navedenih biomarkera i upalnih biomarkera, napravit će se algoritam njihove dijagnostičke vrijednosti za pomoć u dijagnostici bolesti za svaki tip karcinoma pluća zasebno.

Ocjena rada u tijeku

# 3. MATERIJALI I METODE

## 3.1. Ispitanici i uzorci

U našem istraživanje bilo je uključeno 200 bolesnika s Odjela za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Zavoda za torakalnu kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava s početnom dijagnozom karcinoma pluća neovisno o histološkom tipu i stadiju bolesti. Po dobivanju nalaza patohistološke dijagnoze karcinoma pluća i konačne dijagnoze, bolesnici su grupirani u dvije skupine karcinoma: karcinomi malih stanica i karcinomi ne-malih stanica. Bolesnici iz skupine ne-malih stanica svrstani su u grupe; adenokarcinomi, planocelularni karcinomi , nediferencirani karcinomi ne-malih stanica, karcinomi drugog izvan plućnog sijela, karcinomi s metastazama, neuroendokrini karcinomi i ostali .

U ispitivanje je uključeno i 45 zdravih kontrolnih ispitanika koji su pojedinačno odabrani između osoba koje su obavljale sistematske preglede u Kliničkoj bolnici Dubrava. Prije početka istraživanja ispitanici su bili opširno informirani o istraživanju i potpisali su informativni pristanak. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkoga povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

Srednja životna dob ispitanika bila je 60,8 godina sa znatno većim udjelom muškaraca (173) nego žena (72). Najviše bolesnika imalo je dijagnozu adenokarcinoma pluća, njih šezdeset i osam. Nadalje, četrdeset bolesnika imalo je dijagnozu planocelularnog karcinoma, karcinome s metastazama imala su trideset i dva bolesnika, karcinome malih stanica imalo je sedamnaest bolesnika, karcinome ne-malih stanica nediferncirani imalo je devet bolesnika, šest bolesnika imali su dijagnozu neuroendokrinoga karcinoma i deset bolesnika imalo je dijagnozu karcinoma van plućnog sijela. U skupini bolesnih ispitanika nedifercirani karcinomi ne-malih stanica bilo je devet ispitanika. U skupini bolesnika s karcinoma van plućnog sijela, dva ispitanika imala su karcinom timusa, tri ispitanika karcinom jednjaka a dva ispitanika su bili s dijagnozom hernije želuca i četiri ispitanika dijagnozu mezoteliom pleure. U skupini bolesnika s karcinomima s metastazama, jedan ispitanik s metastazama karcinoma jezika ,petnaest ispitanika s metastazama karcinoma kolona, tri ispitanika s metastazama pleure, dva ispitanika s metastazama dojke, dva ispitanika s metastazama karcinoma mokraćnoga mjehura, tri

Ocjena rada u tijeku

ispitanika s metastazama melanoma, jedan ispitanik s metastazama karcinoma cerviksa, jedan ispitanik s metastazama karcinoma bubrega, dva ispitanika s metastazama karcinoma ovarija i dva ispitanika s metastazama karcinoma osteokarcinoma. Pod skupinom ispitanika Ostali, tri ispitanika imala su fibrozni tumor, tri ispitanika cistu na jednjaku, četiri ispitanika granulomatoznu upalu, tri ispitanika s angiomatozom i jedan ispitanik s limfomom Non Hodgin. Pet bolesnika je uslijed neadekvatnoga uzorkovanja krvi, isključeno iz daljnjega istraživanja.

Uzorci od adenokarcinoma dobiveni su od četrdeset i osam muškaraca i dvadeset žena, uzorci planocelularnog karcinoma dobiveni su od trideset i četri muškaraca i šest žena, neuroendokrinoga karcinoma od četiri muškarca i dvije žene, nediferenciranog karcinoma ne-malih stanica od osam muškaraca i četiri žene, od karcinoma malih stanica dvanaest muškaraca i pet žena, uzorci metastatskoga karcinoma od osamnaest muškaraca i četrnaest žena, a iz drugoga sijela šesnaest muškaraca i sedam žena. Za određivanje miRNA uvršteno je četrdeset bolesnih ispitanika grupiranih u skupine: karcinomi malih stanica, adenokarcinomi pluća, planocelularni karcinomi pluća te osam zdravih ispitanika u grupi kontrola. Svim ispitanicima uzorkovane su tri epruvete pune krvi odmah nakon postavljanja dijagnoze. Dvije epruveta za određivanje kompletne krvne slike i miRNA s ljubičastim čepom i jedna s crvenim čepom za ostale biokemijske parametre.

**Tablica 3.1**. Raspodjela ispitanika prema dijagnozi i spolu

| | Spol | | |
|---|---|---|---|
| Skupine dijagnoza | Muškarci n* | Žene n* | Ukupno N* |
| Karcinomi malih stanica | 12 | 5 | 17 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 48 | 20 | 68 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 34 | 6 | 40 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 8 | 4 | 12 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 | 2 | 11 |
| Karcinomi s metastazama | 18 | 14 | 32 |
| Neuroendokrini karcinomi | 4 | 2 | 6 |
| Ostali | 8 | 6 | 14 |
| Zdravi ispitanici | 32 | 13 | 45 |
| Ukupno | 173 | 72 | 245 |

*označava broj ispitanika

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 3.2**. Raspodjela ispitanika prema dijagnozi i spolu za miRNA

| | Spol | | |
|---|---|---|---|
| Skupine dijagnoza | Muškarci n* | Žene n* | Ukupno n* |
| Karcinomi malih stanica | 9 | 3 | 12 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 9 | 5 | 14 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 10 | 4 | 14 |
| Zdravi kontrolni ispitanici | 6 | 2 | 8 |
| Ukupno | 34 | 14 | 48 |

*označava broj ispitanika

## 3.2. Određivanje hematoloških parametara

*Kompletna krvna slika*

Za analizu kompletne krvne slike, krv je uzorkovana u epruvetu s ljubičastim čepom, BD Vacutainer s K3-EDTA antikoagulansom. Uzorci su analizirani na hematološkom analizatoru Siemens ADVIA 2120i. Princip rada ADVIA 2120i hematološkoga brojača radi na principu protočnoga citometra. Analizira se rasap svijetlosti nakon što zraka lasera pogodi svaku stanicu pojedinačno koja se nađe u kvarcnoj kiveti protočnoga sustava. Ovom metodom direktno se mjeri broj leukocita, eritocita, trombocita, te prosječni volumen eritrocita (MCV) i prosječni volumen trombocita (MPV). Računski parametri kompletne krvne slike su hematokrit, raspodjela eritrocita po veličini (RDW), prosječna količina hemoglobina u eritrocitima (MCH), te prosječna koncentracija hemoglobina u krvi (MCHC). Uzorak krvi se aspirira preko UFC sustava (eng. Unified Fluiidics Circuit) i podijeli na alikvote te se zajedno s pripadajućim reagensom usmjeri prema odgovarajućoj reakcijskoj komorici (leukocitnana-bazo, leukocitna -perox, eritrocitna, hemoglobinska) gdje se odvija proces citokemijske reakcije. Po završetku reakcije, stanice se uz pomoć izotonične otopine usmjeravaju kroz kvarcnu kivetu na izvor svijetlosti tj. lasersku zraku koju emitira laserska dioda. Prolaskom stanice kroz područje detekcije prekida se zraka svijetlosti koja se rasipa u svim smjerovima. Raspršeno svijetlo skuplja se lećama a niz filtara i ogledala razdvajaju zrake raspršene pod određenim kutovima i usmjerava ih na fotodetektore koji ih prevode u električne impulse. To omogućava da se dobiju podaci o veličini i sadržaju svake pojedine stanice.

Ocjena rada u tijeku

Svijetlo raspršeno pod manjim kutom odgovara veličini stanice a svijetlo raspršeno pod većim kutom odgovara unutarnjoj građi stanice. Dobiveni impulsi se kumulativno obrađuju, analiziraju i grafički prikazuju u obliku citograma i histograma čime se dobiju različiti kvalitativni i kvantitativni podaci o krvnim stanicama. Koncentracija hemoglobina određuje se fotometrijski.

**Tablica 3.3.** Analiza hematoloških parametara (KKS označava kompletnu krvnu sliku)

| | Broj ispitanika | Broj kontrolnih uzoraka | Analiza | Metoda | Uređaj | Materijali |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hematološki parametri | 200 | 45 | KKS | Metoda protočne citometrije, spektrofotometrijski izračun | ADVIA 2120 | Vacutainer 3 ml, K-EDTA |

## 3.3. Određivanje biokemijskih parametara

Svi uzorci za određivanje biokemijskih parametara uzorkovani su u epruvete s crvenim čepom BD Vacutainer 7 ml bez antikoagulansa.

*C -reaktivni protein*

C-reaktivni protein određivan je u serumu kvantitativnom metodom imunoturbodimetrija na analizatoru Beckman Coulter AU 2700 plus. Princip metode je stvaranje kompleksa između specifičnih antitijela vezanih na čestice lateksa koji se u obliku suspenzije nalaze u reagensu i humanom CRP-u u uzorku seruma. Nastali netopljivi agregati mjere se turbidimetrijski na valnoj duljini 340 nm i proporcionalni su koncentraciji CRP-a u ispitivanom uzorku.

*Ukupni proteini*

Ukupni proteini određivani su u serumu kvantitativnom metodom na analizatoru Beckman Coulter AU 2700 plus po Weichselbaum. Metoda se temelji na vezivanju iona bakra s proteinima i polipeptidima stvarajući ljubičasto obojeni kompleks koji se mjeri na valnoj dužini 540/660 nm i proporcionalan je koncentraciji proteina u uzorku.

Ocjena rada u tijeku

*Albumini*

Albumini u serumu određivani su kvantitativnom metodom na analizatoru Beckman Coulter AU 2700 plus po Doumas i Rodkey .Metoda se temelji na vezivanju albumina s bromokresolom stvarajući intenzivni zeleni kompleks koji se mjeri na valnoj dužini 600/800 nm i proporcionalan je koncentraciji albumina u uzorku.

*Prealbumini*

Prealbumini su određivani u serumu kvantitativnom metodom imunoturbodimetrija na analizatoru Beckman Coulter AU 2700plus. Princip metode je stvaranje kompleksa između specifičnih antitijela vezanih na čestice lateksa koji se u obliku suspenzije nalaze u reagensu i prealbumina u uzorku seruma. Nastali netopljivi agregati mjere se spektrofotometrijski na valnoj duljini 340 nm i proporcionalni su koncentraciji prealbumina u ispitivanom uzorku.

*Pro-gastrin-oslobađajući peptid*

Pro-gastrin-oslobađajući peptid određen je u serumu imunikemijskom metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA) na analizatoru COBASe411 (Roche). Princip metode je stvaranje imunokompleksa u kojem se ispitivani analit veže između dva visoko specifična protutijela (sendvič tehnika), oslobođeni svjetlosni signal se mjeri i proporcionalan je količini analita u uzorku.

*Citokeratin (Cyfra21-1)*

Citokeratin Cyfra 21-1 određivan je u serumu imunokemijskom metodom kemiluminiscencije (CLIA) na analizatoru ARCHITECT (Abbot Diagnostics). Princip metode je stvaranje imunokompleksa u kojem se ispitivani parametar analit veže između dva visoko specifična protutijela (sendvič tehnika), oslobođeni svjetlosni signal se mjeri i proporcionalan je količini analita u uzorku.

*NSE, HE4, PAR1*

Neuron specifična enolaza, proteaza aktivirani receptori i humani epididimalni protein određivani su u serumu enzimskim Elisa testovima (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*,

Ocjena rada u tijeku

ELISA) na analizatoru Siemens BEP 2000 Advance. Princip testa je vezivanje antigena iz uzorka na dodano odgovarajuće antitijelo za specifični antigen i dodavanjem enzima tvoreći kompleks antitijelo-antigen a nastali obojeni spoj ili svjetlosni signal mjeri se spektrofotometrijski i određuje količinu antigena u uzorku.

**Tablica 3.4.** Analiza biokemijskih parametara

| Analizirani biokemijski parametar | Broj ispitanika | Broj kontrolnih uzoraka | Metoda | Uređaj | Materijali |
|---|---|---|---|---|---|
| CRP<br>Pre-albumini | 200 | 45 | Lateks imunodimetrija | Beckman Coulter AU2700 | Vacutainer 7ml bez aktivatora koagulacije |
| Albumini<br>ukupni proteini | 200 | 45 | Spektrofotome-trijska metoda brom-krezol zelenilo | Beckman Coulter AU2700 | Vacutainer 7ml bez aktivatora koagulacije |
| Cyfra 21-1 | 200 | 45 | Elektrokemiluminiscencije | Arciteht | Vacutainer 7ml bez aktivatora koagulacije |
| HE4<br>NSE<br>PAR-1* | 200 | | ELISA testovi | Siemens BEP2000 Advance | Vacutainer 7ml bez aktivatora koagulacije |
| ProGRP | 200 | 45 | Kemilumuminiscencija | COBASe411 (Roche) | Vacutainer 7ml bez aktivatora koagulacije |

CRP-C-reaktivni protein, Cyfra 21-1 –citokeratin 21-1, HE4-humani epididimalni protein, NSE- -neuron specifična enolaza, PAR-1-proteaza aktivirani receptori, Pro GRP-pro gastrin oslobađajući peptid

Ocjena rada u tijeku

## 3.4. Molekularne metode

Molekularne analize učinjene su s pomoću lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) iz uzorka periferne krvi rutinski uzetih bolesnicima prilikom postavljanja dijagnoze. Krv je uzorkovana u epruvetu s ljubičastim čepom, BD Vacutainer s K3-EDTA antikoagulansom. Analize su izvršene na Odjelu molekularne dijagnostike i genetike Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

### 3.4.1. Metoda RNA izolacije i reverzne transkripcije

Ukupnu staničnu RNA izolirali smo iz periferne krvi koristeći klasičnu metodu izolacije RNA s TRIzol reagensom (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) prema Chomczynski et al.(95) Bit metode je liza stanica reagensima koji istovremeno inhibiraju RNA-ze. RNA se od DNA i proteina odjeljuje taloženjem i ekstrakcijom s fenolom i kloroformom. Prijepis RNA u komplementarnu DNA (cDNA) napravljen je prema izvornom propisu Gabert i sur (96 ). Prepisivanje (reverzna transkripcija) uključuje zagrijavanje 5 µL vodene otopine RNA kroz 10 minuta na 65 ºC, zatim 2 minute na -20 ºC te 5 minuta na sobnoj temperaturi. Zatim se na 5 µL RNA doda 15 µL smjese (Taqman Universal PCR Master Mix) koja sadrži 2 µL10Xpcr pufer II, 4 µL 25mM MgCl2,4µL nukleotida (10 mM deoksiribonukleotid trifosfata u destiliranoj vodi, pH 7,0), enzim transkriptazu, µL inhibitora RNA-za, 1 µL heksamera, i 2 µL DEPC (dietilpirokarbonat) vode (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) te se sve stavi na 37 ºC tijekom 60 minuta. Dobivena cDNA razrjeđuje se u omjeru 15 µL cDNA+15 µL destilirane $H_2O$.

### 3.4.2 Umnažanje cDNA i relativna kvantifikacija HIF1 α gena

Za umnažanje cDNA pomoću lančane reakcije polimeraze s fluorescentno obilježenim oligonukleotidnim probama korišten je 7300 Real Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). Relativna kvantifikacija u odnosu na uzorak- kalibrator, omogućena je mjerenjem fluorescencije (koja je proporcionalna količini nastalog produkta) u svakom ciklusu reakcije.

Ocjena rada u tijeku

Kao kontrolni gen koristili smo Abelson kinazu (abl): korištene su početnice sekvenci ENF 5' TCG AGA TAA CAC TCT AAG CAT AAC TAA AGG T 3' , ENPr1043 5' CCA TTT TTG GTT TGG GCT TCA CAC CAT T 3' , ENR1063 5' GAT GTA GTT GCT TGG GAC CCA 3' , dok su za TaqMan PCR analizu ciljnog gena HIF1α korištene slijedeće početnice: HIF1α Fwd: 5'-CTC ATC CAA GAA GCC CTA ACG TGT T-3', HIF1α Rev: 5'-GCT TTC TCT GAG CAT TCT GCA AAG C-3', HIF1α proba: 6FAM5'- CCT CAG GAA CTG TAG TTC TTT GAC TCA AAG CGA CA MGB NFQ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA).

Za PCR reakciju korišten je volumen od 25μL smjese koja se sastoji od 5 μL razrijeđene cDNA i 20 μL smjese za PCR.

**Tablica 3.5.** Smjesa za PCR za abl i HIF1α gen

| | |
|---|---|
| primer F | 0.5 μL |
| proba | 0.5 μL |
| primer R | 0.5 μL |
| Taqman Universal PCR Master Mix | 12.5 μL |
| Destilirana $H_2O$ | 6 μL |
| UKUPNO | 20 μL |

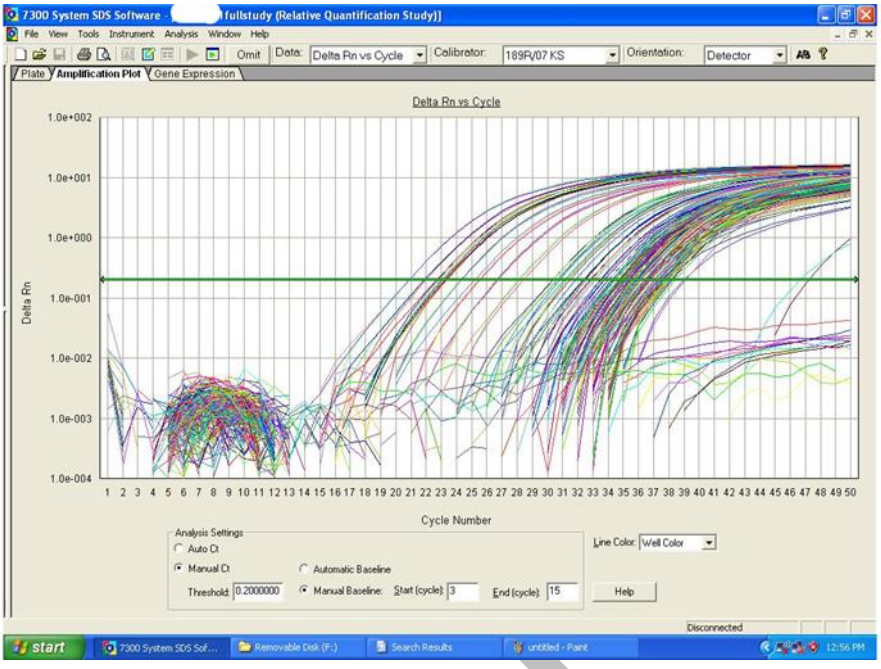
Uzorke smo nanijeli na sterilnu pločicu, za *abl* kontrolni gen u duplikatu a za ciljani gen u triplikatu. Program umnažanja sastojao se od 2 minute na 50 ºC (aktivacija), 10 minuta na 95 ºC (aktivacija AmpliTaq Gold DNA polimeraze) i 50 PCR ciklusa (15 sekundi na 9 5ºC - taljenje i 1 minuta na 6 0ºC - ekstenzija).

### 3.4.3 Evaluacija RT-PCR podataka

7300 System SDS Software RQ Study Application (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) korišten je za sve analize genske ekspresije.

Rezultati analize prikazani su kao delta Ct vrijednosti. Delta Ct je razlika u broju ciklusa potrebnih da se količina umnoženog PCR produkta podigne iznad granične vrijednosti (engl. *treshold value*). Stoga je delta Ct obrnuto proporcionalna količini mRNA ( Slika 3.1) .

Ocjena rada u tijeku




Slika 3.1. Prikaz rezultata umnažanja fragmenata cDNA HIF1α gena iz ovog istraživanja

### 3.4.4 Mikro RNA

Za umnažanje miRNA pomoću lančane reakcije polimeraze s fluorescentno obilježenim oligonukleotidnim probama korišten je 7300 Real Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). Za izolaciju mikro RNA (miRNA) korišteni su reagensi prikazani u tablici 3.4.

**Tablica 3.4.** Prikaz reagensa korištenih za izolaciju mikro RNA (miRNA.)

| |
|---|
| Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) (HZTM) |
| Histopaque-1077 (Sigma-Aldrich, kataloški broj. 10771) |
| TRI Reagent Solution (Thermo Fisher, kataloški broj. AM9738) |
| kloroform p.a. (Kemika, kataloški broj. 1132101) |
| izopropanol p.a. (Kemika, kataloški broj. 1622601) |
| apsolutni etanol min 99,99 % (Kemika, kataloški broj. 0505001) |
| miScript II RT Kit (QIAGEN, kataloški broj. 218161) |
| miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, kataloški broj. 218073) |
| Pathway-Focused miScript miRNA PCR Array - Human Tumor Suppressor miRNAs (QIAGEN, kataloški broj. 331221 MIHS-119ZA) |

Ocjena u tijeku

## 3.5. Statistička obrada podataka

Normalne distribucije numeričkih varijabli prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija a grupe su uspoređene analizom varijance (ANOVA) s post hoc testom. Nenormalne distribucije numeričkih varijabila prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon i uspoređene su između grupa koristeći Kruskal–Wallis ANOVA s post hoc Conoverovim testom. Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak i uspoređene su između grupa koristeći $X^2$. Za statističku značajnost korištena je p vrijednost manja od $p < 0,01$. Za sve analize koristio se statistički program MedCalc verzija 18 (MedCalc Software, Belgija).

Ocjena rada u tijeku

# 4. REZULTATI

## 4.1. Raspodjela ispitanika

U istraživanju su analizirani podaci za 245 ispitanika, 200 u skupini oboljelih od karcinoma pluća i 45 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Od 173 muškarca (71%), 141 je u skupini oboljelih, a 32 u kontrolnoj, a od 72 žene (29%) 59 je u skupni oboljelih a 13 je bilo u kontrolnoj skupini. Nije bilo razlike u raspodjeli ispitanika prema spolu u skupini oboljelih i kontrolnoj skupini.

Razlike po dobi bile su statistički značajne s obzirom na dijagnozu ($P < 0,001$, test Kruskal-Wallis). Medijalna vrijednost dobi ispitanika bila je 62 godine. Najmlađi ispitanik imao je 33 godine dok je najstariji imao 84. Prosječno najmlađi bili su ispitanici iz skupine karcinoma drugog sijela (srednja vrijednost 52.4, medijalna vrijednost 51.5 godina) dok su najstariji bili ispitanici iz skupine karcinoma malih stanica (srednja vrijednost 65.5, medijalna vrijednost 65.9 godina) (Mann-Whitney U test).

**Tablica 4.1**. Raspodjela prema dobi ispitanika.

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dob (godine) | 245 | 60,8 | 59,5-62,0 | 62,4 | 32,8 | 84,3 | 54,6 | 66,9 | 9,8 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ispitanici iz skupine bolesnih svrstavani su u skupine obzirom na primarnu dijagnozu karcinoma pluća. Skupine ispitanika su: karcinomi pluća malih stanica, adenokarcinomi, planocelularni , nediferencirani karcinomi ne-malih stanica, karcinomi van plućnog sijela, karcinomi s metastazama, neuroendokrini karcinomi i ostali karcinomi .

Tablica 4.2 prikazuje raspodjelu oboljelih ispitanika prema dijagnozi i spolu. Iz tablice je vidljivo da je u skupini karcinoma malih stanica jednaki postotak muškaraca i žena (9 %). Adenokarcinom pluća imalo je 34 % muškaraca i 36 % žena, dok je planocelularni karcinom



Osjena rada Ustieku

imalo je 25,8 % muškaraca i 9,0 % žena. Nediferencirani karcinom pluća imalo je 8 % muškaraca i 4 % žena, karcinome van plućnog sijela imalo je 9,0 % muškaraca i 2 % žena. Karcinome s metastazama imalo je 13 % muškaraca i 25 % žena, a neuroendokrini karcinom imalo je 3 % muškaraca i 2 % žena. Ostale tipove karcinoma imalo je 5 % muškaraca i 11 % žena (hi – kvadrat test).

**Tablica 4.2**. Raspodjela oboljelih ispitanika klasificiranih u skupine dijagnoza prema grupi dijagnoze i spolu.

| Analizirano obilježje | Spol | | |
|---|---|---|---|
| Skupine dijagnoza | Muškarci n* (% ) | Žene n* (% ) | Ukupno N *(%) |
| Karcinomi malih stanica | 12 (9 %) | 5 (9 %) | 17 (18 %) |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 48 (34 %) | 20 (36 %) | 68 (70 %) |
| Planocelularni ne-malih stanica | 34 (26 %) | 6 (9 %) | 40 (34 %) |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 8 (4 %) | 4 (5 %) | 12 (10 %) |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 (6 %) | 2 (2 %) | 11 (8 %) |
| Karcinomi s metastazama | 18 (13 %) | 14 (25 %) | 32 (38 %) |
| Neuroendokrini karcinomi | 4 (3 %) | 2 (4 %) | 6 (6%) |
| Ostali | 8 (5 %) | 6 (11 %) | 14 (16 %) |
| Ukupno | 141 (100 %) | 59 (100 %) | 200 |

*označava broj ispitanika

U tablici 4.3 prikazana je raspodjela dobi oboljelih prema grupi dijagnoza uz statističku značajnost. Prosječno najmlađi bili su ispitanici s dijagnozom karcinoma van plućnog sijela (medijan =51,5 godina ), dok su najstariji ispitanici bili s dijagnozom karcinom pluća malih stanica (medijan = 65,9 godina). Vrijednost donje kvartile 61,4 je u skupini planocelularnih karcinoma pluća dok je najviša vrijednost gornje kvartile u grupi karcinoma malih stanica 71,3. Raspodjela dobi između skupina oboljelih ispitanika je statistički značajna, (test Kruskal-Wallis, $P<0,001$).

Osijek radna u tijeku

**Tablica 4.3.** Raspodjela dobi oboljelih prema dijagnozi

| Dijagnoza | N | M | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 65,5 | 10,0 | 60,0-71,1 | 56,4 | 65,9 | 71,3 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 63,4 | 8,5 | 61,3-65,5 | 58,8 | 63,2 | 70,4 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 64,8 | 7,7 | 62,2-67,4 | 61,4 | 65,0 | 69,0 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 12 | 59,3 | 9,2 | 52,2-66,4 | 53,7 | 62,4 | 63,1 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 11 | 52,4 | 4,2 | 49,4-55,4 | 49,1 | 51,5 | 55,8 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 57,7 | 10,6 | 53,9-61,5 | 47,7 | 62,6 | 66,3 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 56,4 | 6,7 | 49,4-63,5 | 56,1 | 56,3 | 60,2 |
| Ostali | 14 | 60,3 | 12,2 | 52,9-67,7 | 57,5 | 60,7 | 66,8 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici 4.22 dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

## 4.2. Citokeratinski fragment 19

U tablici 4.4 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar Cyfra21-1. Najviša izmjerena vrijednost je 100 [µg/l] a najniža 0,60 [µg/l], srednja vrijednost i standardna devijacija ukazuju na raspršenost podataka pa se za daljnju analizu koristio medijan vrijednost 2,19 [µg/l] . (Mann-Whitney U test).

**Tablica 4.4.** Raspodjela vrijednosti Cyfra21-1[µg/l]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyfra | 240 | 7,38 | 5,32-9,44 | 2,19 | 0,60 | 100 | 1,32 | 5,67 | 16,2 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

U tablici 4.5 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar Cyfra 21-1 [µg/l] u bolesnih ispitanika prema skupinama dijagnoza i u kontrolnoj skupini. Prema vrijednosti medijana za razmatrani parametar dobivena je statistička razlika između kontrolne skupine (1,310 µg/l ) i skupine ispitanika s dijagnozama u skupinama karcinoma pluća; malih stanica (4,820 µg/l ), skupini adenokarcinoma ( 3,40µg/l) te skupini planocelularni (3,065 µg/l ).

**Tablica 4.5**. Raspodjela vrijednosti Cyfra 21-1 prema raspodjeli oboljelih ispitanika i kontrolne skupine

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 8,015 | 0,700 | 29,120 | 9,042 | 3,366-12,665 | 1,580 | 4,820 | 11,520 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 9,902 | 0,780 | 100,00 | 20,861 | 4,813-14,990 | 1,750 | 3,400 | 7,890 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 9,330 | 0,780 | 100,00 | 18,612 | 3,378-15,283 | 1,740 | 3,065 | 6,925 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 3,269 | 0,880 | 12,640 | 3,665 | 0,451-6,086 | 1,160 | 1,970 | 3,330 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 3,599 | 0,930 | 14,320 | 4,304 | 0,291-6,907 | 1,360 | 2,270 | 2,920 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 8,752 | 0,890 | 100,000 | 20,400 | 1,397-16,107 | 1,380 | 2,115 | 6,305 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 1,652 | 0,600 | 4,600 | 1,678 | -0,431-3,735 | 0,600 | 1,200 | 1,260 |
| Ostali | 13 | 8,111 | 0,780 | 59,630 | 16,218 | -1,690-17,912 | 1,010 | 1,870 | 4,400 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

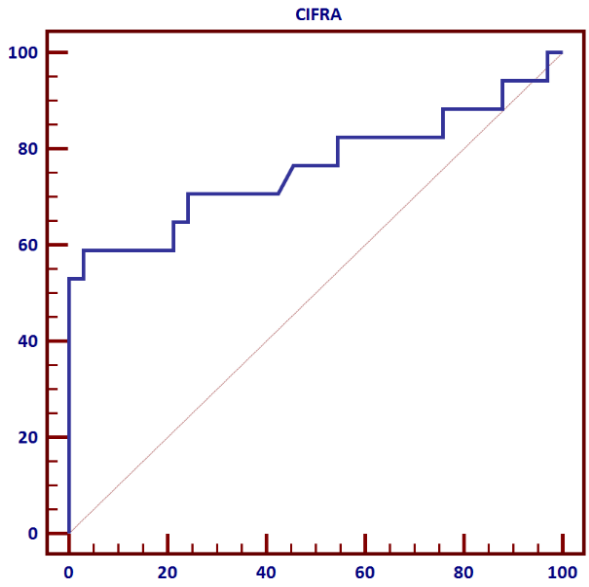
U tablici 4.6 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar Cyfra 21-1 [µg/l] testovima višestrukih usporedbi između skupina ispitanika s dijagnozama i kontrolne skupine ispitanika. Usporedbe raspodjele ukazuju na statističke razlike u skupinama oboljelih ispitanika s dijagnozama karcinoma pluća; karcinom malih stanica (p= 0,014), adenokarcinomi (p= 0,001), planocelularni (p= 0,001) i karcinomi s metastazama (p= 0,035 ) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika (post-hoc test).

**Tablica 4.6.** Testovi višestrukih usporedbi u vrijednostima Cyfra 21-1 prema raspodjeli oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,523 | 1,000 | 0,014 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,247 | 1,000 | 0,001 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,309 | 1,000 | 0,001 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,035 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku




| | |
|---|---|
| *Površina ispod krivulje [PIK] (engl. AUC)* | *0,760* |
| *Se [PIK]* | *0,086* |
| *95%IP[PIK]* | *0,618 do 0,869* |
| *Z vrijednost* | *3,009* |
| *P* | *0,003* |
| *Youdenov indeks( YI)* | *0,558* |
| *Granična vrijednost (engl. cut off)* | *2,80* |

**Slika 4.1**. Grafikon ROC krivulja za parametar Cyfra 21-1 prema graničnoj vrijednosti 2,8 [µg/l]

U tablici 4.7 prikazane su vrijednosti parametra Cyfra21-1[µg/l] iznad i ispod zadane (engl. *cut off* ) granične vrijednosti 2,8 µg/l te je prema vrijednostima izračunata osjetljivost testa koja ukazuje na stvarno bolesne i može se očitati iz stupca „+“. Najveću osjetljivost parametar Cyfra 21-1 ima skupina oboljelih ispitanika s dijagnozom planocelularni ne-malih stanica (60 %) a najveću specifičnost (96,97 %) kontrolna skupina.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.7**. Vrijednosti parametar Cyfra 21-1 iznad i ispod granične vrijednosti i osjetljivost testa

| Dijagnoza | | Cyfra >2,8 µg/l | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost testa | + Osjetljivost testa | Ukupno |
| Karcinomi malih stanica | N | 7 | 10 | 17 |
| | % | 41,18% | 58,82% | |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | N | 29 | 39 | 68 |
| | % | 43,28% | 56,72% | |
| Planocelularni ne-malih stanica | N | 16 | 24 | 40 |
| | % | 40,00% | 60,00% | |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | N | 6 | 3 | 9 |
| | % | 66,67% | 33,33% | |
| Van plućnog sijela | N | 6 | 4 | 10 |
| | % | 66,67% | 33,33% | |
| Karcinomi s metastazama | N | 17 | 15 | 32 |
| | % | 53,13% | 46,88% | |
| Neuroendokrini karcinomi | N | 4 | 2 | 6 |
| | % | 80,00% | 20,00% | |
| Ostali | N | 9 | 4 | 13 |
| | % | 69,23% | 30,77% | |
| Kontrola | N | 44 | 1 | 45 |
| | % | 96,97% | 3,03% | |
| Ukupno | N | 138 | 102 | 240 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.8. prikazane su vrijednosti parametra Cyfra 21-1[µg/l] iznad i ispod zadane (eng.-*cut off* ) granične vrijednosti 2,8 µg/l. za sve skupine bolesnih ispitanika prema dijagnozama i kontrolne skupine ispitanika.

Ocjena rada u tijeku

**Tablic 4.8.** Udio ispitanika s vrijednostima parametra Cyfra21-1[µg/l] iznad i ispod graničnevrijednosti 2,8 µg/l za sve skupine bolesnih ispitanika prema dijagnozama i kontrolne skupine

| Dijagnoza | | Cyfra >2,8 µg/l | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama | N | 95 | 100 | 195 |
| | % | 48,95% | 51,05% | |
| kontrola | N | 44 | 1 | 45 |
| | % | 96,97% | 3,03% | |
| Ukupno | N | 138 | 100 | 240 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.3. Pro-gastrin relaksirajući peptid (proGRP)

U tablici 4.9 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar proGRP [ng/l].

Najviša izmjerena vrijednost je 3904 [ng/l] a najniža 3,0 [ng/l], medijan vrijednost za mjereni parametar je 22,92 [ µg/l]. Dva ispitanika nisu uzeta u obzir za razmatranje zbog vrlo niske vrijednost (0.00) i jedan zbog jako visoke izmjerene vrijednosti (5,000[ng/l]) (Mann-Whitney U test).

**Tablica 4.9.** Raspodjela vrijednosti proGRP

| | N | M* | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| proGRP | 237 | 69,63 | 22,85-116,4 | 22,92 | 3,0 | 3904 | 13,23 | 36,37 | 357,7 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom

U tablici 4.10 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar proGRP [µg/l] oboljelih ispitanika svih skupina karcinoma prema dijagnozama i u kontrolnoj skupini. Značajna statistička razlika za parametar proGRP [µg/l] kod ispitanika svih skupina karcinoma prema dijagnozama i u kontrolnoj skupini je vidljiva u grupi oboljelih ispitanika karcinoma malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. Najviša izmjerena vrijednost za mjereni

Ocjena rada u tijeku

parametar izmjerena je u grupi oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinom malih stanica (3904ng/l) kao i najviša medijan vrijednost 54,89 [ng/l] (Kruskal-Wallis test (p<0,001).

**Tablica 4.10.** Raspodjela vrijednosti proGRP [ng/l] prema skupini dijagnoza i kontrolnoj skupini

| Dijagnoza | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 710,49 | 9,62 | 3904,00 | 1320,96 | -52,21-1473 | 20,69 | 54,89 | 488,80 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 67 | 32,50 | 3,00 | 134,70 | 27,43 | 25,59-39,40 | 13,41 | 21,31 | 40,91 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 24,26 | 3,00 | 106,50 | 20,80 | 17,33-31,19 | 10,10 | 20,07 | 29,45 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 27,89 | 12,79 | 40,36 | 10,60 | 19,74-36,04 | 18,97 | 27,11 | 37,44 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 | 30,63 | 3,00 | 72,46 | 20,28 | 15,04-46,21 | 19,29 | 21,49 | 41,35 |
| Karcinomi s metastazama | 31 | 31,78 | 3,00 | 64,48 | 14,76 | 26,17-37,40 | 23,55 | 31,76 | 39,79 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 26,85 | 14,10 | 46,00 | 13,55 | 5,29-48,40 | 18,58 | 23,65 | 35,12 |
| Ostali | 13 | 27,41 | 11,26 | 49,73 | 10,18 | 21,25-33,56 | 22,92 | 28,69 | 30,45 |
| Kontrola | 45 | 15,41 | 3,00 | 45,30 | 9,92 | 11,89-18,93 | 9,21 | 13,25 | 22,42 |
| Ukupno | 237 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom

U tablici 4.11 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar proGRP [ng/l] testovima višestrukih usporedbi između skupine ispitanika s dijagnozama i kontrolne skupine. Rezultati testa skupina koje su uspoređivane prema medijan vrijednosti za parametar proGRP u oboljelih ispitanika svih skupina karcinoma prema dijagnozama i u kontrolnoj skupini s značajnošću p-vrijednosti od <0,001 (Kruskal-Wallis). Statistička značajnost za parametar proGRP [µg/l] je dobivena kod ispitanika u skupini oboljelih ispitanika karcinoma pluća malih stanica (p=0,001),skupini adenokarcinomi (p=0,010) i skupini karcinoma s metastazama (p=0,001), u usporedbi s zdravom kontrolnom skupinom ispitanika. Unutar skupina ispitanika prema dijagnozama karcinoma pluća vidljiva je statistička značajnost između skupina karcinomi malih stanica i skupine planocelularni karcinomi (p=0,029).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.11.** Testovi višestrukih usporedbi u vrijednostima proGRP [ng/l] prema raspodjeli oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine

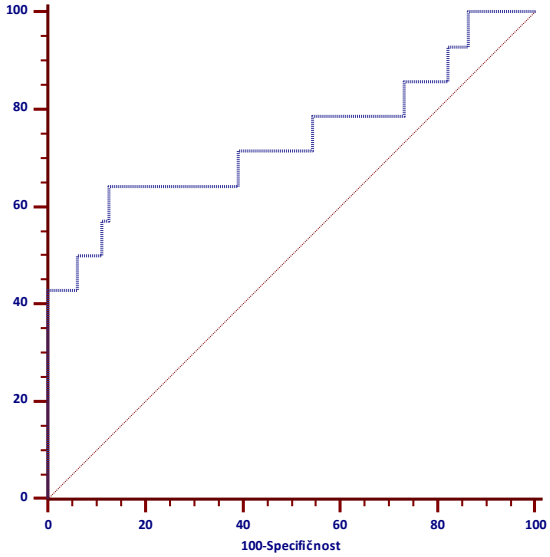
| Dijagnoza * | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,663 | 0,029 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | 0,663 | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,010 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | 0,029 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 | 0,256 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,460 |
| 5 Van plućnog sijela | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,655 |
| 6 Karcinomi s metastazama | 1,000 | 1,000 | 0,256 | 1,000 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 |
| 8 ostali | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 0,234 |
| 9 kontrola | 0,000 | 0,010 | 1,000 | 0,460 | 0,655 | 0,001 | 1,000 | 0,234 | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Na grafikonu 2. (slika 4.2) prikazane su vrijednosti parametra pro GRP prema graničnoj vrijednosti (engl. *cut-off*) 44,5 ng/l samo za grupu oboljelih s dijagnozom karcinoma malih stanica u usporedbi sa svim drugim skupinama dijagnoza karcinoma i kontrolnom skupinom. Granična vrijednost određena je ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*).

Dobivene vrijednosti mjerenog parametra su značajno niže od očekivanih laboratorijskih normala (68,3 do 77,7 ng/l) vjerojatno zbog malog broja raspoloživih ispitanika (17) u grupi karcinoma malih stanica.

Ocjena rada u tijeku




| | |
|---|---|
| *Površina ispod krivulje [PIK] (engl. .AUC)* | *0,739* |
| *Se [PIK]* | *0,091* |
| *95%IP[PIK]* | *0,675 do 0,797* |
| *Z vrijednost* | *2,63* |
| *P* | *0,009* |
| *Indeks (YI)* | *0,52* |
| *Granična vrijednost (engl .cut off)* | *>44.5* |

**Slika 4.2.** ROC krivulja za parametar Pro GRP prema graničnoj vrijednosti 44,5 [µg/l]

U tablici 4.12 prikazane su vrijednosti za parametar proGRP [µg/l] iznad i ispod zadane granične vrijednosti 44,5 [ng/l]. Distribucija podataka ukazuje da pro GRP na graničnoj vrijednosti 44,5 ng/l dobro razdvaja ispitanike sa dijagnozom karcinoma malih stanica 64,29 % od ostalih skupina dijagnoza karcinoma, kod kojih nije dobivena statistička značajnost.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.12.** Udio ispitanika s vrijednostima proGRP iznad i ispod granične vrijednosti proGRP > 44,5 ng/l i osjetljivost testa

| Dijagnoza | proGRP > 44,5 ng/l | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Karcinomi malih stanica | N | 6 | 11 | 17 |
| | % | 35,71% | 64,29% | |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | N | 55 | 12 | 67 |
| | % | 82,54% | 17,46% | |
| Planocelularni ne-malih stanica | N | 34 | 6 | 40 |
| | % | 86,49% | 13,51% | |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | N | 9 | 0 | 9 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Karcinomi van plućnog sijela | N | 7 | 2 | 9 |
| | % | 77,78% | 22,22% | |
| Karcinomi s metastazama | N | 27 | 4 | 31 |
| | % | 86,21% | 13,79% | |
| Neuroendokrini karcinomi | N | 4 | 2 | 6 |
| | % | 75,00% | 25,00% | |
| Ostali | N | 12 | 1 | 13 |
| | % | 92,31% | 7,69% | |
| Kontrola | N | 43 | 2 | 45 |
| Ukupno | | 197 | 40 | 237 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom

U tablici 4.13 prikazane su vrijednosti parametra proGRP [µg/l] iznad i ispod granične vrijednosti 77,7 ng/l što je gornja granica laboratorijske normale za taj parametar. Statistička značajnost je vidljiva između kontrolne skupine i skupine ispitanika karcinoma malih stanica (42,86 %), što je znatno niže od zadane granične vrijednosti (eng.cat off ) iz tablice 4.12. Ostale skupine nisu pokazale značajnu statističku razliku u odnosu na kontrolnu skupinu. Dobivene statističke razlike ukazuje da proGRP na nižoj graničnoj vrijednosti (44,5 ng/l ) bolje razdvaja grupu bolesnih ispitanika sa dijagnozom karcinoma malih stanica od ostalih skupina dijagnoza karcinoma od gornje laboratorijske granice 77,7 ng/l .

**Tablica 4.13.** Udio ispitanika s vrijednostima proGRP iznad i ispod granične vrijednosti proGRP > 77,7 ng/l i osjetljivost testa

| Dijagnoza | proGRP > 77,7 ng/l | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Karcinomi malih stanica | N | 10 | 7 | 17 |
| | % | 57,14% | 42,86% | |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | N | 59 | 8 | 67 |
| | % | 90,48% | 9,52% | |
| Planocelularni ne-malih stanica | N | 38 | 2 | 40 |
| | % | 97,30% | 2,70% | |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | N | 9 | 0 | 9 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Van plućnog sijela | N | 9 | 0 | 9 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Karcinomi s metastazama | N | 31 | 0 | 31 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Neuroendokrini karcinomi | N | 6 | 0 | 6 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Ostali | N | 13 | 0 | 13 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Kontrola | N | 45 | 0 | 45 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Ukupno | N | 220 | 17 | 237 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.14 prikazani su sumirani podaci za vrijednosti proGRP iznad i ispod granične vrijednosti 44,5 ng/l za sve skupine karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom. Dobivene vrijednosti za parametar ukazuju da ima nisku osjetljivost 18,54 % i vrlo visoku specifičnost 96,97 % .

Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci

**Tablica 4.14**. Udio ispitanika s vrijednostima proGRP iznad i ispod granične vrijednosti od 44,5 ng/l

| Dijagnoza | | proGRP > 44,5 ng/l | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama | N | 151 | 41 | 192 |
| | % | 81,46% | 18,54% | |
| kontrola | N | 43 | 2 | 45 |
| | % | 96,97% | 3,03% | |
| Ukupno | N | 194 | 43 | 237 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.15 prikazani su sumirani podaci za sve skupine oboljelih ispitanika svrstanih prema skupinama karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom i vrijednosti proGRP iznad granične vrijednosti 77,7 ng/l . Dobiveni rezultati sugeriraju na vrlo nisku osjetljivost mjerenog parametra 7,30 % kod navedene gornje laboratorijske granice.

**Tablica 4.15.** Udio ispitanika s vrijednostima proGRP iznad i ispod granične vrijednosti od 77,7 ng/l.

| Dijagnoza | | proGRP > 77,7 ng/l | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama | N | 177 | 16 | 192 |
| | % | 92,70% | 7,30% | |
| kontrola | N | 45 | 0 | 45 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Ukupno | N | 198 | 16 | 237 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osijek

## 4.3. Neuron specifična enolaza ( NSE )

U tablici 4.16 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar neuron specifična anolaza [ng/ml].Sumirani deskriptivni podaci ukazuju na medijan vrijednost za mjereni parametar je 8,500 [ ng/l], najmanja izmjerena vrijednost je 2,38 [ ng/l ] a najviša 94,12[ ng/l]. U razmatranje nisu uzeta u obzir četiri ispitanika zbog pred analitičke greške u uzorkovanju (hemoliza seruma),(Mann-Whitney U test).

**Tablica 4.16.** Raspodjela vrijednosti NSE [ng/ml]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NSE | 236 | 11,05 | 9,617-12,49 | 8,500 | 2,380 | 94,12 | 6,360 | 10,98 | 11,00 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Tablica 4.17 prikazuje raspodjelu vrijednosti za parametar neuron specifična anolaza [ng/ml] prema raspodjeli oboljelih ispitanika klasificiranih u grupe karcinoma prema dijagnozama i kontrolnoj skupini. Zbog velike razlike između najniže i najviše izmjerene vrijednosti vidljive iz prethodne analize (Tablica 4.16 ), za daljnju obradu uzete su vrijednosti medijana. Značajna statistička razlika za parametar neuron specifična anolaza [ng/ml] dobivena je u grupi oboljelih s dijagnozom karcinoma malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom. Prema podacima iz tablice u navedenoj skupini ispitanika izmjerena je najviša vrijednost za parametar (94,20 ng/ml) i najviša medijan vrijednost ( 15,620 ng/ml).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.17**. Raspodjela vrijednosti NSE [ng/ml] prema skupini bolesnih prema dijagnozi i kontrolnoj skupini

| | N | M | Minimmum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 26,709 | 4,460 | 94,120 | 25,656 | 11,896-41,52 | 8,990 | 15,620 | 40,060 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 65 | 12,462 | 2,710 | 81,100 | 12,420 | 9,281-15,643 | 7,590 | 8,780 | 12,340 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 41 | 9,384 | 2,860 | 23,270 | 3,884 | 8,141-10,626 | 7,270 | 8,660 | 10,035 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 8,660 | 2,850 | 20,200 | 5,348 | 4,189-13,13 | 5,550 | 7,060 | 10,505 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 | 7,622 | 2,590 | 13,280 | 3,750 | 4,740-10,504 | 4,440 | 6,980 | 10,160 |
| Karcinomi s metastazama | 31 | 9,049 | 3,010 | 18,500 | 4,296 | 7,473-10,624 | 5,690 | 8,020 | 12,360 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 6,896 | 3,250 | 14,120 | 4,284 | 1,577-12,215 | 4,750 | 5,110 | 7,250 |
| Ostali karcinomi | 13 | 9,594 | 3,890 | 20,840 | 4,492 | 6,879-12,308 | 7,430 | 8,750 | 10,800 |
| Kontrola | 45 | 7,538 | 2,380 | 17,390 | 3,479 | 6,284-8,793 | 4,465 | 7,390 | 10,260 |
| Ukupno | 236 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.18 prikazana je raspodjela višestrukih usporedbi skupina oboljelih ispitanika i kontrolne skupine, uspoređivane prema medijan vrijednosti za parametar neuron specifična anolaza [ng/ml], što rezultira p-vrijednošću od 0,021 (Kruskal-Wallis ). Prikazani rezultati ukazuju na statističku značajnost u grupi karcinoma pluća malih stanica (p= 0,012) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.18**. Testovi višestrukih usporedbi u razinama parametra NSE [ng/ml] prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,911 | 0,659 | 0,603 | 0,344 | 0,241 | 0,176 | 1,000 | 0,012 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,901 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 ostali | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.19 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar neuron specifična anolaza [ng/ml] prema graničnoj (engl. *cut-off*) 16,3 ng/ml, te osjetljivost i specifičnost za sve skupine navedenih dijagnoza u usporedbi s kontrolnom skupinom. Skupni podaci ukazuju da parametar neuron specifična anolaza [ng/ml] na graničnoj vrijednosti od 16,3 ng/ml ima jako nisku osjetljivost za sve skupine karcinoma, osim u skupini karcinoma malih stanica gdje je osjetljivost viša 42,86 %. Statistička razlika ukazuje da parametar neuron specifična anolaza na graničnoj vrijednosti (16,3 ng/ml ) bolje razdvaja grupu bolesnih ispitanika sa dijagnozom karcinoma malih stanica od ostalih skupina ali s nižom osjetljivošću (Kruskal –Wallis).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.19.** Udio ispitanika s vrijednostima NSE iznad i ispod > 16,3 ng/ml granične vrijednosti

| Dijagnoza | | NSE > 16,3 ng/ml | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Karcinomi malih stanica | N | 10 | 7 | 17 |
| | % | 57,14% | 42,86% | |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | N | 54 | 11 | 65 |
| | % | 85,25% | 14,75% | |
| Planocelularni ne-malih stanica | N | 38 | 3 | 41 |
| | % | 92,50% | 7,50% | |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | N | 7 | 2 | 9 |
| | % | 87,50% | 12,50% | |
| Van plućnog sijela | N | 9 | 0 | 9 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Karcinomi s metastazama | N | 28 | 3 | 31 |
| | % | 90,32% | 9,68% | |
| Neuroendokrini karcinomi | N | 6 | 0 | 6 |
| | % | 100,00% | 0,00% | |
| Ostali | N | 12 | 1 | 13 |
| | % | 92,31% | 7,69% | |
| Kontrola | N | 42 | 3 | 45 |
| | % | 96,88% | 3,13% | |
| Ukupno | N | 206 | 30 | 236 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.20 prikazani su sumirani podaci za parametar NSE [ng/ml] iznad i ispod granične vrijednost > 16,3 ng/ml za sve skupine oboljelih ispitanika, svrstanih prema skupinama karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom. Dobivene vrijednosti ukazuju da parametar NSE [ng/ml] ima nisku osjetljivost i vrlo visoku specifičnost.

Odraz Rijeku

**Tablica 4.20**. Udio ispitanika s vrijednostima NSE iznad 16,3 ng/ml granične vrijednosti

| Dijagnoza | | NSE > 16,3 ng/ml | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama | N | 158 | 23 | 181 |
| | % | 87,29% | 12,71% | |
| Kontrola | N | 31 | 1 | 32 |
| | % | 96,88% | 3,13% | |
| Ukupno | N | 189 | 24 | 213 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.4. C-reaktivni protein (CRP)

U tablici 4.21 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar CRP [µg/ml], medijan vrijednost za mjereni parametar je 7,20 [µg/ml] dok je najmanja izmjerena vrijednost 0,20 [µg/ml], najviša 196,2 [µg/ml]. U razmatranje nisu uzeta u obzir četiri ispitanika zbog predanalitičke greške u uzorkovanju.

**Tablica 4.21**. Raspodjela vrijednosti CRP

| | N | M | 95 % IP* | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CRP | 236 | 21,79 | 17,47-26,11 | 7,20 | 0,20 | 196,2 | 1,900 | 21,00 | 33,45 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.22 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar CRP [µg/ml] za skupine oboljelih s dijagnozama svih skupina karcinoma i kontrolnoj skupini, što rezultira p-vrijednošću od <0,001 (Kruskal-Wallis). Značajna statistička razlika za mjereni parametar je vidljiva u svim skupinama oboljelih s dijagnozom karcinoma pluća u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. U skupini oboljelih s dijagnozom planocelularni karcinom pluća izmjerena je najniža (15,75 µg/ml) te najviša (196,20 µg/ml) vrijednost.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.22**. Raspodjela vrijednosti CRP [µg/ml] prema skupini bolesnih prema dijagnozi i kontrolnoj skupini

| | N* | M* | Minimum | Maksimum | SD* | 95 % IP * | DK* | Medijan | GK* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 19,06 | 0,30 | 118,10 | 28,59 | 4,36- 33,76 | 3,40 | 10,50 | 19,00 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 65 | 29,63 | 0,80 | 161,60 | 38,90 | 19,66-39,59 | 4,00 | 11,00 | 30,20 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 41 | 28,35 | 0,50 | 196,20 | 39,52 | 15,36-41,34 | 4,40 | 15,75 | 30,90 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 26,97 | 0,50 | 98,60 | 33,16 | 1,48-52,46 | 3,10 | 11,20 | 42,00 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 | 20,21 | 0,70 | 73,10 | 25,64 | 0,51-39,92 | 1,80 | 7,10 | 26,80 |
| Karcinomi s metastazama | 31 | 18,46 | 0,40 | 114,80 | 26,84 | 8,61-28,30 | 3,00 | 11,20 | 20,00 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 4,12 | 0,20 | 10,00 | 3,65 | 0,29-7,94 | 1,70 | 3,00 | 6,80 |
| Ostali | 13 | 8,88 | 1,20 | 32,40 | 9,20 | 3,32-14,44 | 1,80 | 7,90 | 9,60 |
| Kontrola | 45 | 1,44 | 0,30 | 6,00 | 1,08 | 1,05-1,83 | 0,85 | 1,15 | 1,80 |
| Ukupno | 236 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.23. prikazana je raspodjela višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika i kontrolne skupine uspoređivane prema medijan vrijednostima prikazanih u tablici 4.22. Statistička značajnost bilježi se u svim skupinama oboljelih s dijagnozom karcinoma osim u skupini ispitanika neuroendokrini karcinomi (p = < 0,001, Kruskal-Wallis).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.23.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama parametra CRP prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,931 | 1,000 | 0,000 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,006 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,040 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 0,063 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.24 Prikazana je raspodjela vrijednosti za parametra CRP prema graničnoj(engl. *cut-off*) vrijednosti koja iznosi 5 µg/ml. Statistička značajnost vidljiva je u svim skupinama oboljelih s dijagnozom karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom. Najveća osjetljivost testa zabilježena je 70,49% u skupini adenokarcinomi pluća.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.24**. Udio ispitanika s vrijednostima CRP iznad i ispod granične vrijednosti

| Dijagnoza | | CRP > 5 µg/ml | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Karcinomi malih stanica | N | 6 | 11 | 17 |
| | % | 35,29% | 64,71% | |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | N | 19 | 46 | 65 |
| | % | 29,51% | 70,49% | |
| Planocelularni ne-malih stanica | N | 13 | 28 | 41 |
| | % | 31,58% | 68,42% | |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | N | 3 | 6 | 9 |
| | % | 33,33% | 66,67% | |
| Van plućnog sijela | N | 3 | 6 | 9 |
| | % | 33,33% | 66,67% | |
| Karcinomi s metastazama | N | 11 | 20 | 31 |
| | % | 32,26% | 67,74% | |
| Neuroendokrini karcinomi | N | 4 | 2 | 6 |
| | % | 66,67% | 33,33% | |
| Ostali | N | 5 | 8 | 13 |
| | % | 38,46% | 61,54% | |
| Kontrola | N | 44 | 1 | 45 |
| | % | 96,88% | 3,13% | |
| Ukupno | N | 108 | 128 | 236 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.25 prikazani su sumirani podaci za parametar CRP iznad granične vrijednost CRP > 5 µg/ml za sve skupine oboljelih ispitanika svrstanih prema skupinama karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom. Dobivene vrijednosti ukazuju da parametar CRP ima dobru osjetljivost 66,85 % i visoku specifičnost 96,88 %.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.25.** Udio ispitanika s vrijednostima CRP iznad granične vrijednosti

| Dijagnoza | CRP > 5 µg/ml | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | - Specifičnost | + Osjetljivost | Ukupno |
| Skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama | N | 61 | 130 | 191 |
| | % | 33,15% | 66,85% | |
| Kontrola | N | 44 | 1 | 45 |
| | % | 96,88% | 3,13% | |
| Ukupno | N | 105 | 131 | 236 |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.5. Humani epididimalni protein (HE4 )

Tablica 4.26 prikazuje raspodjelu vrijednosti za parametar HE4 [pmil/ml]. Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 42,76 pmil/ml a najviša 450,3 pmil/ml. Zbog velike razlike između najviše i najniže izmjerene vrijednosti došlo je do disperzije podataka s visokim interkvartilnim rasponom ( 63,36 %-73,48 %) i standardnom devijacijom (39,39) pa je za daljnje uspoređivanje korištena medijan vrijednost 58,14 [pmil/ml].

**Tablica 4.26.** Raspodjela vrijednosti HE4

| | N* | M* | 95 %IP* | Medijan | Minimum | Maksimum | DK* | GK* | SD* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HE4 | 240 | 68,42 | 63,36-73,48 | 58,14 | 42,76 | 450,3 | 53,70 | 65,34 | 39,39 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Tablica 4.27 prikazuje raspodjelu vrijednosti za parametar HE4 [pmil/ml] za skupine oboljelih s dijagnozama karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Razlika u raspodjeli vrijednosti analiziranog parametra između promatranih skupina analizirana je Kruskal-Wallis testom $p<0,001$ i nije pokazala statističku značajnost niti u jednoj grupi, kao niti u kontrolnoj skupini. Zbog ne dobivenih razlika između skupina i kontrolne skupine, nije bila potrebna analiza testova višestrukih usporedba prema dijagnozama (post –hoc analize). S obzirom na širok raspon laboratorijskih normala za ovaj parametar te nepostojanje statistički značajnih razlika

Osjena rada u tijeku

između medijan vrijednosti među skupinama, moguće je zaključiti da ovaj parametar nema dijagnostički potencijal.

**Tablica 4.27**. Raspodjela vrijednosti HE4 prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 64,00 | 49,65 | 115,14 | 17,21 | 55,15-72,85 | 54,62 | 58,77 | 61,38 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 64,48 | 46,86 | 212,80 | 23,82 | 58,48-70,48 | 53,10 | 57,81 | 62,70 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 61,99 | 49,32 | 100,14 | 11,51 | 58,31-65,67 | 54,32 | 59,60 | 62,54 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 57,59 | 47,66 | 82,11 | 10,65 | 49,41-65,78 | 50,25 | 53,38 | 62,37 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 68,88 | 48,87 | 148,20 | 31,77 | 44,46-93,30 | 55,59 | 56,55 | 60,09 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 67,12 | 43,90 | 190,14 | 27,43 | 56,88-77,36 | 54,93 | 59,27 | 73,38 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 57,70 | 53,01 | 64,35 | 4,89 | 51,63-63,76 | 53,65 | 56,43 | 61,05 |
| Ostali | 13 | 62,38 | 48,47 | 102,72 | 13,65 | 54,13-70,63 | 56,57 | 57,81 | 64,98 |
| Kontrola | 45 | 98,99 | 42,76 | 450,30 | 87,69 | 67,90-130,08 | 53,79 | 64,10 | 107,30 |
| Ukupno | 240 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

## 4.7. Proteaza aktivirani receptori (PAR1)

**Tablica 4.28**. prikazuje raspodjelu vrijednosti za parametar PAR1 [pmil/ml]. Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 0,52 [ng/ml] i najviša 4,71 [ng/ml]. Za daljnju statističku analizu koristio se medijan vrijednost 1,985 [ng/ml].

**Tablica 4.28**. Raspodjela vrijednosti PAR1 (ng/ml)

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PAR1 | 240 | 2,104 | 2,026-2,182 | 1,985 | 0,520 | 4,710 | 1,765 | 2,330 | 0,605 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost;

Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

U tablici 4.29 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar PAR1 [ng/ml] za skupine oboljelih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Razlika u raspodjeli vrijednosti analiziranog parametra između promatranih skupina analizirana je Kruskal-Wallis testom $p<0,001$. Analiza nije pokazala statističku značajnost ni u jednoj grupi kao ni u kontrolnoj skupini pa nije bila potrebna analiza testova višestrukih usporedbi prema dijagnozama (post –hoc analize). Kao i za prethodni parametar (HE4), nije određivana točna granična vrijednost jer analiza nije pokazala statističke razlike u odnosu na promatrane skupine.

**Tablica 4.29**. Raspodjela vrijednosti PAR1 [ng/ml] prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 2,229 | 1,500 | 3,430 | 0,643 | 1,886-1,725 | 1,725 | 2,155 | 2,495 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 2,244 | 0,920 | 4,710 | 0,657 | 2,080-2,408 | 1,860 | 2,085 | 2,435 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 2,106 | 0,680 | 3,860 | 0,661 | 1,895-2,317 | 1,735 | 1,915 | 2,300 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 2,077 | 1,380 | 3,140 | 0,603 | 1,613-2,540 | 1,780 | 1,870 | 2,020 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 2,073 | 1,600 | 3,410 | 0,611 | 1,604-2,543 | 1,720 | 1,770 | 2,130 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 1,933 | 0,520 | 4,060 | 0,591 | 1,716-2,150 | 1,580 | 2,030 | 2,140 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 1,954 | 1,380 | 2,540 | 0,481 | 1,357-2,551 | 1,670 | 1,830 | 2,350 |
| Ostali | 13 | 2,249 | 0,720 | 3,650 | 0,780 | 1,778-2.720 | 1,860 | 2,060 | 2,780 |
| Kontrola | 45 | 1,902 | 1,120 | 2,570 | 0,326 | 1,786-2,018 | 1,740 | 1,890 | 2,160 |
| Ukupno | 240 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

## 4.6. Hipoksijom inducirani faktor -1 alfa (HIF1 alpha)

Tablica 4.30 prikazuje izražaj za parametar HIF1alpha. Analizom podataka dobivena je srednja vrijednost 21,87, medijan vrijednost 21,40, dok je dobivena najniža izmjerena vrijednost iznosila 19,11, a najviša 31,83.

**Tablica 4.30.** Raspodjela vrijednosti za parametar HIF1alpha

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HIF1alpha | 240 | 21,87 | 21,57-22,1 | 21,40 | 19,11 | 31,83 | 20,55 | 22,67 | 2,044 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

U tablici 4.31 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar HIF1 alpha za skupine oboljelih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i kontrolnoj skupini. Razlika u raspodjeli vrijednosti analiziranog parametra između promatranih skupina analizirana je Kruskal-Wallis testom $p<0,001$ i nije pokazala statističku značajnost niti u jednoj grupi, kao niti u kontrolnoj skupini. Zbog ne postojanja razlika, nije bila potrebna analiza testova višestrukih usporedba prema dijagnozama, (post –hoc analize) za određivanje točne granične vrijednosti. Analiza varijance pokazuje da se vrijednosti parametra ne razlikuju prema promatranim skupinama. Kao i za prethodni parametar (HE4,PAR1) nije određivana točna granična jer nema statističke razlike prema promatranim skupinama.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.31.** Raspodjela vrijednosti HIF1alpha prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 21,68 | 19,70 | 27,13 | 1,91 | 20,66-22,70 | 20,36 | 21,44 | 21,97 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 21,72 | 19,12 | 31,83 | 2,28 | 21,13-22,32 | 20,11 | 21,23 | 22,56 |
| Planocelularnine-malih stanica | 40 | 21,59 | 19,11 | 26,22 | 1,71 | 20,94-22,24 | 20,46 | 21,41 | 22,20 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 22,92 | 20,23 | 31,24 | 4,18 | 18,54-27,31 | 20,67 | 21,21 | 22,98 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 21,48 | 19,81 | 23,29 | 1,28 | 20,40-22,55 | 20,62 | 21,12 | 22,62 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 22,33 | 20,51 | 27,37 | 1,51 | 21,68-22,98 | 21,23 | 21,72 | 23,38 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 22,22 | 20,64 | 23,97 | 1,36 | 20,05-24,39 | 21,33 | 22,13 | 23,10 |
| Ostali | 13 | 23,93 | 20,15 | 27,71 | 5,35 | -24,12-71,98 | 20,15 | 23,93 | 27,71 |
| Kontrola | 45 | 21,64 | 19,66 | 26,32 | 1,53 | 20,93-22,36 | 20,67 | 21,13 | 22,14 |
| Ukupno | 140 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

## 4.7. Ukupni proteini

U tablici 4.32 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar ukupne proteine.

Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 30,00 [mg/ml] i najviša 85,00 [mg/ml]. Za daljnju statističku analizu koristila se medijan vrijednost koja je za mjereni parametar 70,00 [mg/ml].

**Tablica 4.32.** Raspodjela vrijednosti za parametar ukupnih proteina [mg/ml]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ukupni proteini | 240 | 69,07 | 68,05-70,09 | 70,00 | 30,00 | 85,00 | 66,00 | 74,00 | 8,006 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

U tablici 4.33 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar ukupni proteini za skupine oboljelih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Razlika u raspodjeli vrijednosti analiziranog parametra između promatranim skupina analizirana je Kruskal-Wallis testom p<0,001 i nije pokazala statističku značajnost niti u jednoj skupini kao niti u kontrolnoj skupini.

**Tablica 4.33.** Raspodjela vrijednosti prema dijagnozi za parametar ukupnih proteina

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 62,71 | 40,00 | 74,00 | 8,53 | 58,32-67,09 | 58,00 | 66,00 | 69,00 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 68,80 | 45,00 | 83,00 | 7,03 | 67,04-70,55 | 64,00 | 69,50 | 74,00 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 68,58 | 45,00 | 81,00 | 7,41 | 66,20-70,95 | 67,00 | 69,50 | 73,00 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 67,00 | 30,00 | 85,00 | 15,22 | 55,30-78,70 | 66,00 | 68,00 | 73,00 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 65,67 | 53,00 | 80,00 | 10,06 | 57,93-73,40 | 57,00 | 68,00 | 74,00 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 72,66 | 35,00 | 84,00 | 8,76 | 69,50-75,82 | 70,00 | 73,00 | 77,00 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 70,67 | 69,00 | 73,00 | 1,37 | 69,23-72,10 | 70,00 | 70,50 | 71,00 |
| Ostali | 13 | 71,38 | 44,00 | 84,00 | 10,90 | 64,80-77,97 | 69,00 | 71,00 | 78,00 |
| Kontrola | 45 | 68,88 | 59,00 | 77,00 | 3,90 | 67,49-70,26 | 68,00 | 69,00 | 71,00 |
| Ukupno | 140 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Tablica 4.34 prikazuje raspodjelu vrijednosti višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine, uspoređivane prema vrijednostima medijana za mjereni parametar. Statistička značajnost bilježi se između skupine oboljelih ispitanika u skupini karcinoma pluća malih stanica i skupini ispitanika s metastazama (p= 0,001), te u skupini ostali s ispitanicima iz skupine karcinoma malih stanica (p= 0,02). Značajnosti nema u skupini oboljelih ispitanika s karcinomom pluća i kontrolne skupine (p = < 0,001, Kruskal-Wallis).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.34.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama parametra ukupni proteini prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,238 | 0,314 | 1,000 | 1,000 | 0,001 | 0,974 | 0,027 | 0,851 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,079 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 0,237 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 0,546 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,120 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

## 4.8. Prealbumini

Tablica 4.35 prikazuje raspodjelu vrijednosti za parametar prealbumini. Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 5,00 [mg/ml] i najviša 64,00 [mg/dl]. Za statističku analizu koristila se medijan vrijednost 21,00 [mg/dl]

**Tablica 4.35.** Raspodjela vrijednosti za parametar prealbumina [mg/dl]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prealbumini | 240 | 21,59 | 20,64-22,55 | 21,00 | 5,000 | 64,00 | 17,00 | 27,50 | 7,513 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija

U tablici 4.36 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar prealbumini između skupina bolesnih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Vrijednosti medijana u svim skupinama ispitanika s dijagnozom karcinoma pluća pokazuju statističku značajnost s nižim vrijednostima u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 4.36.** Raspodjela vrijednosti za parametar prealbumina [mg/dl] prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 22,29 | 10,00 | 64,00 | 11,66 | 16,30-28,29 | 18,00 | 20,00 | 22,00 |
| Adenokarcinom ne-malih stanica | 68 | 18,78 | 6,00 | 33,00 | 6,01 | 17,28-20,28 | 14,50 | 19,00 | 22,00 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 20,28 | 6,00 | 40,00 | 7,19 | 17,98-22,57 | 15,00 | 18,00 | 25,50 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 21,67 | 8,00 | 33,00 | 7,07 | 16,23-27,10 | 19,00 | 21,00 | 24,00 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 19,33 | 10,00 | 25,00 | 5,74 | 14,92-23,75 | 14,00 | 22,00 | 23,00 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 21,66 | 8,00 | 35,00 | 6,95 | 19,15-24,16 | 16,00 | 21,00 | 27,00 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 24,83 | 18,00 | 30,00 | 4,45 | 20,17-29,50 | 21,00 | 26,50 | 27,00 |
| Ostali | 13 | 21,38 | 13,00 | 34,00 | 5,30 | 18,18-24,59 | 19,00 | 20,00 | 21,00 |
| Kontrola | 45 | 30,06 | 25,00 | 34,00 | 2,03 | 29,34-30,78 | 29,00 | 30,00 | 31,00 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Sjena rada u tijeku

Tablica 4.37 prikazuje raspodjelu vrijednosti višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine, uspoređivane prema medijan vrijednosti za mjereni parametar što je rezultiralo p-vrijednošću od <0,001 (Kruskal-Wallis test). Statistička značajnost nije zabilježena u skupinama oboljelih ispitanika; nediferencirani karcinomi ne-malih stanica i neuroendokrini karcinomi, dok je u svim ostalim skupinama bolesnih s dijagnozama karcinoma pluća dobivena značajna statistička razlika u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 4.37.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama parametra prealbumini prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,077 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,004 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,000 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 0,004 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osnova rada u tijeku

## 4.11. Albumini

U tablici 4.38 prikazani su rezultati analize albumina. Medijan vrijednost za albumine je 41,0 [mg/dl] dok je najmanja izmjerena vrijednost 14,00 [mg/dl] a najviša 52,00 [mg/dl].

**Tablica 4.38.** Raspodjela vrijednosti za parametar albumina [mg/dl]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Albumini | 240 | 40,45 | 39,71-41,19 | 41,00 | 14,00 | 52,00 | 37,00 | 45,00 | 5,832 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.39 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar albumini kod ispitanika svih skupina bolesnika s dijagnozom karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Značajna statistička razlika za mjereni parametar je vidljiva u skupini oboljelih s karcinomom ; malih stanica, adenokarcinom i planocelularni karcinomi u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 4.39**. Raspodjela vrijednosti za parametar albumina [mg/dl] prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 38,47 | 28,00 | 46,00 | 5,26 | 35,77-41,17 | 36,00 | 38,00 | 43,00 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 39,13 | 24,00 | 51,00 | 5,60 | 37,78-40,49 | 35,50 | 39,50 | 43,50 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 39,55 | 26,00 | 48,00 | 5,33 | 37,84-41,26 | 36,50 | 39,00 | 44,00 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 37,89 | 14,00 | 50,00 | 10,20 | 30,05-45,73 | 36,00 | 40,00 | 44,00 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 9 | 38,67 | 31,00 | 46,00 | 5,59 | 34,37-42,96 | 33,00 | 38,00 | 43,00 |
| Karcinomi s metastazama | 31 | 41,87 | 19,00 | 48,00 | 6,22 | 39,59-44,15 | 40,00 | 43,00 | 47,00 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 43,80 | 42,00 | 46,00 | 2,05 | 41,26-46,34 | 42,00 | 43,00 | 46,00 |
| Ostali | 13 | 42,77 | 27,00 | 50,00 | 6,44 | 38,88-46,66 | 39,00 | 44,00 | 48,00 |
| Kontrola | 45 | 43,82 | 38,00 | 52,00 | 3,40 | 42,61-45,02 | 41,00 | 44,00 | 46,00 |
| Ukupno | 240 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osjena rada u fizikU

Tablica 4.40 prikazuje raspodjelu vrijednosti višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozi karcinoma pluća i kontrolne skupine, uspoređivane prema vrijednosti medijana za albumine što je rezultiralo p-vrijednošću od <0,001 (Kruskal-Wallis test). Statistička značajnost zabilježena je u skupinama oboljelih ispitanika; karcinomi malih stanica (p = 0,037), adenokarcinomi ( p = 0,003), planocelularni karcinomi ( p = 0,032).

**Tablica 4.40.** Testovi višestrukih usporedbi za parametar prealbumini prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,547 | 1,000 | 0,757 | 0,037 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,212 | 1,000 | 0,658 | 0,003 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 0,914 | 1,000 | 1,000 | 0,032 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,470 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

## 4.12. Leukociti

U tablici 4.41 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar leukociti. Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 5,00 [mg/ml] i najviša 64,00 [ N x $10^9$/l ]. Za daljnju statističku analizu koristila se medijan vrijednost 21,00 [N x $10^9$/l].

**Tablica 4.41**. Raspodjela vrijednosti za parametar leukocita [N x $10^9$/l]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Leukociti | 240 | 21,59 | 20,64-22,55 | 21,00 | 5,000 | 64,00 | 17,00 | 27,50 | 7,51 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

U tablici 4.42 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar leukociti između skupina bolesnih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Najviša vrijednost medijana izmjerena je u skupini nediferencirani karcinomi ne-malih stanica. Povišene vrijednosti za mjereni parametar dobivene su u svim skupinama bolesnih s dijagnozom karcinoma pluća u usporedbi s kontrolnom skupinom a najviša vrijednost izmjerena je u skupini adenokarcinoma 29,30 x $10^9$/l .

**Tablica 4.42.** Raspodjela vrijednosti za parametar leukocita prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 9,506 | 3,600 | 19,700 | 4,327 | 7,281-11.731 | 6,500 | 8,100 | 12,200 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 9,059 | 2,100 | 29,300 | 4,278 | 8,023-10,09 | 6,050 | 8,650 | 10,750 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 8,596 | 4,500 | 19,500 | 3,926 | 7,340-9,852 | 5,420 | 7,300 | 10,400 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 11,075 | 5,500 | 19,200 | 4,884 | 6,992-15,158 | 7,100 | 10,400 | 14,450 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 8,311 | 3,800 | 19,300 | 4,571 | 4,797-11,825 | 6,500 | 8,200 | 8,700 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 8,397 | 4,900 | 20,000 | 3,036 | 7,302-9,492 | 6,500 | 7,650 | 9,100 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 8,917 | 4,500 | 16,400 | 4,749 | 3,933-13,900 | 5,000 | 7,900 | 11,800 |
| Ostali | 13 | 7,777 | 4,500 | 11,800 | 1,862 | 6,652-8,902 | 6,600 | 8,200 | 8,900 |
| Kontrola | 45 | 6,176 | 4,100 | 9,000 | 1,459 | 5,659-6,693 | 5,000 | 5,700 | 7,500 |
| Ukupno | 240 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

U tablici 4.43 prikazani su rezultati testa skupina koje su uspoređivane prema vrijednostima medijana parametra što je rezultiralo p-vrijednošću od 0,004 (Kruskal-Wallis). Vrijednosti iz tablice ukazuju na statističke razlike u skupinama oboljelih s karcinomom pluća ; malih stanica (p= 0,04), adenokarcinomi (p= 0,001), nediferencirani karcinomi ne-malih stanica (p= 0,038) te karcinomi s metastazama (p= 0,037).

**Tablica 4.43.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama parametra leukocita prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,04 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,108 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,038 |
| 5 Van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,037 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 0,940 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.13. Prosječni volumen trombocita (MPV)

U tablici 4.44 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar MPV [fL].Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 6,100 [fL], najviša 19,50 [fL]. Za daljnju statističku analizu koristila se medijan vrijednost 7,90 [fL].

**Tablica 4.44.** Raspodjela vrijednosti za parametar MPV [fL]

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MPV | 240 | 8,022 | 7,851-8,192 | 7,900 | 6,100 | 19,50 | 7,200 | 8,600 | 1.340 |

MPV=prosječni volumen trombocita; N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Ocjena rada u tijeku

U tablici 4.45 prikazana je raspodjela vrijednosti parametra MPV prema dijagnozama i vidljivo je da nema značajne statističke razlike prema medijan vrijednosti u usporedbi s kontrolnom skupinom. Najviša izmjerena vrijednost je u skupini oboljelih ispitanika s dijagnozom planocelularni karcinom 19,500 [fL], u usporedbi s kontrolnom skupinom

**Tablica 4.45**. Raspodjela vrijednosti za parametar MPV [fL] prema dijagnozi

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 8,094 | 6,700 | 10,000 | 0,873 | 7,645- 8,543 | 7,400 | 8,200 | 8,600 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 8,122 | 6,300 | 12,100 | 1,024 | 7,874-8,370 | 7,350 | 8,000 | 8,700 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 8,300 | 6,600 | 19,500 | 2,054 | 7,643-8,957 | 7,450 | 8,000 | 8,850 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 7,638 | 6,600 | 8,600 | 0,723 | 7,033-8,242 | 6,950 | 7,850 | 8,150 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 7,122 | 6,100 | 8,200 | 0,624 | 6,643-7,602 | 6,800 | 6,900 | 7,500 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 7,341 | 6,300 | 9,400 | 0,722 | 7,080-7,601 | 6,850 | 7,200 | 7,650 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 7,600 | 6,800 | 8,200 | 0,490 | 7,086-8,114 | 7,300 | 7,700 | 7,900 |
| Ostali | 13 | 7,730 | 6,800 | 9,400 | 0,779 | 7,173-8,287 | 7,400 | 7,550 | 8,000 |
| Kontrola | 45 | 8,464 | 6,600 | 13,300 | 1,318 | 7,996-8,931 | 7,600 | 8,000 | 9,000 |
| Ukupno | 240 | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

U tablici 4.46. prikazani su rezultati testa skupina koje su uspoređivane prema vrijednostima medijana parametra što je rezultiralo p-vrijednošću od 0,001 (Kruskal-Wallis ). Vrijednosti iz tablice ukazuju na statističke razlike između skupina oboljelih ispitanika karcinoma van plućnog sijela ( p= 0,02 ) i karcinoma s metastazama ( p= 0,001) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Uspoređivanjem između skupinama oboljelih ispitanika s dijagnozama karcinoma pluća vidljive su statističke razlike između skupine; adenokarcinomi u usporedbi s ispitanicima iz skupine karcinomi s metastazama ( p= 0,003) te planocelularni karcinom u usporedbi s skupinom karcinoma s metastazama ( p= 0,036 ).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.46.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama MPV prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,291 | 0,142 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 0,098 | 0,003 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 0,227 | 0,036 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,021 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostalo | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.14. Omjer neutrofili/limfociti ( N/L)

U tablici 4.47 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar omjer N/L. Sumiranim deskriptivnim podacima dobivena je srednja vrijednost 4,06, medijan vrijednost 3,05 te najmanja izmjerena vrijednost 0,10 i najviša 40,1.

**Tablica 4.47.** Raspodjela vrijednosti omjera neutrofil /limfociti

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N/L | 240 | 4,06 | 3,51-4,62 | 3,05 | 0,10 | 40,1 | 1,88 | 5,00 | 4,36 |

N/L-omjer neutrofil /limfociti N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

U tablici 4.48 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar omjer N/L između skupina bolesnih s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i kontrolnoj skupini. Prema medijan vrijednostima i najviše izmjerenim vrijednostima postoje statističke razlike u

Ocjena rada u tijeku

skupinama oboljelih ispitanika karcinoma; malih stanica, adenokarcinomi i planocelularni karcinomi u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 4.48.** Raspodjela vrijednosti omjera N/L

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 7,202 | 1,176 | 36,000 | 8,394 | 2,886-11,51 | 3,615 | 4,600 | 6,000 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 4,728 | 0,134 | 40,143 | 5,224 | 3,464-5,993 | 2,241 | 3,771 | 5,649 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 4,760 | 1,389 | 21,857 | 3,996 | 3,482-6,038 | 2,351 | 3,767 | 5,522 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 4,733 | 1,714 | 9,545 | 2,616 | 2,546-6,920 | 2,702 | 4,220 | 6,379 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 2,338 | 0,127 | 4,286 | 1,372 | 1,283-3,393 | 1,455 | 2,000 | 3,588 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 3,415 | 0,105 | 12,600 | 2,723 | 2,433-4,397 | 1,633 | 2,921 | 4,192 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 2,942 | 1,512 | 8,563 | 2,760 | 0,046-5,839 | 1,733 | 1,871 | 2,103 |
| Ostali | 13 | 2,931 | 1,512 | 5,000 | 1,397 | 1,932-3,931 | 1,941 | 2,220 | 4,700 |
| Kontrola | 45 | 1,845 | 0,242 | 5,100 | 1,069 | 1,466-2,224 | 1,042 | 1,720 | 2,375 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

U tablici 4.49 prikazani su rezultati testa višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine koje su uspoređivane prema vrijednostima medijana parametra što je rezultiralo p-vrijednošću od 0,001 (Kruskal-Wallis).Vrijednosti iz tablice ukazuju na statističke razlike u skupinama oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma malih stanica (p= 0,001), adenokarcinoma (p= 0,001), planocelularnog karcinoma (p= 0,001), nediferenciranih karcinoma ne-malih stanica (p= 0,03) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema statističke razlike između skupina bolesnih s dijagnozama karcinoma pluća.

**Tablica 4.49.** Testovi višestrukih usporedbi u razinama omjeru N/L prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,122 | 0,279 | 0,519 | 0,961 | 0,001 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 0,657 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,001 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,037 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 0,171 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostli | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.15. Omjer trombociti/limfociti (T/L )

U tablici 4.50 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar omjer T/L. Analizom podataka dobivena je najniža vrijednost 13,74 i najviša 745,0. Visoke vrijednosti gornje i donje kvartile kao i visoka vrijednost standardne devijacije ukazuju na raspršenost podataka pa se za daljnju statističku analizu koristila medijan vrijednost 153,9.

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.50**. Raspodjela vrijednosti za parametar omjera T/L

| | N | M | 95 % IP | Medijan | Minimum | Maksimum | DK | GK | SD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T/L | 240 | 177,6 | 164,0-191,1 | 153,9 | 13,74 | 745,0 | 104,8 | 221,4 | 106,8 |

T/L = omjer trombocit- limfocit , N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

U tablici 4.51 prikazana je raspodjela vrijednosti za parametar omjer T/L između skupina oboljelih ispitanika s dijagnozama svih skupina karcinoma pluća i u kontrolnoj skupini. Medijan vrijednost, kao i najviše i najniže izmjerene vrijednosti ukazuju na statističke razlike u skupinama oboljelih ispitanika karcinoma pluća ; malih stanica, adenokarcinoma, planocelularnih te nediferenciranih karcinoma ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom.

**Tablica 4.51.** Raspodjela vrijednosti za parametar omjera T/L

| | N | M | Minimum | Maksimum | SD | 95 % IP | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karcinomi malih stanica | 17 | 211,4 | 72,6 | 745,0 | 158,7 | 129,8-293,0 | 117,5 | 171,4 | 240,0 |
| Adenokarcinomi ne-malih stanica | 68 | 193,3 | 13,7 | 625,0 | 116,7 | 165,0-221,5 | 115,0 | 168,2 | 241,1 |
| Planocelularni ne-malih stanica | 40 | 202,5 | 60,3 | 430,8 | 103,7 | 169,4-235,7 | 131,7 | 173,8 | 275,4 |
| Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | 9 | 176,2 | 86,7 | 327,3 | 86,0 | 104,3-248,1 | 124,1 | 150,0 | 223,7 |
| Karcinomi van plućnog sijela | 10 | 152,6 | 35,8 | 321,8 | 84,6 | 87,6-217,6 | 99,6 | 139,0 | 177,8 |
| Karcinomi s metastazama | 32 | 167,6 | 31,5 | 528,0 | 117,4 | 125,2-209,9 | 94,8 | 121,7 | 199,7 |
| Neuroendokrini karcinomi | 6 | 134,3 | 89,3 | 179,4 | 33,3 | 99,4-169,2 | 111,4 | 131,0 | 163,8 |
| Ostali | 13 | 149,0 | 86,7 | 243,6 | 57,5 | 107,8-190,1 | 93,2 | 131,9 | 185,7 |
| Kontrola | 45 | 124,1 | 44,2 | 204,0 | 46,0 | 107,8-140,4 | 78,5 | 122,2 | 162,5 |
| Ukupno | 140 | | | | | | | | |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osjena rada u tijeku

U tablici 4.52 prikazani su rezultati višestrukih usporedbi između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozi i kontrolne skupine koje su uspoređivane prema vrijednostima medijana za parametar što je rezultiralo p-vrijednošću od 0,025 (Kruskal-Wallis).Vrijednosti iz tablice ukazuju na statističke razlike između skupina oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma pućа; adenokarcinomi ( p= 0,056 ) te planocelularni karcinomi (p= 0,020) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nema statističke značajnosti u usporedbama između skupina oboljelih ispitanika prema dijagnozama.

**Tablica 4.52.** Testovi višestrukih usporedbi za parametar omjera T/L prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,573 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,056 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,020 |
| 4 Nediferencirani karcinomi ne-malih stanica | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 5 Karcinomi van plućnog sijela | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 6 Karcinomi s metastazama | | | | | | | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 7 Neuroendokrini karcinomi | | | | | | | | 1,000 | 1,000 |
| 8 Ostali | | | | | | | | | 1,000 |
| 9 Kontrola | | | | | | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

## 4.16. Usporedba između bolesnika s dijagnozom karcinoma malih stanica i kontrolne skupine

U tablici 4.53 prikazana je raspodjela vrijednosti i rezultati statističkog testiranja između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma pluća malih stanica te kontrolne skupine zdravih ispitanika. Vrijednost „p“ odnosi se na rezultate statističkog testiranja Mann Whitneyevim U testom. Statistička značajnost vidljiva je kod parametara;

Cyfra 21-1 (p= 0,003), proGRP (p= 0,001), NSE (p= 0,002),CRP (p= 0,001),UP (p= 0,004), Prealbumini (p= 0,001), Leukociti (p= 0,005), Omjer N/L(p= 0,001), Omjer T/L(p= 0,009) i Albumini (p= 0,001).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.53.** Razlike između ispitanika sa dijagnozom karcinoma malih stanica i kontrolne skupine za sve parametre

| Parametar | Skupina | M | N | SD | DK | Medijan | GK | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyfra 21-1 | Malih stanica | 8,02 | 17 | 9,04 | 1,58 | 4,82 | 11,52 | 0,003 |
| | Kontrola | 1,52 | 45 | 0,70 | 1,16 | 1,31 | 1,84 | |
| proGRP | Malih stanica | 710,49 | 17 | 1320,96 | 20,69 | 54,89 | 488,80 | <0,001 |
| | Kontrola | 15,41 | 45 | 9,92 | 9,21 | 13,25 | 22,42 | |
| NSE | Malih stanica | 26,71 | 17 | 25,66 | 8,99 | 15,62 | 40,06 | 0,002 |
| | Kontrola | 7,54 | 45 | 3,48 | 4,47 | 7,39 | 10,26 | |
| CRP | Malih stanica | 19,06 | 17 | 28,59 | 3,40 | 10,50 | 19,00 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,44 | 45 | 1,08 | 0,85 | 1,15 | 1,80 | |
| HE4 | Malih stanica | 64,00 | 17 | 17,21 | 54,62 | 58,77 | 61,38 | 0,278 |
| | Kontrola | 98,99 | 45 | 87,69 | 53,79 | 64,10 | 107,30 | |
| PAR1 | Malih stanica | 2,23 | 16 | 0,64 | 1,73 | 2,16 | 2,50 | 0,185 |
| | Kontrola | 1,90 | 45 | 0,33 | 1,74 | 1,89 | 2,16 | |
| HIF1alpha | Malih stanica | 21,68 | 17 | 1,91 | 20,36 | 21,44 | 21,97 | 0,887 |
| | Kontrola | 21,64 | 45 | 1,53 | 20,67 | 21,13 | 22,14 | |
| UP | Malih stanica | 62,71 | 17 | 8,53 | 58,00 | 66,00 | 69,00 | 0,004 |
| | Kontrola | 68,88 | 45 | 3,90 | 68,00 | 69,00 | 71,00 | |
| Prealbumin | Malih stanica | 22,29 | 17 | 11,66 | 18,00 | 20,00 | 22,00 | <0,001 |
| | Kontrola | 30,06 | 45 | 2,03 | 29,00 | 30,00 | 31,00 | |
| Leukociti | Malih stanica | 9,51 | 17 | 4,33 | 6,50 | 8,10 | 12,20 | 0,005 |
| | Kontrola | 6,18 | 45 | 1,46 | 5,00 | 5,70 | 7,50 | |
| MPV | Malih stanica | 8,09 | 17 | 0,87 | 7,40 | 8,20 | 8,60 | 0,418 |
| | Kontrola | 8,46 | 45 | 1,32 | 7,60 | 8,00 | 9,00 | |
| Omjer N/L | Malih stanica | 7,20 | 17 | 8,39 | 3,62 | 4,60 | 6,00 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,84 | 45 | 1,07 | 1,04 | 1,72 | 2,38 | |
| Omjer T/L | Malih stanica | 211,41 | 17 | 158,71 | 117,50 | 171,43 | 240,00 | 0,009 |
| | Kontrola | 124,11 | 45 | 45,99 | 78,50 | 122,22 | 162,50 | |
| Albumini | Malih stanica | 9,506 | 17 | 4,327 | 6,50 | 8,10 | 12,20 | 0,001 |
| | Kontrola | 6,176 | 45 | 1,459 | 5,00 | 5,70 | 7,50 | |

Cyfra 21-1 -Citokeratinski fragment 1, proGRP -Pro-gastrin relaksirajući peptid, NSE -Neuron specifična enolaza, CRP - C- reaktivni protein, HE4 -Humani epididimalni protein, PAR1 -Proteaza aktivirani receptori, HIF1alpha -Hipoksijom inducirani faktor -1 alfa, UP -Ukupni proteini, MPV -Prosječni volumen trombocita, Omjer N/L -omjer neutrofil/limfociti, Omjer T/L -Omjer trombociti/limfociti, N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.17. Usporedba skupina s dijagnozom adenokarcinomi ne-malih stanica i kontrolne skupine

Tablica 4.54 prikazana je raspodjela vrijednosti i rezultati statističkog testiranja između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma pluća adenokarcinomi i kontrolne skupine zdravih ispitanika.Vrijednost „p“odnosi se na rezultate statističkog testiranja Mann Whitneyevim U testom. Statistička značajnost vidljiva je kod parametra ;

Cifra 21-1 (p= 0,001), CRP (p= 0,001), Prealbumini (p= 0,001), Leukociti (p= 0,007), Omjer N/L (p= 0,001), Omjer T/L(p= 0,001), i Albumini (p= 0,001).

Ocjena rada u tijeku

**Tablica 4.54**. Razlike između ispitanika sa dijagnozom adenokarcinomi ne-malih stanica i kontrolne skupine za sve parametre

| Parametar | Skupina | M | N | SD | DK | Medijan) | GK | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cifra | NSCLC AC | 9,33 | 68 | 18,61 | 1,74 | 3,07 | 6,93 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,52 | 45 | 0,70 | 1,16 | 1,31 | 1,84 | |
| proGRP | NSCLC AC | 24,26 | 67 | 20,80 | 10,10 | 20,07 | 29,45 | 0,073 |
| | Kontrola | 15,41 | 45 | 9,92 | 9,21 | 13,25 | 22,42 | |
| NSE | NSCLC AC | 9,38 | 65 | 3,88 | 7,27 | 8,66 | 10,04 | 0,078 |
| | Kontrola | 7,54 | 45 | 3,48 | 4,47 | 7,39 | 10,26 | |
| CRP | NSCLC AC | 28,35 | 65 | 39,52 | 4,40 | 15,75 | 30,90 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,44 | 45 | 1,08 | 0,85 | 1,15 | 1,80 | |
| HE4 | NSCLC AC | 61,99 | 68 | 11,51 | 54,32 | 59,60 | 62,54 | 0,190 |
| | Kontrola | 98,99 | 45 | 87,69 | 53,79 | 64,10 | 107,30 | |
| PAR1 | NSCLC AC | 2,11 | 68 | 0,66 | 1,74 | 1,92 | 2,30 | 0,351 |
| | Kontrola | 1,90 | 45 | 0,33 | 1,74 | 1,89 | 2,16 | |
| HIF1alpha | NSCLC AC | 21,59 | 68 | 1,71 | 20,46 | 21,41 | 22,20 | 0,943 |
| | Kontrola | 21,64 | 45 | 1,53 | 20,67 | 21,13 | 22,14 | |
| Uk proteini | NSCLC AC | 68,58 | 68 | 7,41 | 67,00 | 69,50 | 73,00 | 0,753 |
| | Kontrola | 68,88 | 45 | 3,90 | 68,00 | 69,00 | 71,00 | |
| Prealbumin | NSCLC AC | 20,28 | 68 | 7,19 | 15,00 | 18,00 | 25,50 | <0,001 |
| | Kontrola | 30,06 | 45 | 2,03 | 29,00 | 30,00 | 31,00 | |
| Albumin | NSCLC AC | 39,55 | 68 | 5,33 | 36,50 | 39,00 | 44,00 | <0,001 |
| | Kontrola | 43,82 | 45 | 3,40 | 41,00 | 44,00 | 46,00 | |
| Leukociti | NSCLC AC | 8,60 | 68 | 3,93 | 5,42 | 7,30 | 10,40 | 0,007 |
| | Kontrola | 6,18 | 45 | 1,46 | 5,00 | 5,70 | 7,50 | |
| MPV | NSCLC AC | 8,30 | 68 | 2,05 | 7,45 | 8,00 | 8,85 | 0,262 |
| | Kontrola | 8,46 | 45 | 1,32 | 7,60 | 8,00 | 9,00 | |
| Omjer N/L | NSCLC AC | 4,76 | 68 | 4,00 | 2,35 | 3,77 | 5,52 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,84 | 45 | 1,07 | 1,04 | 1,72 | 2,38 | |
| Omjer T/L | NSCLC AC | 202,5 | 68 | 103,7 | 131,7 | 173,8 | 275,4 | <0,001 |
| | Kontrola | 124,11 | 45 | 45,99 | 78,50 | 122,22 | 162,50 | |

Cyfra 21-1 -Citokeratinski fragment 1, proGRP -Pro-gastrin relaksirajući peptid, NSE -Neuron specifična enolaza, CRP - C-reaktivni protein, HE4 -Humani epididimalni protein, PAR1 -Proteaza aktivirani receptori, HIF1alpha -Hipoksijom inducirani faktor -1 alfa, UP -Ukupni proteini, MPV -Prosječni volumen trombocita, Omjer N/L -omjer neutrofil/limfociti, Omjer T/L -Omjer trombociti/limfociti, N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

## 4.18. Usporedba skupina s dijagnozom Planocelularni ne-malih stanica i kontrolne skupine

Tablica 4.55 prikazana je raspodjela vrijednosti i rezultati statističkog testiranja između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinom pluća planocelularni ne-malih stanica te kontrolne skupine zdravih ispitanika. Vrijednost „p“ odnosi se na rezultate statističkog testiranja Mann Whitneyevim U testom. Statistička značajnost vidljiva je kod parametra;

Cifra 21-1 (p= 0,001), proGRP (p= 0,001), NSE (p= 0,024), CRP (p= 0,001), Prealbumini (p= 0,001), Albumini (p= 0,001), Leukociti (p= 0,007), Omjer N/L (p= 0,001), Omjer T/L(p= 0,001).

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.55 Razlike između ispitanika sa dijagnozom planocelularni ne-malih stanica i kontrolne skupine za sve parametre

| Parametar | Skupina | M | N | SD | DK | Medijan | GK | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cifra | NSCLC PC | 9,90 | 40 | 20,86 | 1,75 | 3,40 | 7,89 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,52 | 45 | 0,70 | 1,16 | 1,31 | 1,84 | |
| proGRP | NSCLC PC | 32,50 | 40 | 27,43 | 13,41 | 21,31 | 40,91 | <0,001 |
| | Kontrola | 15,41 | 45 | 9,92 | 9,21 | 13,25 | 22,42 | |
| NSE | NSCLC PC | 12,46 | 41 | 12,42 | 7,59 | 8,78 | 12,34 | 0,024 |
| | Kontrola | 7,54 | 45 | 3,48 | 4,47 | 7,39 | 10,26 | |
| CRP | NSCLC PC | 29,63 | 41 | 38,90 | 4,00 | 11,00 | 30,20 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,44 | 45 | 1,08 | 0,85 | 1,15 | 1,80 | |
| HE4 | NSCLC PC | 64,48 | 40 | 23,82 | 53,10 | 57,81 | 62,70 | 0,109 |
| | Kontrola | 98,99 | 45 | 87,69 | 53,79 | 64,10 | 107,30 | |
| PAR1 | NSCLC PC | 2,24 | 40 | 0,66 | 1,86 | 2,09 | 2,44 | 0,091 |
| | Kontrola | 1,90 | 45 | 0,33 | 1,74 | 1,89 | 2,16 | |
| HIF1alpha | NSCLC PC | 21,72 | 40 | 2,28 | 20,11 | 21,23 | 22,56 | 0,767 |
| | Kontrola | 21,64 | 45 | 1,53 | 20,67 | 21,13 | 22,14 | |
| Uk proteini | NSCLC PC | 68,80 | 40 | 7,03 | 64,00 | 69,50 | 74,00 | 0,889 |
| | Kontrola | 68,88 | 45 | 3,90 | 68,00 | 69,00 | 71,00 | |
| Prealbumin | NSCLC PC | 18,78 | 40 | 6,01 | 14,50 | 19,00 | 22,00 | <0,001 |
| | Kontrola | 30,06 | 45 | 2,03 | 29,00 | 30,00 | 31,00 | |
| Albumin | NSCLC PC | 39,13 | 40 | 5,60 | 35,50 | 39,50 | 43,50 | <0,001 |
| | Kontrola | 43,82 | 45 | 3,40 | 41,00 | 44,00 | 46,00 | |
| Leukociti | NSCLC PC | 9,06 | 40 | 4,28 | 6,05 | 8,65 | 10,75 | <0,001 |
| | Kontrola | 6,18 | 45 | 1,46 | 5,00 | 5,70 | 7,50 | |
| MPV | NSCLC PC | 8,12 | 40 | 1,02 | 7,35 | 8,00 | 8,70 | 0,238 |
| | Kontrola | 8,46 | 45 | 1,32 | 7,60 | 8,00 | 9,00 | |
| Omjer N/L | NSCLC PC | 4,73 | 40 | 5,22 | 2,24 | 3,77 | 5,65 | <0,001 |
| | Kontrola | 1,84 | 45 | 1,07 | 1,04 | 1,72 | 2,38 | |
| Omjer T/L | NSCLC PC | 193,3 | 40 | 116,7 | 115,0 | 168,2 | 241,1 | <0,001 |
| | Kontrola | 124,11 | 45 | 45,99 | 78,50 | 122,22 | 162,50 | |

Cyfra 21-1 -Citokeratinski fragment 1, proGRP -Pro-gastrin relaksirajući peptid, NSE -Neuron specifična enolaza, CRP - C-reaktivni protein, HE4 -Humani epididimalni protein, PAR1 -Proteaza aktivirani receptori, HIF1alpha -Hipoksijom inducirani faktor -1 alfa, UP -Ukupni proteini, MPV -Prosječni volumen trombocita, Omjer N/L -omjer neutrofil/limfociti, Omjer T/L - Omjer trombociti/limfociti, N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osijek Ufileku

## 4.19. mikro RNA (miRNA)

U istraživanju, analizirani su podaci za ukupno četrdeset osam ispitanika, dvanaest u skupini oboljelih s dijagnozom karcinoma malih stanica, četrnaest oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinom planocelularni ne-malih stanica četrnaest oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinom planocelularni ne-malih stanica i osam zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini (Mann-Whitney U test).

Tablica 4.56 prikazuje raspodjelu vrijednosti osamdeset i četiri miRNA, njihove srednje vrijednosti, medijan vrijednosti kao i najviše i najmanje izmjerene vrijednosti za svaku pojedinu miRNA.

**Tablica 4.56** . Raspodjela vrijednosti miRNA

| Naziv miRNA | N | M | SD | Minimum | Maksimum | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hsa-let-7a-5b | 48 | 21.2 | 4.057 | 17.7 | 33.2 | 18.7 | 20.2 | 21.9 |
| hsa-let-7b-5b | 48 | 20.5 | 6.667 | 0.0 | 26.5 | 21.0 | 22.1 | 23.5 |
| hsa-let-7c-5p | 48 | 23.5 | 5.466 | 0.0 | 30.4 | 23.2 | 24.0 | 25.4 |
| hsa-let-7d-5p | 48 | 20.3 | 6.554 | 0.0 | 25.2 | 21.0 | 21.5 | 23.1 |
| hsa-let-7e-5p | 48 | 22.2 | 6.073 | 0.0 | 38.2 | 21.3 | 22.2 | 23.6 |
| hsa-let-7f-5p | 48 | 20.9 | 2.112 | 18.1 | 26.3 | 19.5 | 20.5 | 21.4 |
| hsa-let-7g-5p | 48 | 19.3 | 4.971 | 0.0 | 29.3 | 18.6 | 19.4 | 20.5 |
| hsa-let-7i-5p | 48 | 21.7 | 5.258 | 0.0 | 28.5 | 21.0 | 21.8 | 23.9 |
| hsa-miR-1-3p | 48 | 25.9 | 8.638 | 0.0 | 31.8 | 26.5 | 28.7 | 29.9 |
| hsa-miR-100-5p | 48 | 26.7 | 2.640 | 20.9 | 33.4 | 25.3 | 26.9 | 27.3 |
| hsa-miR-101-3p | 48 | 23.2 | 3.012 | 18.8 | 32.0 | 21.4 | 22.6 | 24.4 |
| hsa-miR-122-5p | 48 | 20.8 | 17.210 | 0.0 | 38.5 | 0.0 | 32.1 | 35.0 |
| hsa-miR-124-3p | 48 | 30.3 | 3.545 | 21.7 | 35.7 | 28.5 | 30.2 | 32.9 |
| hsa-miR-125a-5p | 48 | 22.6 | 5.561 | 0.0 | 31.6 | 22.3 | 23.1 | 23.8 |
| hsa-miR-125b-5p | 48 | 27.1 | 2.846 | 23.7 | 33.9 | 25.4 | 26.3 | 27.6 |
| hsa-miR-126-3p | 48 | 21.5 | 6.010 | 0.0 | 32.8 | 19.7 | 21.1 | 22.7 |
| hsa-miR-128-3p | 48 | 23.4 | 5.832 | 0.0 | 29.8 | 23.1 | 24.1 | 25.8 |
| hsa-miR-1291 | 48 | 27.0 | 8.745 | 0.0 | 33.6 | 27.8 | 29.5 | 30.9 |
| hsa-miR-133a-3p | 48 | 29.0 | 9.960 | 0.0 | 38.5 | 28.0 | 31.7 | 34.0 |
| hsa-miR-133b | 48 | 26.0 | 12.706 | 0.0 | 38.6 | 25.2 | 31.8 | 33.6 |
| hsa-miR-137 | 48 | 20.6 | 16.115 | 0.0 | 39.5 | 0.0 | 27.1 | 34.7 |
| hsa-miR-138-5p | 48 | 27.7 | 9.529 | 0.0 | 34.8 | 27.6 | 31.3 | 33.3 |
| hsa-miR-140-5p | 48 | 24.2 | 3.473 | 17.3 | 34.4 | 22.4 | 23.8 | 25.7 |
| hsa-miR-141-3p | 48 | 25.3 | 9.389 | 0.0 | 38.0 | 24.0 | 28.1 | 30.4 |
| hsa-miR-142-3p | 48 | 19.6 | 7.256 | 0.0 | 30.2 | 18.1 | 19.8 | 22.2 |
| hsa-miR-143-3p | 48 | 24.0 | 8.593 | 0.0 | 32.9 | 21.5 | 26.5 | 28.9 |
| hsa-miR-145-5p | 48 | 24.6 | 6.366 | 0.0 | 36.4 | 23.1 | 25.4 | 27.5 |
| hsa-miR-146a-5p | 48 | 21.2 | 5.475 | 0.0 | 29.9 | 21.1 | 22.1 | 22.6 |

Ocjena rada u tijeku

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hsa-miR-150-5p | 48 | 16.8 | 4.854 | 0.0 | 29.3 | 15.9 | 16.3 | 17.6 |
| hsa-miR-152-3p | 48 | 24.1 | 7.779 | 0.0 | 31.1 | 25.0 | 25.8 | 26.7 |
| hsa-miR-155-5p | 48 | 23.5 | 0.834 | 22.1 | 24.9 | 22.9 | 23.4 | 23.9 |
| hsa-miR-15a-5p | 48 | 23.1 | 5.799 | 0.0 | 29.7 | 22.0 | 23.2 | 25.8 |
| hsa-miR-16-5p | 48 | 18.7 | 5.371 | 0.0 | 27.0 | 16.8 | 18.3 | 20.6 |
| hsa-miR-181a-5p | 48 | 135.9 | 543.048 | 0.0 | 2626.9 | 22.2 | 23.2 | 24.9 |
| hsa-miR-181b-5p | 48 | 24.0 | 3.717 | 19.2 | 38.9 | 22.5 | 22.9 | 24.5 |
| hsa-miR-185-5p | 48 | 22.9 | 5.925 | 0.0 | 35.5 | 21.6 | 22.8 | 24.7 |
| hsa-miR-192-5p | 48 | 26.6 | 3.934 | 17.6 | 38.0 | 24.6 | 26.6 | 27.5 |
| hsa-miR-193a-3p | 48 | 25.1 | 12.118 | 0.0 | 37.8 | 26.4 | 29.8 | 31.7 |
| hsa-miR-193b-3p | 48 | 26.9 | 9.161 | 0.0 | 35.7 | 27.4 | 29.7 | 31.3 |
| hsa-miR-195-5p | 48 | 17.7 | 6.396 | 0.0 | 26.5 | 16.7 | 18.2 | 20.2 |
| hsa-miR-196b-5p | 48 | 26.0 | 8.578 | 0.0 | 33.3 | 26.0 | 27.4 | 29.9 |
| hsa-miR-200a-3p | 48 | 26.0 | 12.325 | 0.0 | 33.9 | 29.0 | 30.8 | 32.8 |
| hsa-miR-200b-3p | 48 | 25.4 | 5.890 | 0.0 | 31.8 | 25.4 | 26.3 | 27.7 |
| hsa-miR-200c-3p | 48 | 24.9 | 5.694 | 0.0 | 31.3 | 24.9 | 25.7 | 26.8 |
| hsa-miR-206 | 48 | 24.6 | 16.789 | 0.0 | 39.5 | 0.0 | 33.6 | 36.1 |
| hsa-miR-211-5p | 48 | 23.5 | 16.065 | 0.0 | 39.5 | 0.0 | 33.1 | 34.2 |
| hsa-miR-214-3p | 48 | 31.2 | 7.412 | 0.0 | 38.9 | 31.0 | 32.4 | 34.3 |
| hsa-miR-215-5p | 48 | 29.9 | 6.984 | 0.0 | 36.3 | 29.9 | 31.4 | 32.4 |
| hsa-miR-216-5p | 48 | 30.0 | 12.078 | 0.0 | 39.5 | 32.5 | 33.3 | 35.9 |
| hsa-miR-218-5p | 48 | 27.9 | 13.266 | 0.0 | 37.4 | 32.3 | 33.2 | 35.0 |
| hsa-miR-223-3p | 48 | 17.8 | 4.254 | 13.8 | 32.8 | 15.2 | 16.8 | 18.2 |
| hsa-miR-22-3p | 48 | 22.1 | 3.649 | 17.1 | 29.9 | 19.4 | 20.9 | 24.6 |
| hsa-miR-23b-3p | 48 | 20.5 | 6.662 | 0.0 | 27.1 | 21.1 | 22.0 | 22.9 |
| hsa-miR-24-3p | 48 | 18.7 | 6.315 | 0.0 | 27.2 | 18.8 | 19.5 | 21.0 |
| hsa-miR-25-3p | 48 | 20.6 | 5.278 | 0.0 | 30.3 | 19.6 | 20.7 | 21.9 |
| hsa-miR-26a-5p | 48 | 20.0 | 5.536 | 15.9 | 38.7 | 17.5 | 18.0 | 19.6 |
| hsa-miR-26b-5p | 48 | 20.5 | 4.981 | 16.2 | 35.1 | 18.3 | 18.8 | 19.8 |
| hsa-miR-296-5p | 48 | 28.3 | 2.255 | 24.2 | 33.6 | 26.8 | 28.7 | 29.7 |
| hsa-miR-29a-3p | 48 | 20.9 | 3.445 | 16.5 | 33.0 | 19.1 | 20.2 | 21.9 |
| hsa-miR-29b-3p | 48 | 20.6 | 4.886 | 0.0 | 26.0 | 20.5 | 21.1 | 21.7 |
| hsa-miR-29c-3p | 48 | 19.9 | 5.854 | 0.0 | 36.1 | 19.1 | 19.3 | 21.1 |
| hsa-miR-30a-5p | 48 | 23.6 | 4.069 | 19.3 | 34.3 | 21.2 | 22.0 | 25.0 |
| hsa-miR-30c-5p | 48 | 22.4 | 4.219 | 18.6 | 35.6 | 19.7 | 21.2 | 23.1 |
| hsa-miR-335-5p | 48 | 27.8 | 2.972 | 24.3 | 33.6 | 25.6 | 27.0 | 28.1 |
| hsa-miR-34a-5p | 48 | 27.8 | 7.500 | 0.0 | 38.2 | 27.2 | 29.3 | 30.7 |
| hsa-miR-34b-3p | 48 | 30.3 | 6.977 | 0.0 | 38.6 | 30.1 | 31.0 | 32.2 |
| hsa-miR-34c-5p | 48 | 23.1 | 15.853 | 0.0 | 39.0 | 0.0 | 30.6 | 33.1 |
| hsa-miR-370-3p | 48 | 26.9 | 3.467 | 17.9 | 31.9 | 24.9 | 26.5 | 29.6 |
| hsa-miR-372-3p | 48 | 18.2 | 18.042 | 0.0 | 38.7 | 0.0 | 22.6 | 36.1 |
| hsa-miR-424-5p | 48 | 22.1 | 7.480 | 0.0 | 30.0 | 21.7 | 23.5 | 24.9 |
| hsa-miR-449a | 48 | 30.9 | 7.513 | 0.0 | 38.8 | 30.5 | 32.3 | 34.3 |
| hsa-miR-483-3p | 48 | 31.1 | 8.398 | 0.0 | 38.3 | 31.1 | 33.1 | 35.3 |
| hsa-miR-483-5p | 48 | 29.1 | 10.555 | 0.0 | 39.2 | 27.2 | 33.1 | 35.1 |

Universiti Malaya

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hsa-miR-486-5p | 48 | 21.0 | 5.198 | 0.0 | 27.2 | 19.9 | 22.1 | 23.8 |
| hsa-miR-497-5p | 48 | 27.3 | 9.211 | 0.0 | 36.0 | 27.5 | 29.4 | 32.1 |
| hsa-miR-502-5p | 48 | 30.1 | 2.927 | 25.5 | 35.3 | 27.8 | 29.8 | 31.7 |
| hsa-miR-517b-3p | 48 | 11.6 | 16.493 | 0.0 | 38.8 | 0.0 | 0.0 | 30.6 |
| hsa-miR-520f-3p | 48 | 27.4 | 14.939 | 0.0 | 39.1 | 30.0 | 34.4 | 36.7 |
| hsa-miR-542-5p | 48 | 28.2 | 9.212 | 0.0 | 35.5 | 28.6 | 30.2 | 32.5 |
| hsa-miR-622 | 48 | 29.4 | 9.545 | 0.0 | 37.4 | 30.5 | 31.6 | 33.5 |
| hsa-miR-7-5p | 48 | 25.2 | 3.426 | 20.5 | 34.0 | 23.2 | 24.3 | 26.2 |
| hsa-miR-96-5p | 48 | 25.4 | 10.747 | 0.0 | 38.5 | 25.1 | 28.3 | 31.6 |
| hsa-miR-99a-5p | 48 | 25.8 | 8.646 | 0.0 | 34.5 | 26.7 | 27.7 | 28.3 |
| hsa-miR-96-5p (2) | 48 | 22.5 | 7.316 | 0.0 | 30.5 | 23.5 | 24.1 | 25.5 |

N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija.

Tablica 4.57 prikazuje statističku značajnost (Kruskal-Wallis ) i jačinu (veličinu) učinka (engl. *effect size*, $\varepsilon^2$) povezanosti između razina miRNA .Analizirani su podaci za ukupno: dvanaest oboljelih ispitanika prema dijagnozi karcinom malih stanica, četrnaest oboljelih ispitanika prema dijagnozi adenokarcinomi ne-malih stanica, četrnaest oboljelih ispitanika prema dijagnozi planocelularni karcinomi ne-malih staniaca te osam zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini.

**Tablica 4.57**.Statistička značajnost i jačina učinka za miRNA

| miRNA | p | $\varepsilon^2$ | miRNA | p | $\varepsilon^2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| hsa-let-7a-5b | 0,443 | 0,122 | hsa-miR-196b-5p | 0,542 | 0,098 |
| hsa-let-7b-5b | 0,290 | 0,170 | hsa-miR-200a-3p | 0,461 | 0,117 |
| hsa-let-7c-5p | 0,188 | 0,218 | hsa-miR-200b-3p | 0,759 | 0,053 |
| hsa-let-7d-5p | 0,424 | 0,127 | hsa-miR-200c-3p | 0,662 | 0,072 |
| hsa-let-7e-5p | 0,039 | 0,333 | hsa-miR-206 | 0,943 | 0,018 |
| hsa-let-7f-5p | 0,582 | 0,089 | hsa-miR-211-5p | 0,667 | 0,071 |
| hsa-let-7g-5p | 0,115 | 0,270 | hsa-miR-214-3p | 0,092 | 0,293 |
| hsa-let-7i-5p | 0,485 | 0,111 | hsa-miR-215-5p | 0,340 | 0,152 |
| hsa-miR-1-3p | 0,388 | 0,137 | hsa-miR-216-5p | 0,162 | 0,233 |
| hsa-miR-100-5p | 0,392 | 0,136 | hsa-miR-218-5p | 0,664 | 0,072 |
| hsa-miR-101-3p | 0,044 | 0,324 | hsa-miR-223-3p | 0,259 | 0,183 |
| hsa-miR-122-5p | 0,096 | 0,289 | hsa-miR-22-3p | 0,185 | 0,219 |
| hsa-miR-124-3p | 0,007 | 0,547 | hsa-miR-23b-3p | 0,561 | 0,093 |
| hsa-miR-125a-5p | 0,703 | 0,064 | hsa-miR-24-3p | 0,700 | 0,065 |
| hsa-miR-125b-5p | 0,146 | 0,245 | hsa-miR-25-3p | 0,956 | 0,015 |
| hsa-miR-126-3p | 0,327 | 0,157 | hsa-miR-26a-5p | 0,087 | 0,299 |
| hsa-miR-128-3p | 0,416 | 0,129 | hsa-miR-26b-5p | 0,669 | 0,071 |
| hsa-miR-1291 | 0,261 | 0,182 | hsa-miR-296-5p | 0,071 | 0,300 |

Osjena rada

| miRNA | p | $\varepsilon^2$ | miRNA | p | $\varepsilon^2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| hsa-miR-133a-3p | 0,836 | 0,039 | hsa-miR-29a-3p | 0,053 | 0,349 |
| hsa-miR-133b | 0,169 | 0,229 | hsa-miR-29b-3p | 0,500 | 0,107 |
| hsa-miR-137 | 0,757 | 0,054 | hsa-miR-29c-3p | 0,049 | 0,357 |
| hsa-miR-138-5p | 0,431 | 0,125 | hsa-miR-30a-5p | 0,083 | 0,304 |
| hsa-miR-140-5p | 0,147 | 0,243 | hsa-miR-30c-5p | 0,167 | 0,230 |
| hsa-miR-141-3p | 0,541 | 0,098 | hsa-miR-335-5p | 0,315 | 0,161 |
| hsa-miR-142-3p | 0,274 | 0,177 | hsa-miR-34a-5p | 0,057 | 0,304 |
| hsa-miR-143-3p | 0,735 | 0,058 | hsa-miR-34b-3p | 0,802 | 0,045 |
| hsa-miR-145-5p | 0,301 | 0,166 | hsa-miR-34c-5p | 0,241 | 0,191 |
| hsa-miR-146a-5p | 0,377 | 0,141 | hsa-miR-370-3p | 0,148 | 0,243 |
| hsa-miR-150-5p | 0,146 | 0,244 | hsa-miR-372-3p | 0,394 | 0,136 |
| hsa-miR-152-3p | 0,925 | 0,021 | hsa-miR-424-5p | 0,455 | 0,119 |
| hsa-miR-155-5p | 0,228 | 0,197 | hsa-miR-449a | 0,547 | 0,097 |
| hsa-miR-15a-5p | 0,205 | 0,209 | hsa-miR-483-3p | 0,978 | 0,009 |
| hsa-miR-16-5p | 0,241 | 0,191 | hsa-miR-483-5p | 0,729 | 0,059 |
| hsa-miR-181a-5p | 0,676 | 0,069 | hsa-miR-486-5p | 0,034 | 0,393 |
| hsa-miR-181b-5p | 0,168 | 0,230 | hsa-miR-497-5p | 0,518 | 0,103 |
| hsa-miR-185-5p | 0,760 | 0,053 | hsa-miR-502-5p | 0,051 | 0,323 |
| hsa-miR-192-5p | 0,608 | 0,083 | hsa-miR-517b-3p | 0,133 | 0,255 |
| hsa-miR-193a-3p | 0,049 | 0,357 | hsa-miR-520f-3p | 0,826 | 0,041 |
| hsa-miR-193b-3p | 0,203 | 0,209 | hsa-miR-542-5p | 0,037 | 0,386 |
| hsa-miR-542-5p | 0,037 | 0,386 | hsa-miR-195-5p | 0,091 | 0,296 |
| hsa-miR-622 | 0,975 | 0,010 | | | |
| hsa-miR-7-5p | 0,131 | 0,256 | | | |
| hsa-miR-96-5p | 0,087 | 0,298 | | | |
| hsa-miR-99a-5p | 0,442 | 0,122 | | | |
| hsa-miR-96-5p (2) | 0,984 | 0,007 | | | |

U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Objavljeno u tiskanom

**Tablica 4.58.** Raspodjela vrijednosti miRNA prema dijagnozi za vrijednosti sa statističkom značajnošću iz tablice 4.53

| | Dg | N | M | SD | Minimum | Maksimum | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hsa-miR-124-3p | Malih stanica | 12 | 27,9 | 1,821 | 26,2 | 30,8 | 26,52 | 27,7 | 28,8 |
| | NSCLC-AC | 14 | 29,1 | 1,339 | 27 | 31 | 28,48 | 29,2 | 29,7 |
| | NSCLC-PC | 14 | 33,7 | 2,151 | 30,2 | 35,7 | 32,43 | 34,2 | 35,3 |
| | Kontrola | 8 | 29,9 | 5,785 | 21,7 | 35,1 | 28,39 | 31,4 | 32,9 |
| hsa-miR-193a-3p | Malih stanica | 12 | 23,3 | 11,543 | 0 | 30,6 | 26,25 | 27,5 | 28,3 |
| | NSCLC-AC | 14 | 28,8 | 2,267 | 24,8 | 31,2 | 28,03 | 29,4 | 30,2 |
| | NSCLC-PC | 14 | 18,7 | 17,645 | 0 | 37,8 | 0 | 30,1 | 31,4 |
| | Kontrola | 8 | 33,4 | 1,476 | 32,2 | 35,5 | 32,48 | 32,9 | 33,8 |
| hsa-miR-29c-3p | Malih stanica | 12 | 19,3 | 2,278 | 15,8 | 22,7 | 18,49 | 19,4 | 20,2 |
| | NSCLC-AC | 14 | 16,4 | 8,074 | 0 | 20,9 | 18,82 | 19,2 | 20 |
| | NSCLC-PC | 14 | 24 | 5,883 | 19,2 | 36,1 | 20,45 | 21,9 | 24,9 |
| | Kontrola | 8 | 19 | 0,346 | 18,5 | 19,3 | 18,97 | 19,2 | 19,2 |
| hsa-miR-486-5p | Malih stanica | 12 | 21,2 | 2,634 | 17,7 | 25,3 | 19,99 | 20,6 | 22,4 |
| | NSCLC-AC | 14 | 16,6 | 8,237 | 0 | 22,1 | 18,64 | 19,3 | 20,2 |
| | NSCLC-PC | 14 | 23,2 | 2,602 | 19,9 | 27,2 | 21,39 | 23,7 | 24,5 |
| | Kontrola | 8 | 23,4 | 1,484 | 22,1 | 25,1 | 22,21 | 23,3 | 24,5 |
| hsa-miR-542-5p | Malih stanica | 12 | 29,7 | 2,558 | 27,1 | 34,1 | 28 | 29,1 | 30,6 |
| | NSCLC-AC | 14 | 20 | 15,668 | 0 | 33,8 | 6,79 | 28,1 | 29,9 |
| | NSCLC-PC | 14 | 32,7 | 2,111 | 30 | 35,5 | 30,92 | 33 | 34,3 |
| | Kontrola | 8 | 30,5 | 1,117 | 29,6 | 32 | 29,62 | 30,1 | 31 |

NSCLC AC -Adenokarcinomi ne-malih stanica, NSCLC PC -planocelularni karcinom ne- malih stanica, Dg - dijagnoza, N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija

Ocjena u tijeku

**Tablica 4.58.** Raspodjela vrijednosti miRNA prema dijagnozi za vrijednosti sa statističkom značajnošću iz tablice 4.53. (nastavak iz prethodne stranice)

| | Dg | N | M | SD | Minimum | Maksimum | DK | Medijan | GK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| hsa-let-7e-5p | Malih stanica | 12 | 21,7 | 2,316 | 18,4 | 25,5 | 21,0 | 21,4 | 22,2 |
| | NSCLC-AC | 14 | 18,2 | 8,932 | 0,0 | 23,2 | 20,9 | 21,3 | 22,1 |
| | NSCLC-PC | 14 | 25,3 | 5,914 | 21,3 | 38,2 | 21,7 | 23,6 | 25,3 |
| | Kontrola | 8 | 23,6 | 0,509 | 23,0 | 24,3 | 23,4 | 23,5 | 23,8 |
| hsa-miR-29a-3p | Malih stanica | 12 | 19,8 | 1,927 | 16,5 | 22,1 | 19,2 | 20,2 | 20,6 |
| | NSCLC-AC | 14 | 20,9 | 2,443 | 18,9 | 25,3 | 19,2 | 20,0 | 21,5 |
| | NSCLC-PC | 14 | 23,4 | 4,646 | 19,2 | 33,0 | 20,9 | 22,1 | 23,8 |
| | Kontrola | 8 | 18,2 | 1,192 | 17,2 | 19,4 | 17,2 | 18,2 | 19,2 |
| hsa-miR-101-3p | Malih stanica | 12 | 21,9 | 2,460 | 18,8 | 25,7 | 20,3 | 21,8 | 23,0 |
| | NSCLC-AC | 14 | 21,7 | 1,659 | 19,9 | 24,3 | 20,5 | 21,4 | 22,5 |
| | NSCLC-PC | 14 | 25,7 | 3,667 | 22,0 | 32,0 | 22,5 | 26,5 | 27,3 |
| | Kontrola | 8 | 23,1 | 1,479 | 21,5 | 24,4 | 22,1 | 23,3 | 24,4 |
| hsa-miR-195-5p | Malih stanica | 12 | 18,0 | 3,716 | 14,7 | 25,1 | 16,1 | 16,9 | 18,0 |
| | NSCLC-AC | 14 | 14,8 | 7,348 | 0,0 | 19,6 | 16,6 | 17,0 | 18,3 |
| | NSCLC-PC | 14 | 18,4 | 8,908 | 0,0 | 26,5 | 17,4 | 19,6 | 24,1 |
| | Kontrola | 8 | 20,4 | 0,652 | 19,9 | 21,3 | 20,0 | 20,2 | 20,6 |
| hsa-miR-502-5p | Malih stanica | 12 | 28,0 | 2,727 | 25,5 | 33,3 | 26,8 | 27,3 | 27,9 |
| | NSCLC-AC | 14 | 29,8 | 2,857 | 27,6 | 35,3 | 28,1 | 28,9 | 29,8 |
| | NSCLC-PC | 14 | 31,6 | 3,249 | 27,3 | 35,2 | 29,1 | 31,3 | 34,5 |
| | Kontrola | 8 | 30,9 | 0,895 | 30,2 | 32,1 | 30,2 | 30,7 | 31,3 |

NSCLC AC -Adenokarcinomi ne-malih stanica, NSCLC PC -planocelularni karcinom ne- malih stanica, Dg - dijagnoza, N-broj ispitanika; M-srednja vrijednost; -/+95% IP-interval pouzdanosti; medijan = medijalna vrijednost; Minimum/ maksimum-najniža i najviša izmjerena vrijednost; DK/GK-donji i gornji kvartil; SD-standardna devijacija

U tablicama koje slijede, prikazani su rezultati višestrukih usporedbi miRNA, koje su pokazale statističku značajnost iz prethodnih analiza (hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-542-5p, hsa-miR-7e-5p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-101-3p, hsa-miR-502-5p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-296-5p) između skupina oboljelih ispitanika s dijagnozama: karcinomi malih stanica, karcinomi planocelularni ne-malih stanica i karcinomi planocelularni ne-malih stanica te zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Skupine su uspoređivane prema medijan vrijednosti za analiziranu miRNA (Kruskal-Wallis test).

Ocjenski rad

Tablica 4.59 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-29a-3p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma planocelularni ne-malih stanica u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine (p=0,066).

**Tablica 4.59.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-29a-3p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,991 | 0,395 | 0,576 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,380 | 0,430 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,066 |
| 9 kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Tablica 4.60 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-29c-3p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma planocelularni ne-malih stanica i adenokarcinoma ne-malih stanica (p=0,061). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti prema dijagnozama i kontrolnoj skupini ispitanika.

**Tablica 4.60.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR- 29c-3p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 1,000 | 0,246 | 0,974 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,061 | 0,997 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,105 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.61 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-193a-3p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma malih stanica u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine (p=0,051).

**Tablica 4.61.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-193a-3p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,749 | 1,000 | 0,051 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 1,000 | 0,040 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,315 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 4 karcinom ne-malih stanica nediferencirani, 5 -karcinomi van plućnog sijela, 6 - karcinomi s metastazama, 7- neuroendokrini karcinomi, 8 - ostali , 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Tablica 4.62 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-486-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinomi ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (p=0,040). Razlike postoje i između skupina oboljelih ispitanika adenokarcinomi ne-malih stanica i planocelularni karcinom ne-malih stanica (p=0,061).

Tablica 4.62. Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-486-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,572 | 0,749 | 0,576 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,061 | 0,040 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,997 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.63 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-542-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom karcinoma planocelularni ne-malih stanica i adenokarcinoma ne-malih stanica (p=0,060 ). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti prema dijagnozama i kontrolnoj skupini ispitanika

**Tablica 4.63.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR- 542-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,748 | 0,139 | 0,919 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,060 | 0,428 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,232 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Tablica 4.64 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-7e-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinomi ne-malih stanica u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine (p=0,066)

**Tablica 4.64.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-7e-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,940 | 0.395 | 0,327 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0.150 | 0.066 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 1.00 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.65 prikazuje analizu za hsa-miR-124-3p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama karcinoma i kontrolne skupine zdravih ispitanika koja nije pokazala značajnost između skupinama.

**Tablica 4.65.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-124-3p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,316 | 0,022 | 0,710 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,021 | 0,780 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,548 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni,

9 -kontrolna skupina.

Tablica 4.66 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-101-3p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinoma ne -malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom (p=0,061). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti prema dijagnozama i kontrolnoj skupini ispitanika.

**Tablica 4.66.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-101-3p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,999 | 0,246 | 0,829 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,061 | 0,232 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,668 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Osnova rada u tijeku

Tablica 4.67 prikazuje analizu za hsa-miR-502-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama karcinoma i kontrolne skupine zdravih ispitanika koja nije pokazala značajnost između skupinama.

**Tablica 4.67.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-502-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,246 | 0,139 | 0,829 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,618 | 0,232 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,997 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina.

Tablica 4.68 prikazuje analizu za hsa-miR-34a-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozama karcinoma i kontrolne skupine zdravih ispitanika koja nije pokazala značajnost između skupinama.

**Tablica 4.68.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-34a-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,973 | 0,316 | 0,576 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,612 | 0,430 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,668 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina.

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.69 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-96-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinoma ne –malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom (p=0,040). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti prema dijagnozama i kontrolnoj skupini ispitanika.

**Tablica 4.69.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-96-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,8263 | 0,662 | 0,576 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,3761 | 0,040 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,981 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Tablica 4.70 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-195-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinoma ne –malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom (p=0,040 ). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti prema dijagnozama i kontrolnoj skupini ispitanika.

**Tablica 4.70.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-195-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,999 | 0,662 | 0,320 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,277 | 0,040 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,981 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

Tablica 4.71 prikazuje statističku značajnost hsa-miR-296-5p između skupine oboljelih ispitanika s dijagnozom adenokarcinoma ne –malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom (p=0,040). U ostalim skupinama nema statističke značajnosti između skupina i kontrolne skupine ispitanika.

**Tablica 4.71.** Testovi višestrukih usporedbi hsa-miR-296-5p u razinama prema dijagnozi

| Dijagnoza | 1 | 2 | 3 | 9 |
|---|---|---|---|---|
| 1 Karcinomi malih stanica | | 0,572 | 0,940 | 0,442 |
| 2 Adenokarcinomi ne-malih stanica | | | 0,380 | 0,040 |
| 3 Planocelularni ne-malih stanica | | | | 0,941 |
| 9 Kontrola | | | | |

1 -karcinom malih stanica, 2 -adenokarcinomi ne-malih stanica, 3 -karcinom ne-malih stanica planocelularni, 9 -kontrolna skupina. U tablici su dobivene statističke razlike istaknute drugom bojom.

Ocjena rada u tijeku

# 5. RASPRAVA

Karcinom pluća razvija se kao posljedica složenog međudjelovanja faktora okoliša, životnih navika i gena. Istraživanjem se željela ispitati dijagnostička osjetljivost i specifičnost potencijalnih biobiomarkera karcinoma pluća kod različitih tipova i usporediti ih s onima koji se danas koriste u dijagnostici (70). Potencijalni serumski biomarkeri HE4, PAR1 i proGRP odabrani su za istraživanje jer sudjeluju u tumorskoj genezi i zbog njihove pojavnosti kod različitih vrsta karcinoma. Serumski biomarker HE4 koristi se kao biomarker za dijagnozu karcinoma jajnika i endometrija, sudjeluje i u regulaciji proliferacije stanice karcinoma, migraciji i osjetljivosti na lijekove (71,96). Pošto taj glikolizirani protein pripada *WFDC* grupi gena koji se nalazi na 20. kromosomu, u segmentu koji se često pojačava i u mnogim drugim vrstama karcinoma (dojke, jajnika, debelog crijeva, gušterače i pluća), željeli smo istražiti njegova vrijednost u ispitanika s karcinomom pluća.Protein proteaza aktivirani receptori uključen je u istraživanje jer su njegove povišene vrijednosti nađene kod različitih vrsta karcinoma što potvrđuje pretpostavke da osim u normalnim biološkim funkcijama sudjeluje i u tumorskoj genezi (97). Pro-gastrin oslobađajući peptid odabran je za istraživanje kao novi biobiomarker u dijagnostici karcinoma pluća jer još nije ušao u širu svakodnevnu kliničku praksu zbog nedovoljno podataka o njegovoj osjetljivosti i specifičnosti u kliničkoj praksi. Ovim istraživanjem željelo se dodatno istražiti njegova korelacija s ostalim biomarkerima i dijagnostičkim parametrima.

## 5.1. Upala kod karcinoma pluća

Višegodišnja istraživanja karcinoma pluća, ukazuju na prisutnost upale kod oboljelih već u ranoj fazi bolesti. Krvni biomarkeri upale povišeni su kod pacijenata koji boluju od karcinoma i mogu biti dijagnostički biomarker nespecifične upalne reakcije koja je posljedica tumorskih procesa. U istraživanju su ispitani upalni parametri CRP, broj leukocita i njihovi omjeri u cilju utvrđivanja korelacije upalnih i tumorskih procesa kod ispitanika s karcinomima pluća. Povišene vrijednosti CRP-a na početku liječenja imali su ispitanici u svim grupama u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika što je vidljivo u tablicama 4.22, 4.23 što rezultira p= <0,001(Kruskal-Wallis). Dobiveni rezultati potvrđuju i dosadašnja

Ocjena rada u tijeku

istraživanja (98) da je CRP povišen u ranoj fazi bolesti. Rezultati su u skladu s dvogodišnjim istraživanjem Mc Donald i suradnika (99) koji su utvrdili da je CRP jedan od prvih pokazatelja tumorskog procesa i da s najmanje jednim simptomom karcinoma pluća povećava vjerojatnost nastanka bolesti za četiri puta. Vrlo visoka specifičnost ovog testa u dijagnostici karcinoma pluća potvrđena je i u ovom istraživanju (tablica 4.25 ). Upalni proces koji se javlja tijekom razvoja karcinoma pluća često je praćen s leukocitozom i abnormalnostima u njihovim odnosima što je potvrdilo i ovo istraživanje. Statistički značajan porast CRP-a u početnoj fazi bolesti popraćen je blažom leukocitozom koja je vidljiva u grupi adenokarcinoma tablica (4.42) što rezultira p= 0,001(Kruskal-Wallis). Veza između upale i karcinoma još uvijek nije sasvim jasna a eksperimentalne studije ukazuju da tumorske stanice proizvode razne citokine koji privlače razne vrste leukocita i potiču ih na lučenje interleukina (IL) i interferona koji aktiviraju porast reaktanta akutne faze u cirkulaciji, kao što je CRP (100,101). Tumorske stanice luče i različite kemokine koji privlače upalne stanice neutrofile, limfocite, monocite koji stvaraju povoljno mikrookruženje, a koje pogoduje rastu tumora i aktivaciji angiogeneze. Hipoksija ili nekroza posljedično dovode do neravnoteže između neutrofila i limfocita što je vidljivo i u ovom istraživanju. Povišene vrijednosti omjera NRL prisutne su kod ispitanika u svim patohistološkim vrstama karcinoma pluća i statistički se značajno razlikuju od omjera s zdravom kontrolnom skupinom tablice (4,48 i 4.49). Dobiveni rezultati ovog istraživanja potvrđuju i ranija istraživanja da su omjeri neutrofila i limfocita dobri biomarkeri za praćenje upalnog odgovora dok novija istraživanja upućuju i na povezanost progresije tumorskog rasta, prognozom i ishodom bolesti (102-108). Osim leukocita, važnu ulogu u upali imaju i trombociti jer sudjeluju u imunološkom odgovoru i obnovi tkiva. Osim njihove pozitivne uloge u imunološkom odgovoru, trombociti putem citokina i endotelnog faktora rasta (VEGF, *engl. vascular endothelial growth factor*) aktivno sudjeluju u tumorogenezi pojačavajući angiogenezu, a time i rast tumora. Tumorske stanice pak luče čimbenike koji zadržavaju trombocite i tako štite svoje okruženje i potiču proliferaciju i epitelno-mezenhimalnu tranziciju (109). Reaktivni odgovor organizma na tako promijenjene fiziološke mehanizme je trombocitoza koja je česta kod bolesnika s karcinomom pluća. Prosječni volumen trombocita - MPV (engl. *Mean Platelet Volume)* je test koji govori o veličini trombocita, njihovoj funkcionalnosti, gubitku i stvaranju u koštanoj srži i obrnuto je proporcionalan s brojem trombocita i mijenja se u različitim bolestima.(108) U našem istraživanju nisu nađene razlike MPV-a između ispitanika s karcinomima pluća i zdrave kontrolne skupine (tablica 4.46) što se poklapa s ranijim istraživanjima (Karagozi i sur. 2009, i Kemal i sur, 2014), (109,112). Literaturni podaci ukazuju na razlike u rezultatima MPV

Ocjena rada u tijeku

različitih studija što autori povezuju sa stadijem bolesti. Raniji stadiji bolesti ukazuju na sniženi MPV zbog aktivacije koštane srži i pojačane proizvodnje trombocita, dok se razvojem bolesti uslijed velike potrošnje MPV, povećava jer koštana srž u cirkulaciju izbacuje velike trombocite (makrotrombocite ) (101-107). Osim već spomenutih odnosa NRL i MPV željeli smo istražiti odnose omjera trombocita i limfocita (PRL; *eng. plateleto-lymphocyte ratio )* između bolesnika s karcinomom pluća i zdravih ispitanika te potvrditi rezultate naših prethodnih istraživanja Nikolić i sur. (107). Ovo istraživanje nije potvrdilo rezultate već spomenutog istraživanja jer značajne statističke razlike u omjeru PRL vidljive su samo u grupi karcinoma ne-malih stanica -planocelularni naspram zdrave kontrolne skupine (tablica 4.51 i 4.52) dok su Nikolić i sur. u svim patohistološkim skupinama karcinoma ukazali na statističku značajnost. Dobivene razlike se mogu tumačiti u probiru ispitanika između dva istraživanja kao i većem broju ispitanika. U retrospektivnom istraživanju (Nikolić i sur.) ušli su svi ispitanici s potvrđenom dijagnozom neovisno o stadiju bolesti, za razliku od ovoga istraživanja u kojem su bili uključeni ispitanici u početnoj fazi bolesti i prije provedbe terapeutskih postupaka. Unatoč razlikama dobiveni rezultati ovog istraživanju potvrdili su naša očekivanja da bi omjeri NRL i PRL mogli biti korisni u dijagnostici karcinoma pluća a MPV ukazuje na prognostičku ulogu (108-112).

## 5.2. Albumini i prealbumini

Albumini kao najzastupljeniji proteini plazme sudjeluju u brojnim važnim fiziološkim funkcijama ali su i negativni protein akutne faze upale. U reakciji akutne faze njihove koncentracije padaju zbog smanjene sinteze pod utjecajem IL-6 i redistribucije u međustaničnu tekućinu uslijed povećane propusnosti kapilara i povećanog katabolizma u stanicama (113,114). Kako je upala prisutna kod karcinoma pluća stimulira proliferaciju stanica karcinoma i angiogenezu, željeli smo istražiti dijagnostičku vrijednost albumina i prealbumina kod svih tipova karcinoma pluća i njihovu korelaciju s drugim biomarkerima upale koje smo uvrstili u naše istraživanje. Dosadašnja istraživanja ukazuju da snižene razine albumina prate razne vrste karcinoma što je vjerojatno zbog narušene ravnoteže između tkivnih bjelančevina i bjelančevina plazme. Stanice karcinoma veliki su potrošači aminokiselina pa se nadoknađuju iz drugih tkiva i time narušavaju reverzibilnu ravnotežu bjelančevina u plazmi i tkivima (115). Rezultati našeg istraživanja ukazuju na snižene

Ocjena rada u tijeku

vrijednosti albumina u svim grupama u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika što je vidljivo u tablici 4.39. Rezultati su u skladu i s drugim istraživanjima naročito Fusun i sur. (116) koji su također istraživali povezanost albumina s ostalim upalnim biomarkerima kod ispitanika s karcinomima pluća i potvrdili snižene vrijednosti toga proteina. U retrospektivno kohortnoj studiji Merriel i sur. (117), pratili su incidenciju karcinoma u skupini pacijenata s normalnim u odnosu na skupinu sa sniženim vrijednostima albumina u razdoblju od 12 mjeseci. Utvrdili su statistički značajno povećanu pojavu karcinoma u skupini osoba s hipoalbuminemijom .Osim albumina, kod različitih vrsta karcinoma često su sniženi i prealbumini kao osjetljiv pokazatelj različitih patofizioloških stanja jer ukazuju na sintezu i izlučivanje proteina u jetri. Zbog toga određivanje serumskih proteina može ukazati na rano oštećenje jetre i može biti prognostički čimbenik nekih patofizioloških stanja (118). Tako se npr. prealbumini koriste kao biomarker za predviđanje infekcijskih komplikacija kod operacija gastroenterološkog trakta (119), rizični čimbenik za recidiv kolorektalnog karcinoma (120), prognostički biomarker kod karcinoma pluća ne- malih stanica (121). Oni su korisni biomarkeri i za utvrđivanje nutricijskog stanja kod onkoloških bolesnika jer neizravno utječu na prognozu i uspješnost liječenja (122,123). Rezultati Hu Leo i suradnika (124) utvrdili su značajno sniženje prealbumina kod pacijenata s tuberkulozom i karcinomom pluća što je također u skladu s našim rezultatima. U našem istraživanju utvrđena je značajna razlika između pacijenata oboljelih od karcinoma pluća i kontrolne skupine (tablice 4.36 i 4.37), te je utvrđena statistički značajna razlika između različitih tipova karcinoma. Prema podacima iz literature, vidljivo je da su istraživanja usmjerena uglavnom na prognostičku važnost prealbumina i albumina kod karcinoma dok naši rezultati ukazuju da su oni korisni parametri i u ranom otkrivanju karcinoma pluća.

Ocjena rada u tijeku

## 5.3. Tumorski biomarkeri karcinoma pluća

U kliničkoj praksi za karcinome pluća koriste se tumorski biomarkeri preporučeni od strane Nacionalne akademije za kliničku biokemiju (eng. Nacional Academy of Clinical Biochemistry, NACB ) prema tipovima karcinoma (tablica 1.7). U svakodnevnoj kliničkoj praksi za karcinom malih stanica koriste se biomarkeri Neuron specifična enolaza (NEURON SPECIFIČNA ANOLAZA) te pro Gastrin oslobađajući peptid (pro GRP), koji se zbog nedovoljne istraženosti njegove osjetljivosti i specifičnosti manje koristi u rutinskoj dijagnostici karcinoma pluća (61). Prema literaturi, prvi izbor za dijagnozu karcinoma pluća ne - malih stanica je neuron specifična enolaza , što je potvrdilo i naše istraživanje. U skupini ispitanika s dijagnozom karcinoma pluća malih stanica taj biomarker je pokazao značajnu statističku razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom i skupinama drugih tipova karcinoma pluća, te osrednju osjetljivost u skupini karcinoma malih stanica i vrlo visoku specifičnost u dijagnostici navedenih bolesti (tablice 4.20-4.23). Statistička značajna razlika prema dijagnozi i usporedbom medijana vrijednosti između skupina i kontrolne skupine pokazao je proGRP u skupini SCLC, $p<0,001$(Kruskal-Wallis ANOVA), što je vidljivo iz tablica 4.13- 4.14. Koristeći ROC krivulju (engl. Receiver Operating) uspoređivane su i vrijednosti proGRP u skupini bolesnika s karcinomom malih stanica i ostalim skupinama tumora pluća i kontrolne skupine, te uspoređivanjem samo skupine bolesnika s karcinomom pluća malih stanica i kontrolne skupine koristeći alternativnu graničnu vrijednost (engl.Cut-off vrijednost) od 44,5 ng/L nižu od preporučene od strane proizvođača i dobili veću osjetljivost nego sugeriranom od strane proizvođača 77,7 ng/L (tablica 4.15-4.17). Iz dobivenih rezultata vidljivo je da proGRP s nižom graničnom vrijednosti ima veću osjetljivost za skupinu bolesnika sa karcinomom malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom i skupinama drugih tipova karcinoma pluća (Dg1<->Dg2-8). Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajne statističke razlike oba biomarkera (NSE, proGRP ) u skupini s karcinom pluća malih stanica i zdrave kontrolne skupine. Dobiveni rezultati su u skladu s drugim prethodnim istraživanjima (126-129). Stieber i sur.(126) utvrdili su gotovo istu dijagnostičku specifičnost i osjetljivost oba biomarkera kao i u našem istraživanju (tablice 4.17 i 4.22), što ukazuje na dijagnostičku značajnost tih biomarkera u dijagnostici karcinoma pluća i moguću veću primjenu proGRP u dijagnostici karcinoma pluća malih stanica.

Za diferencijalnu dijagnozu karcinoma ne -malih stanica kao biomarker izbora koristi se Cyfra 21-1. Kako se njezine povišene vrijednosti mogu naći i kod SCLC željeli smo istražiti korelaciju



Ocjena rada u tijeku

s drugim prije navedenim biomarkerima. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju da je Cyfra 21-1 najosjetljiviji marker karcinome pluća ne-malih stanica i ukazuju na statističku značajnu razliku između skupina adenokarcinoma i planocelularnog karcinoma i kontrolnom skupinom (tablica 4.9) što je u skladu i s drugim istraživanjima (126-128). Ranije studije Molina i sur. te Pujol i sur.(132-133) su ukazale da jako povišene vrijednosti Cyfra 21-1 u početnom stadiju bolesti karcinoma ne-malh stanica ukazuju na lošu prognozu tijeka bolesti, ali i na moguću prognostičku vrijednost toga biomarkera. U istraživanju kojeg je proveo Liu i sur. (130) uočen je visoki postotak bolesnika s visokom razinom Cyfra 21-1 i u skupini karcinoma malih stanica i to čak višom nego u skupinama karcinoma pluća ne-malih stanica , što je potvrđeno i u našem istraživanju (tablice 4.8-4.10).Takve visoke vrijednosti sugeriraju da bi stadij i proširenje bolesti mogli utjecati na povećanu dijagnostičku značajnost toga biomarkera i kod karcinoma pluća malih stanica što bi se trebalo dodatno potvrditi u nekim budućim istraživanjima.

Noviji literaturni podaci (68, 134-137) ukazuju da postoji sve veći interes istraživača za utvrđivanjem moguće dijagnostičke značajnosti HE4 kao mogućeg biomarkera kod različitih tipova karcinoma pluća. Tako su Hai i sur (134) u meta analizi i Wojcik i sur.(129) u svom istraživanju utvrdili prognostičku vrijednost HE4 u skupini pacijenata s karcinomom malih stanica, a Muley i sur.(136) povećanu osjetljivost HE4 u kombinaciji s markerom Cyfra 21-1 kod karcinoma ne-malih stanica.Unatoč malo povišenim vrijednostima HE4 prije operativnog zahvata cilj njihovog istraživanja je bio praćenje pojave recidiva kroz dvije godine. Naše istraživanje nije potvrdilo rezultate prethodnih istraživanja Tugce Korkmaz i sur. (136) kao ni Weissensteiner i sur. (137) koji su u svojim istraživanjima utvrdili povećane koncentracije HE4 u serumu bolesnika u početnom stadiju karcinoma pluća. Naši rezultati ne ukazuju na značajne razlike u koncentraciji HE4 u serumu bolesnika s karcinomom pluća i kontrolne skupine, a niti statistički značajne razlike među promatranim skupinama (tablice 4.29 i 4.30).Skupine su uspoređivane prema meridijanu vrijednosti HE4, a dobivena p vrijednost od 0,644 ne ukazuju na dijagnostičku vrijednost toga biomarkera u početnim stadijima karcinoma pluća. Dobivene razlike u rezultatima možemo tumačiti i ne postojanjem standardne metode za njegovo određivanje kao i korištenju testova različitih proizvođača što može dovesti do analitičkih razlika u dobivenim rezultatima. Kako su neka istraživanja ipak pokazala da bi HE4 mogao biti koristan biomarker za dijagnozu karcinoma pluća to bi u budućnosti trebale utvrditi dobro osmišljene veće studije.

Unatoč podacima u literaturi koji govore o niskom izražaju PAR-1 u normalnom epitelu, a pojačanom izražaju kod mnogih vrsta karcinoma uključujući i karcinom pluća, rezultati našeg



Ocjena rada u tijeku

istraživanja nisu potvrdili našu hipotezu da bi to mogao biti dobar dijagnostički biomarker za rano otkrivanje karcinoma pluća (138 i 139). Dosadašnja istraživanja PAR-1 rađena su kod različitih vrsta karcinoma samo iz kulture tkiva (parafinski blokovi) i staničnim linijama. Ertuk i sur.(76) prvi su u svom istraživanju određivali PAR-1u serumu bolesnika s karcinomom pluća i dobili značajne razlike naspram kontrolne skupine. Slijedom njihovog istraživanja, našim istraživanjem željeli smo potvrditi njihove rezultate i ispitati razine PAR-1 kod svih tipova karcinoma pluća prije terapeutskih postupaka, ali rezultati našeg istraživanja nisu ukazali na statističku značajnost između bolesnika i kontrolne skupine (tablice 4.31 i 4,32) niti potvrdili njegovu dijagnostičku vrijednost kod karcinoma pluća. Dobiveni rezultati navode nas i na mogući zaključak da serum možda nije dobar izbor biološkog materijala za određivanje razine PAR-1 na što ukazuju i rezultati drugih istraživanja različitih vrsta karcinoma gdje također nisu pronađene značajne razlike razine PAR-1 u serumu bolesnika s karcinomom i zdravom kontrolnom skupinom (139-140). Unatoč njegovoj povećanoj ekspresiji *in vitro* u stanicama karcinoma i značajnoj ulozi u patogenezi različitih malignih bolesti te otkrićem protutijela PAR-1 u bolesnika s karcinomom potrebna su veća istraživanja kako bi se dodatno potvrdila dijagnostička vrijednost PAR-1 u serumu kod karcinoma pluća (141 i 142).

## 5.4. Transkripcijski faktor HIF-1α (hypoxia-inducible factor-1)

Koncentracije kisika u tkivu značajno su smanjene kod tumora u usporedbi s normalnim tkivom, a glavni mehanizam prilagodbe na smanjenu dostupnost kisika (hipoksija) je povećana ekspresija transkripcijskog faktora HIF-1α induciranog hipoksijom. Studije su pokazale da je hipoksija važna pojava u fiziologiji progresije tumora i značajna u liječenju tumora, a HIF-1α je stoga važan transkripcijski čimbenik u istraživanju raznih karcinoma pa tako i u karcinoma pluća (143). Trenutno najzastupljenija metoda za procjenu razine aktivnosti HIF-1α unutar tumorske stanice je imunohistokemija na uzorcima tkiva dok se HIF-1α vrlo rijetko određuje u krvi. Iz literature je vidljivo da su istraživanja HIF-1α usmjerena na njegovu ulogu u uvjetima hipoksije i traženju staničnih signalnih puteva koji bi mogli inhibirati njegovu pojačanu ekspresiju i biti moguća terapeutska meta za liječenje. Osim toga procjenjuje se ima li njegova pojačana ekspresija kod karcinoma pluća prognostičku vrijednost jer su hipoksični tumori rezistentni na terapiju i povezani s lošijom prognozom (144-148). Zanimljivo je primijetiti da dosadašnja istraživanja HIF-1α nisu bila usmjerena na njegovu moguću dijagnostičku vrijednost iz periferne krvi kao lakše dostupnog materijala koji bi mogao dati korisne

Ocjena rada u tijeku

informacije za sve tipove karcinoma pluća.

Zbog malog broja istraživanja HIF-1α u krvi oboljelih od karcinoma pluća željeli smo ispitati moguće promjene razine ekspresije HIF-1 alpha kod raznih tipova karcinoma pluća iz periferne krvi uzete ispitanicima prilikom postavljanja dijagnoze metodom lančane reakcije polimeraze s komercijalnim početnicama (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) i kontrolnim genom Abelson kinaze (abl). Evaluacijom dobivenih podataka HIF-1α kod svih skupina karcinoma pluća nismo dobili značajne statističke razlike između skupina s karcinomom pluća u usporedbi kontrolnom skupinom što je vidljivo iz tablice 4.44. U literaturi nismo pronašli podatke o sličnom istraživanju HIF-1α iz periferne krvi kod karcinoma pluća te se ne možemo pozvati na druge rezultate.

Iz dosadašnjih spoznaja vidljivo je da je odnos između HIF-1α i tumora vrlo složen i još uvijek nedovoljno objašnjen, a to potvrđuju različiti rezultati ispitivanja ekspresije HIF-1α u tkivima kod karcinoma pluća ne malih stanica pri uspostavi dijagnoze. U istraživanju Sortaou i sur. (149) ekspresija HIF-1α u tkivu bila je izražena kod 29% ispitanika s karcinomo pluća ne.malih stanica. Veći genski izražaj HIF-1α u tkivu zabilježena je u istraživanjima Daniel E B Swinson i sur. (146) 55,8% i Giatromanolaki i sur. (147) 62% . Teško nam je objasniti zašto rezultati našeg istraživanja na molekularnom nivou nisu potvrdila rezultate pojavnosti ekspresije HIF-1α u krvi iako se pojavljuje u tumorskom tkivu osim ako su u rastu tumora uključeni neki drugi geni iz signalne kaskade. Poznato je da stanična prilagodba na hipoksiju uključuje koordiniranu skupinu velikog i različitog broja grupe gena koje su regulirane od strane HIF-1α i odgovorne za rast i širenje tumora. Mišljenja smo da tumor supresor gen možda još nije izgubio funkciju kao npr. von Hippel-Lindan (*VHL* ) pa nije aktiviran PI3K/AKT/mTOR signalni put, a time ni mRNA i translacija HIF-1α a niti aktivirana transkripcija ostalih gena (150). Iako naše istraživanje nije potvrdilo našu hipotezu da se genski izražaj hipoksija –induciranog čimbenika HIF-1α razlikuju ovisno o tipu karcinoma, smatramo da je korisno i da može pružiti smjer za neka buduća istraživanja koja bi uključivala drugu grupu gena HIF-1α signalnog puta iz krvi kao lako dostupnog materijala za analizu. Moguće je zbog takve sinergije HIF-1α i hipoksije ubrzo će se pronaći neki specifični biomarker za karcinom pluća.

Ocjena rada u tijeku

## 5.4. Mikro RNA

Uloga miRNA u karcinogenezi izazvala je veliki interes u području istraživanja karcinoma i omogućila još bolje razumijevanje molekularne patogeneze malignih bolesti te otvorilo putove za ranu dijagnozu, terapiju i praćenje bolesti. Različiti obrasci ekspresije povezani s vrstom karcinoma i velika stabilnost te prisutnost u krvi i drugim tjelesnim tekućinama miRNA postaju obećavajući biomarkeri. U dosadašnjim istraživanjima utvrđeni su molekularni poremećaji miRNA kod raznih vrsta karcinoma, pa tako i karcinoma pluća. Kako još uvijek nema jasne klasifikacije i standardizacije za određivanje miRNA prema vrsti karcinoma, korišteni su komercijalni testovi miRNA za tumore. Ovim istraživanjem željeli smo istražiti da li je puna krv kao lakše dostupni biološki materijal, dobar izbor za određivanje miRNA kod karcinoma pluća .Dobiveni rezultati ovog istraživanja potvrđuju važnost slijedećih miRNA: hsa-miR 7e5p, hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR29a-3p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR486-5p, hsa-miR34a-5p, hsa-miR502-5p, hsa-miR542-5p i hsa-miR101-3p,sa značajnom statističkom značajnošću između različitih vrsta karcinoma i kontrolne skupine ($p < 0,005$). Osim gore navedenih, slijedeće miRNA ; hsa-miR-96-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-296-5p, pokazale su manju statističku značajnost ali su uzete u daljnju analizu ($p = 0,06$-$0,09$).

Poznato je da se skupina miRNA has- let-7 sastoji od 11 miRNA, a njih šest je smješteno u genetski osjetljivim regijama genoma koje imaju veliku sklonost genetskim promjenama pa u prisutnosti karcinoma dolazi do promjene u ekspresiji. Najveći dio rezultata dosadašnjih istraživanja dobiveni su iz tkiva karcinoma pluća, gdje je i uočena povećana ekspresija u adenokarcinoma ne-malih stanica (151). Novija istraživanja prisutnosti ove i drugih miRNA kod tumora baziraju se na lakše dostupnim biološkim uzorcima kao što su serum, plazma ili puna krv (152). Rezultati ovog istraživanja iz pune krvi potvrđuju promjenu ekspresije let-7e-5p u skupini karcinoma adenokarcinoma ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom. Rezultati ranijih istraživanja ove miRNA iz seruma (153) također ukazuju na statističku značajnost u skupini karcinoma pluća ne-malih stanica adenokarcinoma što sugerira na moguće korištenje miRNA let-7e5p iz krvi kao lakše dostupnog materijala, za bolje razumijevanje bioloških procesa uključenima u karcinome ne-malih stanica, kao i potencijalne ciljeve za terapiju.

Ocjena rada u tijeku

Analiza izraženosti hsa-let-miR-193a-3p pokazala je statistički značajnu razliku u raspodjeli vrijednosti prema dijagnozama ($p = 0,04$). Testovima višestrukih usporedbi utvrđena je statistička značajnost u grupi karcinoma malih stanica ($p = 0,05$) i grupi karcinoma ne-malih stanica adenokarcinoma ($p = 0,04$) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovi rezultati istraživanja koreliraju i sa drugim provedenim istraživanjima koja potvrđuju prisutnost hsa-miR-193a-3p u normalnim tkivima, a u prisutnosti tumora njihova funkcija je poremećena pa zbog inhibirane ekspresije postaju onkogeni. Njihova promijenjena (smanjena) ekspresija kod karcinoma ne-malih stanica, zbog promjene u razini metilacije koja dovodi do potiskivanja proliferacije te pospješuje apoptozu u stanicama karcinoma pluća negativnom regulacijom gena ERBB4 koja je često otkrivena u karcinomima pluća, sugeriraju važnu ulogu hsa-let miRNA-193a-3p u razvoju toga karcinoma, posebice u karcinomima pluća malih stanica i adenokarcinomima ne-malih stanica. Ovi rezultati ukazuju na potencijalnu ulogu hsa-let-miR-193a-3p kao biomarkera za dijagnostiku i praćenje karcinoma pluća, posebice u razlikovanju između različitih histoloških tipova karcinoma pluća. Nadalje, moguće je da terapije usmjerene na vraćanje normalne ekspresije ovog miRNA mogu imati terapijski potencijal u liječenju karcinoma pluća. Buduća istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjela uloga hsa-miR-193a-3p u patogenezi karcinoma pluća i njezin potencijal kao terapijske mete (153-156).

Rezultati analize hsa-let miR-486-5p testovima višestrukih usporedbi u razinama prema dijagnozama karcinoma pluća ukazuju na statističke razlike sa skupinama adenokarcinoma ($p = 0,03$). Podaci srednje i centralne vrijednosti ukazuju na smanjenu razinu ekspresije, što je u skladu s istraživanjima Wang i sur. (157) koji su iz krvi također dobili iste rezultate. Jianjie Zhu i sur. (157), Taochen i sur. (158) su također dobili značajnu statističku razliku za navedenu miRNA, ali iz tumorskog tkiva. Ova konzistentnost rezultata iz različitih istraživanja pruža dodatnu potvrdu važnosti navedene miRNA u razvoju bolesti i potvrdu pouzdanosti rezultata ovog istraživanja. U dostupnim literaturnim podacima nismo pronašli mnogo rezultata za hsa-let miRNA-486 iz seruma, plazme ili pune krvi kod oboljelih od karcinoma pluća, već samo u tkivima ili staničnim linijama.Ovi rezultati stoga su važni jer ukazuju na potencijalnu dijagnostičku vrijednost hsa-miR-486-5p u razlikovanju karcinoma ne-malih stanica-adenokarcinoma od drugih tipova karcinoma pluća te otvaraju nove mogućnosti izbora lakše dostupnog materijala.

Ocjena rada u tijeku

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na statističku značajnost hsa-miR-29a-3p (p=0,05) i hsa-miR-29c-3p (p=0,05) u raspodjeli vrijednosti prema dijagnozama karcinoma pluća, kao i testovima višestrukih usporedbi između skupina. Dobivena je statistička značajnost u skupini planucelularnog karcinoma ne-malih stanica (p=0,06) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Iz dobivenih rezultata vidljiva je pojačana regulacija u skupini planocelularnih karcinoma ne-malih stanica, što potvrđuju i podaci (tablica 4.58) srednje (M=23.4) i centralne vrijednosti (Med= 23,6) u usporedbi s kontrolnom skupinom (M,Med=18,2). Dobiveni rezultati su u korelaciji s drugim istraživanjima gdje je hsa-miR-29a-3p također značajno povećana u skupini bolesnika s karcinomima ne-malih stanica s vrlo visokom osjetljivošću testa, što je u suprotnosti s ranijim istraživanjem Montani i sur. (162) koji su radili probir miRNA iz seruma za tumore pluća gdje hsa-miR-29a-3p nije pokazala visoku osjetljivost za navedenu bolest. Drugi autori (160,161) dobili su također statistički značajne razlike za ovu miRNA kod karcinoma pluća ne-malih stanica s značajno smanjenom ekspresijom u staničnim linijama, a povećanom u tkivima, što nedvojbeno ukazuje na promjenu ekspresije u prisutnosti karcinoma i stadiju bolesti.

Dobivene statističke značajnosti za hsa-miR-29c-3p u testovima višestrukih usporedbi ukazuju da ova miRNA dobro razdvaja karcinome ne-malih stanica; adenokarcinome i planocelularne karcinome od ostalih tipova karcinoma pluća (p=0,02). Rezultati dosadašnjih istraživanja i podaci iz literature ukazuju samo na njezinu terapeutsku vrijednost za liječenje bolesti (163). Budući da trenutno nema dovoljno podataka o mjerenju ovih miRNA u plazmi, serumu ili punoj krvi već samo u tumorskim tkivima smatramo da dobivene statističke značajnosti u ovom istraživanju ukazuju na potencijalnu vrijednost hsa-miR-29a-3p kao biomarkera za dijagnozu planocelularnog karcinoma pluća ne-malih stanica. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila ova povezanost i razumjelo kako miRNA može biti korisna u kliničkoj praksi za ranu dijagnozu ili praćenje bolesti. Nadalje, istraživanja iz plazme ili pune krvi mogla bi pružiti nove uvide u potencijalnu upotrebu miRNA kao biomarkera za dijagnostiku karcinoma pluća.

U analizi raspodjele vrijednosti prema dijagnozi, statistički manje značajni rezultati dobiveni su za miRNA hsa-miR-124-3p (p=0,07). Međutim, testovi višestrukih usporedbi prema dijagnozama nisu pokazali značajnost u usporedbi s kontrolnom skupinom, već samo između skupina karcinoma pluća ne-malih stanica, adenokarcinoma i planocelularnih (p=0,02), što ukazuje da dobro razlikuje skupine karcinoma pluća. Prethodna istraživanja nisu utvrdila promjene ekspresije u ranim stadijima bolesti, što znači da trenutno nije utvrđen dijagnostički potencijal ove miRNA za navedenu bolest (164). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se

Ocjena rada u tijeku

bolje razumjela uloga hsa-miR-124-3p u dijagnostici karcinoma pluća, posebno u ranim stadijima bolesti.

Sljedeća miRNA u kojoj je utvrđena statistička značajnost u distribuciji vrijednosti prema dijagnozi jest hsa-miR-502-5p (p=0,05), međutim, kao ni prethodna, nije pokazala statističku značajnost u testovima višestrukih usporedbi s skupinama karcinoma i kontrolnom skupinom. Pregledom statističke analize vidljivo je da je srednja vrijednost (M) znatno niža u grupi karcinoma - karcinomi malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom i ostalim skupinama karcinoma (adenokarcinomi, planocelularni), što ukazuje na smanjenu ekspresiju. Budući da se hsa-miR-502-5p smatra tumorskom supresorskom mikro RNA koja inhibira rast karcinoma i metastaziranje u karcinomu pluća, dobiveni rezultati upućuju na mogućnost njezine deregulacije u skupini karcinoma pluća malih stanica. Međutim, dobiveni rezultati ne pokazuju potencijalnu dijagnostičku vrijednost za karcinom pluća.

Statistička značajnost u raspodjeli vrijednosti prema dijagnozi vidljiva je i kod hsa-miRNA 542-5p (p=0,02) i testovima višestrukih usporedbi, ali samo između skupina karcinoma pluća ne-malih stanica, adenokarcinoma i planocelularnih (p=0,06), u usporedbi s kontrolnom skupinom i skupinom karcinoma malih stanica, što ukazuje da dobro razlikuje grupe karcinoma ne-malih stanica (adenokarcinoma i planocelularnih) od ostalih skupina karcinoma pluća i kontrolne skupine, kao i ranije spomenuta hsa-let miR-124-3p. Dobiveni rezultati ovog istraživanja u skladu su s istraživanjem Qingfang He i sur. (165) koji su u svom istraživanju radili probir miRNA iz krvi oboljelih od karcinoma pluća adenokarcinoma ne-malih stanica i dobili značajnu statističku razliku razine ekspresije hsa- miRNA 542-5p između grupe karcinoma i kontrolne skupine. Rezultati ovog i njihovog istraživanja ukazuju na visoku ekspresiju hsa- miRNA 542-5p u krvi što nije u skladu sa sniženom ekspresijom iste u tumorskim tkivima. Dosadašnje spoznaje sugeriraju da hsa-miR 542-5p djeluje kao tumorski supresorski gen, pa se razlike u ekspresiji između tkiva i krvi mogu tumačiti da različita regulacija miRNA ovisi o tipovima tkiva gdje može biti onkogen ili tumorsupresor. Validacija rezultata obje studije sugerira da bi hsa-miRNA 542-5p mogla biti korištena za rani probir karcinoma pluća (166,167).

Analiza izraženosti hsa-miRNA-296a-5p pokazala je statistički značajnu razliku u raspodjeli vrijednosti prema dijagnozama (p = 0,07), dok su testovi višestrukih usporedbi utvrdili statističku značajnost u grupi karcinoma ne-malih stanica adenokarcinoma (p = 0,04) u usporedbi s kontrolnom skupinom. Poznato je da abnormalna ekspresija miR-296 ima važnu

Ocjena rada u tijeku

ulogu u raznim staničnim procesima kod karcinoma u ljudi, te smanjenom ekspresijom naročito u uznapredovanom stadiju karcinoma pluća (168).

Dobiveni rezultati ovog istraživanja potvrđuju ranije rezultate Leidingera i suradnika (169), gdje je hsa- miRNA-296a-5p bila smanjeno regulirana as značajnom statističkom razlikom u adenokarcinomu u usporedbi sa planocelularnim karcinomom pluća te u adenokarcinomu u usporedbi s karcinom malih stanica, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Budući da nema puno literaturnih podataka o istraživanju ove miRNA u krvi, a ne samo u tkivu, ovi pozitivni rezultati ukazuju na potvrdnu dijagnostičku vrijednost za karcinome pluća ne-malih stanica s obzirom na to da je lakše dostupan uzorak.

Analizom rezultata za hsa-miRNA-195-5p dobivena je statistička značajnost u raspodjeli vrijednosti između grupe karcinoma i kontrolne skupine (p=0,06) kao i testovima višestrukih usporedbi statistička značajnost između skupina karcinoma ne-malih stanice adenokarcinoma i kontrole (p=0,06). Dobiveni rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjima te potvrđuju da hsa-miRNA-195-5p kod karcinoma pluća gubi supresorsku ulogu (170) i smanjuje ekspresiju, što je vidljivo u meta-analizi Lei i sur. (171). Validacija rezultata različitih istraživanja sugerira korištenje hsa-miRNA-195-5p kao potencijalnog biomarkera za dijagnozu adenokarcinoma karcinoma pluća. Chabre i sur. (172) među prvima su ispitivali dijagnostičku vrijednost hsa- miRNA-195-5p u serumu oboljelih od karcinoma malih stanica te uspoređivali dobivene vrijednosti iz tumorskog tkiva i seruma kod bolesnika prije početka liječenja. Prezentirani su rezultati ukazali na značajno smanjene razine hsa-miRNA-195-5p i značajnu statističku razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom u oba materijala, što je otvorilo prostor za nova istraživanja miRNA u krvi. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju naša očekivanja da je puna krv dobar odabir za određivanje hsa-miRNA-195-5p za ranu dijagnozu karcinoma pluća i mogućeg uključivanje te miRNA kao biomarkera u rutinske laboratorijske testove, što bi značajno poboljšalo brzinu i točnost dijagnoze adenokarcinoma karcinoma pluća ne-malih stanica.

Analiza rezultata u raspodjeli vrijednosti testovima višestrukih usporedbi između skupine karcinoma pluća i kontrolne skupine hsa-miRNA-96-5p, pokazala je statističku značajnost u skupini planoceluranih karcinoma ne-malih stanica (p=0,04). Poznato je da ova miRNA ima promijenjenu ekspresiju u mnogim vrstama tumora jer geni koji su povezani s ovom miRNA *FOXO1 I FOXO3* gube svoju supresorsku funkciju te dolazi do proliferacije tumorskih stanica. Kod karcinoma pluća ne-malih stanica dolazi do promijenjene regulacije gena *FOX3* koji su uključeni u transkripciju nekoliko gena koji sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa i tako pospješuju rast tumorskih stanica. Takva negativna korelacija ove

Ocjena rada u tijeku

miRNA prisutna je i kod drugih vrsta karcinoma pa su mnoga istraživanja hsa-miRNA-96-5p usmjerena na istraživanje i razumijevanje njezinih puteva ekspresije u karcinogenezi, u svrhu dijagnostičkog i terapijskog učinka (173-174).

Dobivena statistička značajnost hsa-miRNA-96-5p u grupi adenokarcinoma ne-malih stanica u skladu je i s dosadašnjim istraživanjima koja su rađena u tumorskom tkivu ili staničnim linijama. Zanimljive rezultate prezentirali su Wangyu i sur.(175) koji su uspoređivali ekspresiju hsa-miRNA-96-5p u tumorskom tkivu oboljelih od karcinoma pluća ne-malih stanica i serumu istih i dobili povišenu ekspresiju u oba materijala. Slično osmišljena istraživanja rađena su i kod drugih vrsta tumora gdje su se također uspoređivale vrijednosti iz tkiva ili staničnih linija i seruma pa dobiveni rezultati sugeriraju da bi ova miRNA vrlo brzo mogla biti uvrštena u grupu biomarkera za karcinom pluća ne-malih stanica. Upravo zbog toga smatramo da su naši rezultati važni jer su pokazali da i puna krv može biti dobar i koristan biološki materijal za dijagnostiku karcinoma pluća ne-malih stanica (174-177).

U analizi raspodjele vrijednosti prema dijagnozi, statistički značajni rezultati dobiveni su za miRNA, hsa-miR-101-3p ($p=0,04$), dok je testovima višestrukih usporedbi između skupina karcinoma i kontrolne skupine iskazana manja statistička značajnost između skupina karcinoma ne-malih stanica adenokarcinomi i planocelularni ($p=0,06$). Poznato je da je ova miRNA u prisutnosti tumora ima smanjenu ekspresiju jer potiskuje tumorogenezu ali do sada nije posve razjašnjen mehanizam negativnog rasta tumorskih stanica,osim moguće povezanost hsa-miR-101-3p i gena p53 po principu pozitivne povratne sprege kada se aktivira p53koji inhibira proliferaciju tumorskih stanica (178). Brojna istraživanja potvrđuju prisutnost ove miRNA sa smanjenom ekspresijom u tumorskim tkivima karcinoma pluća ne malih stanica, ali nema literaturnih potvrda o njenoj prisutnosti u krvi, serumu ili plazmi kao niti njenoj dijagnostičkoj vrijednosti iz tih bioloških materijala. Stoga smatramo da su dobiveni rezultati istraživanja korisni jer potvrđuju prisutnost hsa-miR-101-3p u krvi ispitanika s karcinomima pluća ne-malih stanica, ali sugeriraju veći broj uzoraka gdje bi se dobila njihova bolja raspodjela vrijednosti. Najnovije istraživanje, Jiang i sur. (179), koji su uključili testove iz plazme u probir kao i ispitivali njenu stabilnost kod karcinoma pluća ne-malih stanica, potvrđuje nam da postoji interes i drugih istraživača za moguću dijagnostičke i/ili terapeutske vrijednost ove miRNA iz lakše dostupnih materijala.

Posljednja miRNA koja je u ovom istraživanju pokazala statističku značajnost je miRNA34a-5a. Dobivene vrijednosti iz tablice 4.57 ukazuju da je promjenjena u karcinomima pluća ($p=0,05$) ali nije pokazala statističku značajnost između grupa karcinoma i kontrolne skupine. Poznato je da je u prisutnosti različitih tumora njezina ekspresija

Osjena rada u tijeku

promijenjena. Dosadašnje spoznaje o ovoj miRNA govore nam da kod karcinoma pluća može djelovati kao onkogen u progresiji ali i kao moguća terapijska meta vraćanjem supresorske funkcije te su istraživanja usmjerena na njezin terapeutski potencijal a ne dijagnostički (180, 181).

Sukladno s njezinom prisutnosti kod karcinoma pluća, što je potvrđeno i u ovom istraživanju, mišljenja smo da bi veći broj uzoraka pokazao značajno bolju raspodjelu među skupinama i tipovima karcinoma pluća i time potvrdio i dijagnostičku vrijednost u ranijem stadiju bolesti karcinoma pluća.

Ocjena rada u tijeku

# 6. ZAKLJUČCI

Temeljem dobivenih rezultata u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Biomarker Cyfra 21-1 ukazuju na statistički značajnu razliku u karcinomima ne-malih stanica adenokarcinoma i planocelularnim karcinoma ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom, te značajnu osjetljivost testa u tim skupinama.

2. Visoke razine biomarkera Cyfra 21-1 u skupini tumora malih stanica sugeriraju da bi stadij i proširenje bolesti mogli biti dijagnostički značajni pokazatelj i kod tumora pluća malih stanica.

3. Biomarker proGRP ukazuje na statistički značajnu razliku u skupini tumora malih stanica u usporedbi s drugim skupinama karcinoma i kontrolnom skupinom te ima naj veću osjetljivost testa u toj skupini.

4. Biomarker neuron specifična anolaza potvrđuje najveću statističku značajnost u skupini tumora pluća malih stanica u usporedbi s ostalim skupinama tumora i kontrolnom skupinom.

5. Biomarker HE4 nije pokazao statističku značajnost između skupina tumora pluća kao ni kontrolne skupine, nismo potvrdili hipotezu.

6. Biomarker PAR1 nije pokazao statističku značajnost u skupinama tumora pluća u odnosu na kontrolnu skupinu te nismo potvrdili hipotezu da bi to mogao biti dobar dijagnostički biomarker za rano otkrivanje karcinoma pluća.

7. Biomarker CRP se pokazao kao dobar upalni biomarker s velikom statističkom značajnošću u svim skupinama tumora pluća, naročito u skupini karcinoma ne-malih stanica adenokarcinoma uporedivo s kontrolnom skupinom.

8. Ukupni proteini nisu ukazali na značajnu dijagnostičku vrijednost jer nisu dobivene statistički značajne razlike između skupina karcinoma i kontrolne skupine.

9. Prealbumini su ukazali na statističku značajnost u svim skupinama karcinoma u usporedbi s kontrolnom. Snižene vrijednosti prealbumina ukazuju na dijagnostičku vrijednost tog parametra za sve ispitivane skupine tumora pluća (malih stanica, adenokarcinomi ne-malih stanica i planocelularni ne-malih stanica).

Odjena rada u tijeku

10. Albumini su pokazali statističku značajnost u skupini karcinoma malih stanica, skupini adenokarcinoma ne-malih stanica i skupini planocelularni karcinomi ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom.

11. Leukociti su pokazali statističku značajnost u svim skupinama u usporedbi s kontrolnom skupinom. Test je pokazao visoku osjetljivost u svim skupinama naročito u skupini karcinoma malih stanica i skupini adenokarcinoma ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom.

12. MPV nije pokazao statističku značajnost između skupina karcinoma i kontrolne skupine.

13. Omjer neutrofili/limfociti pokazao je statističku značajnost u svim skupinama karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom.

14. Omjer trombociti/limfociti pokazao je statističku značajnost u skupinama karcinoma; malih stanica, skupini karcinoma ne-malih stanica, adenokarcinoma i planocelularnih.

15. HIF1alpha nije pokazao statističku značajnost između skupina ispitivanih karcinoma i kontrolne skupine, te nije ukazao na dijagnostičku vrijednost iz krvi bolesnika.

16. miRNA, hsa-miR-29a-3p, pokazala je statističku značajnost u skupini planocelularni karcinomi ne-malih stanica.

17. miRNA, hsa-miR-29c-3p, pokazala je statističku značajnost u skupini adenokarcinoma ne-malih stanica.

18. miRNA, hsa-miR-193a-3p-, pokazala je statističku značajnost u skupini karcinoma malih stanica.

19. miRNA, hsa-miR-486-5p-, pokazala je statističku značajnost u skupini adenokarcinoma ne-malih stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom. U raspodjeli između skupina, značajnost se pokazala i među skupinama planocelularni karcinomi ne-malih stanica i adenokarcinomi ne-malih stanica.

20. miRNA, hsa-miR-542-5p, pokazala je značajnost u skupinama adenokarcinomi ne-malih stanica i planocelularni karcinomi ne-malih stanica u raspodjeli između skupina karcinoma.

21. miRNA, hsa-miR-7e-5p 2, pokazala je dijagnostičku vrijednost u skupini adenokarcinoma ne-malih stanica.

22. miRNA, hsa-miR-124-3p, pokazala statističku značajnost u testovivima višestrukih usporedbi u skupini karcinoma ne-malih stanica između adenokarcinomi i planocelularni karcinomi

Ocjena rada u tijeku

23. miRNA, hsa-miR-101-3p, ima dijagnostičku značajnost u skupinama karcinoma ne-malih stanica između grupa adenokarcinoma ne-malih stanica i planocelularnih karcinoma ne-malih stanica.

24. miRNA, hsa-miR-96-5p 2, pokazala je dijagnostičku vrijednost u skupini adenokarcinoma ne-malih stanica.

25. miRNA, hsa-miR-195-5p, pokazala je dijagnostičku vrijednost za adenokarcinome ne-malih stanica.

26. miRNA, hsa-miR-296-5p, pokazala je dijagnostičku vrijednost za  adenokarcinome ne-malih stanica.

27. miRNA, hsa-miR-124-3p pokazala je značajnost između skupina karcinoma pluća ne-malih stanica, adenokarcinoma i planocelularnih što ukazuje da dobro razlikuje te skupine karcinoma.

28. miRNA, hsa-miR-502-5p pokazalaje značajnost u distribuciji vrijednosti prema dijagnozi ali nije pokazala statističku značajnost u testovima višestrukih usporedbi s skupinama karcinoma i kontrolnom skupinom.

29. miRNA, hsa-miR 34a-5a pokazala je značajnost u distribuciji vrijednosti prema dijagnozi ali nije pokazala statističku značajnost u testovima višestrukih usporedbi s skupinama karcinoma i kontrolnom skupinom

Ocjena rada u tijeku

# LITERATURA


1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016. )

3. E. Vrdoljak, M. Šamija, Z. Kusić, M. Petković, D. Gugić, Z. Krajina, Klinička onkologija,Medicinska naklada Zagreb, 2013.

4. Fossella FV,Komaki R, PutnamJB. Lung cancer.New Yourk:Springer-Verlag ;2003

5. World Health Organisation)ICD-10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Tenth Revision – Volume 1 – Second Edition / 2008 Edition

6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012.,Bilten 37, Zagreb, 2014.

7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.

8. Van Zandwijk N. Lung cancer; oncogenesis and prevention. Eur Respir Mon.2009;44:1-14

9. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. J Toxicol Environ Health. 1997 Mar;50(4):307-64.

10. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1999 Jul 21;91(14):1194-210.

11. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol. 2007 Oct;36(5):1048-59.

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at http://gco.iarc.fr/, as part of IARC's Global Cancer Observatory.


Ocjena rada u tijeku

13. Palavra IR, Franelić IP, Milanović SM, Puljić K. Pasivno pusenje--aktivni ubojica [Passive smoking--active killer]. Lijec Vjesn. 2013 Nov-Dec;135(11-12):326-9. Croatian. PMID: 24490334.

14. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1240-1242.

15. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. Environ Health Perspect. 2000 Aug;108 Suppl 4(Suppl 4):635-41.

16. Flego,V.,Matanić,Lender,D;Bulat-Kardum,Lj.:Uspješno liječenje kemoradioterapijom bolesnika s malignim mezoteliomom pleure // Knjiga sažetaka / Hrvatsko pulmološko društvo (ur.).Zagreb: 2014. str. 19-19 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni

17.Published by the international Agency for Research on Cancer,150 cours Albert Thomas,69372 Lyon Cedex 08,France International Agency for nResearch o Cancer , 2013

18. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011 Dec;32(4):605-44. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001. PMID: 22054876; PMCID: PMC3864624.

19. Donner I, Katainen R, Sipilä LJ, Aavikko M, Pukkala E, Aaltonen LA. Germline mutations in young non-smoking women with lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2018 Aug;122:76-82.

20. Fu Y, Wu Q, Su F, Tang Y, Lin Y, Wang W, Jiang L. Novel gene mutations in well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in the next generation sequencing era. Lung Cancer. 2018 Oct;124:1-5.

21. WIQ de Waard,D van den Broek,K Monkhorst,DCL Vessies,DJ Vis,MM van den Heuvel,EGFR and BRCA2 Mutations in Metastasied Adenocarcinoma of Lung ,Case Report,SM Lung Cancer:Research £Therapy,2017 Sep 11.

22. Kirk GD, Merlo CA; Lung HIV Study. HIV infection in the etiology of lung cancer: confounding, causality, and coneuron specifična anolazaquences. Proc Am Thorac Soc. 2011 Jun;8(3):326-32

23. Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. Cancer. 2011 Dec 15;117(24):5538-47.

Ocjena rada u tijeku

24. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. Lung. 1980;158(3):131-42.

25. Willey JC, Broussoud A, Sleemi A, Bennett WP, Cerutti P, Harris CC. Immortalization of normal human bronchial epithelial cells by human papillomaviruses 16 or 18. Cancer Res. 1991 Oct 1;51(19):5370-7.

26. Lineuron specifična anolazaisen J, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita B, Büchner FL, Boshuizen HC, Agudo A, Gram IT, et.all.Consumption of meat and fish and risk of lung cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Causes Control. 2011 Jun;22(6):909-18.

27. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Lineuron specifična anolazaisen J, Boshuizen HC, Kiemeney LA, Ros MM, Overvad K, Haneuron specifična anolazan L,i sur. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control. 2010 Mar;21(3):357-71.

28. Giles TE, McCharty J, Gray W. Respiratory tract. U: Gray W, Kocjan G. Diagnostic Cytopathology. London. Elsevier, 3 izd. 2010. Str 17-111

29. MSD priručnik dijagnostike i terapije 20. izdanje 2018.g. ISBN: 978-953-49587-1-1. https://hemed.hr/Default.aspx sid=14588

30. Kent MS, Port JL, Altorki NK. Current state of imaging for lung cancer staging. Thorac Surg Clin. 2004 Feb;14(1):1-13.

31. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging for lung cancer. Eur Respir J Suppl. 2002 Feb;35:40s-48s.

32. Schaefer-Prokop C, Prokop M. New imaging techniques in the treatment guidelines for lung cancer. Eur Respir J Suppl. 2002 Feb;35:71s-83s.

33. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J, Stroobants S. Imaging: staging of lung cancer. Eur Respir Mon 2004;214-44.

34. Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Müller NL. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. Radiology. 1994 Dec;193(3):795-800.

Ocjena rada u tijeku

35. Lähde S, Päivänsalo M, Rainio P. CT for predicting the resectability of lung cancer. A prospective study. Acta Radiol. 1991 Nov;32(6):449-54.

36. Izbicki JR, Thetter O, Karg O, Kreusser T, Passlick B, Trupka A, Häussinger K, Woeckel W, Kenn RW, Wilker DK, et al. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Aug;104(2):413-20.

37. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med. 2000 Mar;21(1):95-106, viii-ix.

38. Lähde S, Päivänsalo M, Rainio P. CT for predicting the resectability of lung cancer. A prospective study. Acta Radiol. 1991 Nov;32(6):449-54.

39. Stroobants SG, D'Hoore I, Dooms C, De Leyn PR, Dupont PJ, De Wever W, i sur. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2003 Jan;4(4):242-7.

40. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Meta-analysis of the efficacyof positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in lung tumors. Pneumologie 2001;55:367-77.

41. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, Matthews JP, Ball DL. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2001 Nov;42(11):1596-604.

42. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med. 2000 Jul 27;343(4):254-61.

43. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002 Apr 20;359(9315):1388-93

44. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest. 2003 Jan;123(1 Suppl):147S-156S. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.147s.

Ocjena rada u tijeku

45. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA. 2001 Feb 21;285(7):914-24.

46. Vesselle H, Pugsley JM, Vallières E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Sep;124(3):511-9.

47. Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AH, Von Schulthess GK. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Jul;29(7):922-7.

48. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. Radiology. 2002 Nov;225(2):575-81.

49. D'Amico TA, Wong TZ, Harpole DH, Brown SD, Coleman RE. Impact of computed tomography-positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. Ann Thorac Surg. 2002 Jul;74(1):160-3; discussion 163.

50. Rodrigues M, Stark H, Rendl G, Rettenbacher L, Datz L, Studnicka M, Pirich C. Diagnostic performance of [18F] FDG PET-CT compared to bone scintigraphy for the detection of bone metastases in lung cancer patients. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar;60(1):62-8.

51. Yang PC. Ultrasound-guided transthoracic biopsy of the chest. Radiol Clin North Am. 2000 Mar;38(2):323-43.

52. Mažuranić I, Ivanovi-Herceg Z, Gorečan M, Petrak A, Pongrac I. Interventional, diagnostic and therapeutic use of chest ultrasonography. Radiol Oncol 1995;29:279-82

53. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. Radiol Clin North Am. 2000 Mar;38(2):235-66, vii.

54. Patel MC, Flower CD. Radiology in the management of pleural disease. Eur Radiol. 1997;7(9):1454-62.

55. Heilo A. US guided transthoracic biosy. Eur J Ultrasound 1996;3:141-51

56. Görg C, Restrepo I, Schwerk WB. Sonography of malignant pleural effusion. Eur Radiol. 1997;7(8):1195-8.

57. Jerše M, Terčelj M. Contributions of cytology examination and methods in

58. lung cancer diagnostic. Radiol Oncol 2006;40(Suppl1):S77-S85

Ocjena rada u tijeku

59. Strausz j.UR.Pulmonary endoscopy and biopsy techniques. European Respiratory Society Journals Ltd. (January 1, 1998),str1-21.

60. Subotic D.Fit for surgery?Assessment of marginal lung cancer patients. Breath 2009,6(2):127.139

61. Čepelak,I. i sur.Medicinsko-biokemijske smjernice ,Medicinska naklada Zagreb, 2004,str.104-110

62. Blay JY, Le Cesne A, Alberti L, Ray-Coquart I. Targeted cancer therapies. Bull Cancer. 2005 Feb;92(2):E13-8.

63. Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE, Doebele RC, Garon E, Gerber DE, i sur. Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014. J Thorac Oncol. 2015 Jan;10(1 Suppl 1):S1-63.

64. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, i sur. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical responeuron specifična anolaza to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.

65. Spigel DR, Greco FA, Rubin MS, Shipley D, Thompson DS, Lubiner ET, i sur. Phase II study of maintenance sunitinib following irinotecan and carboplatin as first-line treatment for patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2012 Aug;77(2):359-64. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.03.009. Epub 2012 May 3. PMID: 22560921.

66. Gadgeel SM, Wozniak A. Preclinical rationale for PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors as therapy for epidermal growth factor receptor inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2013 Jul;14(4):322-32.

67. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. Clin Biochem. 2004 Jul;37(7):505-11.

68. Sertić,J., Klinička kemija i molekularna dijagnostika, Medicinska naklada,2008. ISBN,978-953-176-382-0.str.437-441. Clin Biochem 2004 Jul;37(7):505-11.doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.05.007

70. Štraus,B.; Štrausova medicinska biokemija // Štrausova medicinska biokemija / Čvorišćec, Dubravka ; Čepelak, Ivana (ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2009. str. 522-530

Ocjena rada u tijeku

71. Dikmen,E , Gungor,A.,Z. Dikmen, G,Akbiyik,F,: Diagnostic Efficiency of HE4 and CYFRA 21-1 in Patients with Lung Cancer , International Journal of Hematology and Oncology, 2023,Vol 33, Num 4Page (s): 044-05

72. Lamy PJ, Plassot C, Pujol JL. Serum HE4: An Independent Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2015 Jun 1;10(6):e0128836.

73. Korkmaz ET, Koksal D, Aksu F, Dikmen ZG, Icen D, Maden E, i sur. Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer. Clin Biochem. 2018 Aug;58:15-19

74. Mo D, He F. Serum Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4) is a Potential Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Lab. 2018 Sep 1;64(9):1421-1428.

75. Covic L, Kuliopulos A. Protease-Activated Receptor 1 as Therapeutic Target in Breast, Lung, and Ovarian Cancer: Pepducin Approach. Int J Mol Sci. 2018 Jul 31;19(8):2237.

76. Erturk K, Tastekin D, Bilgin E, Tas F, Disci R, Duranyildiz D. Clinical significance of serum protease activated receptor1 levels in patients with lung cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(2):243-9. PMID: 26875892.

77. Štraus, B ; Štrausova medicinska biokemija // Štrausova medicinska biokemija / Čvorišćec, Dubravka ; Čepelak, Ivana (ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2009. str. 179-186,420-421

78. Topić,E., [et al.]. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi, 2. dopunjeno i izmjenjeno izdanje,Zagreb , Medicinska naklada, 2018.str.414

79. Štraus B ; Medicinska biokemija, 2.obnovljeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 1992. str. 250-254

80. Mears E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. Nutrition. 1996 Jul-Aug;12(7-8):479-84.

81. Spiekerman AM. Nutritional assessment (protein nutriture). Anal Chem. 1995;67:R429–36

82. Elizabeta Topić,E.i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi, 2. dopunjeno i izmjenjeno izdanje,Zagreb , Medicinska naklada, 2018.str.98-99

83. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J. 2010 Dec 22;9:69.

Ocjena rada u tijeku

84. Luo H, Zhu B, Gong L, Yang J, Jiang Y, Zhou X. The value of serum prealbumin in the diagnosis and therapeutic responeuron specifična anolaza of tuberculosis: a retrospective study. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e79940.

85. Ranasinghe RN, Biswas M, Vincent RP. Prealbumin: The clinical utility and analytical methodologies. Ann Clin Biochem. 2022 Jan;59(1):7-14.

86. Aoyama T, Nakazono M, Segami K, Nagasawa S, Kano K, Hara K, i sur. Clinical Significance of the Prealbumin Level in Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. J Gastrointest Cancer. 2023 Mar;54(1):27-34.

87. Labar,B., Erik, Hauptmann;Hematologija,Zagreb : Školska knjiga,2017,str.388-395

88. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, i sur. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA. 2014 May 21;311(19):1998-2006. doi: 10.1001/jama.2014.3741. PMID: 24846037; PMCID: PMC4163053.

89. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.

90. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. Oncogene. 2010 Feb 4;29(5):625-34

91. Zhang W, Dahlberg JE, Tam W. MicroRNAs in tumorigenesis: a primer. Am J Pathol. 2007 Sep;171(3):728-38.

92. Krutovskikh VA, Herceg Z. Oncogenic microRNAs (OncomiRs) as a new class of cancer biomarkers. Bioessays. 2010 Oct;32(10):894-904. doi: 10.1002/bies.201000040. PMID: 21105295.

93. Barlesi,F., Blons,H.,Beau-Faller,M., i sur. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts).J Clin Oncol 2013; 31(Suppl; abstr 8000).

94. Warth A, Muley T, Dienemann H, Goeppert B, Stenzinger A, Schnabel PA, Schirmacher P, Penzel R, Weichert W. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. Histopathology. 2014 Aug;65(2):187-

Ocjena rada u tijeku

95. Chomczynski P, Mackey K. Short technical reports. Modification of the TRI reagent procedure for isolation of RNA from polysaccharide- and proteoglycan-rich sources. Biotechniques. 1995 Dec;19(6):942-5. PMID: 8747660.

96. Lamy PJ, Plassot C, Pujol JL. Serum HE4: An Independent Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2015 Jun 1;10(6):e0128836.

97. Zhang T, Long H, Li J, Chen Z, Wang F, Jiang SW. WFDC2 gene deletion in mouse led to severe dyspnea and type-I alveolar cell apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 5;522(2):456-462. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.011. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31780266.

98. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, Pine SR, Chanock SJ, Goedert JJ, Engels EA. C-reactive protein and risk of lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2719-26. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0454. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20421535; PMCID: PMC2881850.

99. McDonald L, Carroll R, Harish A, Tanna N, Mehmud F, Alikhan R, Ramagopalan SV. Suspected cancer symptoms and blood test results in primary care before a diagnosis of lung cancer: a case-control study. Future Oncol. 2019 Nov;15(33):3755-3762.

100. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. J Clin Oncol. 2006 Nov 20;24(33):5216-22.

101. Nassar YM, Ojara FW, Pérez-Pitarch A, Geiger K, Huisinga W, Hartung N, Michelet R, Holdenrieder S, Joerger M, Kloft C. C-Reactive Protein as an Early Predictor of Efficacy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Tumor Dynamics-Biomarker Modeling Framework. Cancers (Basel). 2023 Nov 15;15(22):5429.

102. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. Lung Cancer. 2017 Sep;111:176-181

103. Souto JC, Vila L, Brú A. Polymorphonuclear neutrophils and cancer: inteneuron specifična anolaza and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. Med Res Rev. 2011 May;31(3):311-63.

Ocjena rada u tijeku

104. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. Eur J Intern Med. 2013 Jul;24(5):393-400.

105. Peng B, Wang YH, Liu YM, Ma LX. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3098-106. PMID: 26064198; PMCID: PMC4443032.

106. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Sci Rep. 2015 Jul 24;5:12493. doi: 10.1038/srep12493. PMID: 26205001; PMCID: PMC4513342.

107. Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M, Jeleč V, Žarak M, Orehovec B. i sur. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes. Croat Med J. 2016 Jun 30;57(3):287-92

108. Omar M, Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Yersal O, Pilancı KN, i sur.; Turkish Descriptive Oncological Researches Group. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. Clin Respir J. 2018 Mar;12(3):922-929

109. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, Ozdemir M. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(6):2651-4.

110. Inagaki,N., Kibata,K., Tamaki, T., Shimizu,T., Nomura,S., Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer ; First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, 10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-City, Osaka 570-8507, Japan

111. Oncel M, Kiyici A, Oncel M, Sunam GS, Sahin E, Adam B. Evaluation of Platelet Indices in Lung Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(17):7599-602. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7599. PMID: 26625768.

112. Karagöz1, B.. Alacacioğlu,A., Bilgi, O., Demirci,H., Ozgün, A., Erikçi,A.,A., Sayan,O., Yilmaz ,B., Gökhan E.,K.,:Count and platelet distribution width increase in lung cancer patients platelet, Anatol J Clin Investig 2009:3(1):32-34

Ocjena rada u tijeku

113. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J. 2010 Dec 22;9:69. doi: 10.1186/1475-2891-9-69. PMID: 21176210; PMCID: PMC3019132.

114. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. Int J Biol Macromol. 2021 Aug 1;184:857-862. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181998.

115. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. Antioxid Redox Signal. 2012 Dec 1;17(11):1515-27. doi: 10.1089/ars.2012.4702. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22587567.

116. Şahin F, Aslan AF. Relationship between Inflammatory and Biological Markers and Lung Cancer. J Clin Med. 2018 Jun 25;7(7):160. doi: 10.3390/jcm7070160. PMID: 29941786; PMCID: PMC6069225.

117. Merriel SW, Carroll R, Hamilton F, Hamilton W. Association between unexplained hypoalbuminaemia and new cancer diagnoses in UK primary care patients. Fam Pract. 2016 Oct;33(5):449-52. doi: 10.1093/fampra/cmw051. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27343860.

118. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. Am Fam Physician. 2002 Apr 15;65(8):1575-8. Erratum in: Am Fam Physician 2002 Dec 15;66(12):2208. PMID: 11989633.

119. Bae HJ, Lee HJ, Han DS, Suh YS, Lee YH, Lee HS, Cho JJ, Kong SH, Yang HK. Prealbumin levels as a useful marker for predicting infectious complications after gastric surgery. J Gastrointest Surg. 2011 Dec;15(12):2136-44. doi: 10.1007/s11605-011-1719-z. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21989582.

120. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Serum albumin is superior to prealbumin for predicting short-term recurrence in patients with operable colorectal cancer. Nutr Cancer. 2012;64(8):1169-73. doi: 10.1080/01635581.2012.718034. PMID: 23163845.

121. Kawai H, Ota H. Low perioperative serum prealbumin predicts early recurrence after curative pulmonary resection for non-small-cell lung cancer. World J Surg. 2012 Dec;36(12):2853-7. doi: 10.1007/s00268-012-1766-y. PMID: 22948197.

122. M. Alifano, A. Mansuet-Lupo, F. Lococo et al.;Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung

Ocjena rada u tijeku

cancer," PLoS ONE, vol. 9, no. 9, Article ID e106914, 2014. View at: Publisher Site Google Scholar

123. Šeparović,R., (2016), Procjena nutritivnog statusa onkološkog bolesnika, Knjiga sažetaka 8. simpozija i godišnjeg sastanka Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ- a s međunarodnim sudjelovanjem i 10. radnog sastanka sekcije za onkološku farmaciju HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem Trakošćan, Hrvatska, 2016. str. 12-12

124. Luo H, Zhu B, Gong L, Yang J, Jiang Y, Zhou X. The value of serum prealbumin in the diagnosis and therapeutic responeuron specifična anolaza of tuberculosis: a retrospective study. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e79940. doi: 10.1371/journal.pone.0079940. PMID: 24260323; PMCID: PMC3833965.

125. Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res. 1999;19(4A):2673–2678. [PubMed] [Google Scholar

126. Molina R, Augé JM, Bosch X, Escudero JM, Viñolas N, Marrades R, Ramírez J, Carcereny E, Filella X. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. Tumour Biol. 2009;30(3):121-9. doi: 10.1159/000224628. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19506400.

127. Huang L, Zhou JG, Yao WX, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening.Oncotarget. 2017;8:64358–64372. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar

128. Wojcik E, Kulpa JK. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment responeuron specifična anolaza. Lung Cancer (Auckl). 2017 Nov 28;8:231-240. doi: 10.2147/LCTT.S149516. PMID: 29238236; PMCID: PMC5716401.

129. Liu,L.,Teng,J.,Zhang,L.,et al.:The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. Biomed Res Int. 2017;2017:9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar

130. Korkmaz ET, Koksal D, Aksu F, Dikmen ZG, Icen D, Maden E, Onder S, Akbiyik F, Emri S. Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer. Clin Biochem. 2018 Aug;58:15-19. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.05.001. Epub 2018 May 2. PMID: 29729229.

Ocjena rada u tijeku

131. Molina R, Agusti C, Filella X., et al. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1,in malignant and nonmalignant diseases. Tumor Biology. 1994;15(6):318–325

132. Pujol J.L., Quantin X., Jacot W., Boher J.M., Grenier J., Lamy P.J. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. Lung Cancer. 2003;39(2):131–138. doi: 10.1016/S0169-5002(02)00513-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar

133. Zhong H, Qian Y, Fang S, Yang L, Li L, Gu W. HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis. Clin Chim Acta. 2017 Jul;470:109-114. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.007. Epub 2017 May 9. PMID: 28499820.

134. Wojcik E, Tarapacz J, Rychlik U, Stasik Z, Sas-Korczynska B, Skotnicki P, Kulpa JK. Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Patients with Small-Cell Lung Cancer. Clin Lab. 2016 Sep 1;62(9):1625-1632. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151212. PMID: 28164590.

135. Muley T, He Y, Rolny V, Wehnl B, Escherich A, Warth A, Stolp C, Schneider MA, Meister M, Herth FJ, Dayyani F. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer. 2019 Apr;130:194-200. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.017. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30885344.

136. Weissensteiner J, Babusikova E. The value of human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor marker for accurate bone metastases finding by whole-body bone scintigraphy in lung cancer patients. Neoplasma. 2019 Jun 29;66(6):1024-1030. doi: 10.4149/neo_2018_181212N961. PMID: 31307200.

137. Smoktunowicz N, Platé M, Stern AO, D'Antongiovanni V, Robinson E, Chudasama V ,i sur. TGFβ upregulates PAR-1 expression and signalling responeuron specifična anolazas in A549 lung adenocarcinoma cells. Oncotarget. 2016 Oct 4;7(40):65471-65484. doi: 10.18632/oncotarget.11472. PMID: 27566553; PMCID: PMC5323169.

138. Wojtukiewicz MZ, Hempel D, Sierko E, Tucker SC, Honn KV. Endothelial Protein C Receptor (EPCR), Protease Activated Receptor-1 (PAR-1) and Their Interplay in Cancer Growth and Metastatic Dissemination. Cancers (Basel). 2019 Jan 8;11(1):51. doi: 10.3390/cancers11010051. PMID: 30626007; PMCID: PMC6356956.

139. Tas F, Bilgin E, Karabulut S, Erturk K, Duranyildiz D. Clinical significance of serum Protease-Activated Receptor-1 (PAR-1) levels in patients with cutaneous melanoma. BBA

Ocjena rada u tijeku

Clin. 2016 Apr 6;5:166-9. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.04.001. PMID: 27141440; PMCID: PMC4840403.

140. Tas F, Karabulut S, Tastekin D, Duranyildiz D. Clinical significance of serum protease-activated receptor-1 levels in gastric cancer patients. Biomed Rep. 2016 Apr;4(4):489-492. doi: 10.3892/br.2016.606. Epub 2016 Feb 19. PMID: 27073639; PMCID: PMC4812143.

141. Kreienbring K, Franz A, Richter R, Dragun D, Heidecke H, Müller D, Mentze M, Dechend R., Sehouli J., Braicu E.I. The Role of PAR1 Autoantibodies in Patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer. Anticancer Res. 2018;38:3619–3625. doi: 10.21873/anticanres.12636. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar

142. Lin C, Majoor CJ, Roelofs JJ, de Kruif MD, Horlings HM, Borensztajn K, Spek CA. Potential importance of protease activated receptor (PAR)-1 expression in the tumor stroma of non-small-cell lung cancer. BMC Cancer. 2017 Feb 7;17(1):113. doi: 10.1186/s12885-017-3081-3. PMID: 28173772; PMCID: PMC5297223.

143. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. Oncogene. 2010 Feb 4;29(5):625-34. doi: 10.1038/onc.2009.441. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19946328; PMCID: PMC2969168.

144. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the lung: role of hypoxia-inducible factors in pulmonary development and disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jan 15;183(2):152-6. doi: 10.1164/rccm.201009-1393PP. PMID: 21242594; PMCID: PMC3159088.

145. He J, Hu Y, Hu M, Zhang S, Li B. The relationship between the preoperative plasma level of HIF-1α and clinic pathological features, prognosis in non-small cell lung cancer. Sci Rep. 2016 Feb 8;6:20586. doi: 10.1038/srep20586. PMID: 26853843; PMCID: PMC4744929.

146. Swinson DE, Jones JL, Cox G, Richardson D, Harris AL, O'Byrne KJ. Hypoxia-inducible factor-1 alpha in non small cell lung cancer: relation to growth factor, protease and apoptosis pathways. Int J Cancer. 2004 Aug 10;111(1):43-50. doi: 10.1002/ijc.20052. PMID: 15185341.

147. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E, Turley H, Talks K, Pezzella F, Gatter KC, Harris AL. Relation of hypoxia inducible factor 1 alpha and 2 alpha in operable non-small cell lung cancer to angiogenic/molecular profile of tumours and survival. Br J Cancer. 2001 Sep 14;85(6):881-90.

Ocjena rada u tijeku

148. Volm M, Koomägi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. Anticancer Res. 2000 May-Jun;20(3A):1527-33. PMID: 10928066.

149. He J, Hu Y, Hu M, Zhang S, Li B. The relationship between the preoperative plasma level of HIF-1α and clinic pathological features, prognosis in non-small cell lung cancer. Sci Rep. 2016 Feb 8;6:20586.

150. Schickel R, Boyerinas B, Park SM, Peter ME. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. Oncogene. 2008 Oct 6;27(45):5959-74.

151. Li Q, Wu X, Guo L, Shi J, Li J. MicroRNA-7-5p induces cell growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis by targeting PAK2 in non-small cell lung cancer. FEBS Open Bio. 2019 Nov;9(11):1983-1993.

152. Silva CMS, Barros-Filho MC, Wong DVT, Mello JBH, Nobre LMS, Wanderley CWS, Lucetti LT, Muniz HA, Paiva IKD, Kuasne H, Ferreira DPP, Cunha MPSS, Hirth CG, Silva PGB, Sant'Ana RO, Souza MHLP, Quetz JS, Rogatto SR, Lima-Junior RCP. Circulating let-7e-5p, miR-106a-5p, miR-28-3p, and miR-542-5p as a Promising microRNA Signature for the Detection of Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2021 Mar 24;13(7):1493.

153. Wang C, Ding M, Xia M, Chen S, Van Le A, Soto-Gil R, i sur. Five-miRNA Panel Identified From a Multicentric Case-control Study Serves as a Novel Diagnostic Tool for Ethnically Diverse Non-small-cell Lung Cancer Patients. EBioMedicine. 2015 Aug 4;2(10):1377-85.

154. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, Bertolotti R, Bellomi M, Rampinelli C, Maisonneuve P, Spaggiari L, Veronesi G, Nicassio F, Di Fiore PP, Bianchi F. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 19;107(6):djv063.

155. Khordadmehr M, Shahbazi R, Sadreddini S, Baradaran B. miR-193: A new weapon against cancer. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(10):16861-16872. doi: 10.1002/jcp.28368. Epub 2019 Feb 19.

156. Grossi I, Salvi A, Abeni E, Marchina E, De Petro G. Biological Function of MicroRNA193a-3p in Health and Disease. Int J Genomics. 2017;2017:5913195. doi: 10.1155/2017/5913195. Epub 2017 Sep 5.

Ocjena rada u tijeku

157. Wang X, Zhi X, Zhang Y, An G, Feng G. Role of plasma MicroRNAs in the early diagnosis of non-small-cell lung cancers: a case-control study. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):1645-52.

158. Zhu J, Zeng Y, Xu C, Qin H, Lei Z, Shen D, Liu Z, Huang JA. Expression profile analysis of microRNAs and downregulated miR-486-5p and miR-30a-5p in non-small cell lung cancer. Oncol Rep. 2015 Oct;34(4):1779-86.

159. Chen T, Zhu J, Cai T, Du W, Zhang Y, Zhu Q, Liu Z, Huang JA. Suppression of non-small cell lung cancer migration and invasion by hsa-miR-486-5p via the TGF-β/SMAD2 signaling pathway. J Cancer. 2019 Oct 15;10(24):6014-6024.

160. Yang X, Zhang Q, Zhang M, Su W, Wang Z, Li Y, Zhang J, Beer DG, Yang S, Chen G. Serum microRNA Signature Is Capable of Early Diagnosis for Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Biol Sci. 2019 Jun 10;15(8):1712-1722.

161. Zhang K, Han X, Hu W, Su C, He B. miR-29a-3p inhibits the malignant characteristics of non-small cell lung cancer cells by reducing the activity of the Wnt/β-catenin signaling pathway. Oncol Lett. 2022 Sep 12;24(4):379.

162. Lin G, Lin L, Lin H, Xu Y, Chen W, Liu Y, Wu J, Chen S, Lin Q, Zeng Y, Xu Y. C1QTNF6 regulated by miR-29a-3p promotes proliferation and migration in stage I lung adenocarcinoma. BMC Pulm Med. 2022 Jul 25;22(1):285.

163. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, Bertolotti R, Bellomi M, Rampinelli C, Maisonneuve P, Spaggiari L, Veronesi G, Nicassio F, Di Fiore PP, Bianchi F. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 19;107(6):djv063.

164. Wang H, Zhu Y, Zhao M, Wu C, Zhang P, Tang L, Zhang H, Chen X, Yang Y, Liu G. miRNA-29c suppresses lung cancer cell adhesion to extracellular matrix and metastasis by targeting integrin β1 and matrix metalloproteinase2 (MMP2). PLoS One. 2013 Aug 6;8(8):e70192.

165. Zhu Q, Zhang Y, Li M, Zhang Y, Zhang H, Chen J, i sur.. MiR-124-3p impedes the metastasis of non-small cell lung cancer via extracellular exosome transport and intracellular PI3K/AKT signaling. Biomark Res. 2023 Jan 4;11(1):1.

Ocjena rada u tijeku

166. He Q, Fang Y, Lu F, Pan J, Wang L, Gong W, Fei F, Cui J, Zhong J, Hu R, Liang M, Fang L, Wang H, Yu M, Zhang ZF. Analysis of differential expression profile of miRNA in peripheral blood of patients with lung cancer. J Clin Lab Anal. 2019 Nov;33(9):e23003

167. He RQ, Li XJ, Liang L, Xie Y, Luo DZ, Ma J, Peng ZG,i sur. The suppressive role of miR-542-5p in NSCLC: the evidence from clinical data and in vivo validation using a chick chorioallantoic membrane model. BMC Cancer. 2017 Sep 19;17(1):655.

168. Zhu L, Deng H, Hu J, Huang S, Xiong J, Deng J. The promising role of miR-296 in human cancer. Pathol Res Pract. 2018 Dec;214(12):1915-1922.

169. Wang L, Chen R, Zhang Y. miR-296-3p targets APEX1 to suppress cell migration and invasion of non-small-cell lung cancer. Oncol Lett. 2019 Sep;18(3):2612-2618.

170. Leidinger P, Backes C, Blatt M, Keller A, Huwer H, Lepper P, Bals R, Meese E. The blood-borne miRNA signature of lung cancer patients is independent of histology but influenced by metastases. Mol Cancer. 2014 Aug 30;13:202.

171. Li L, Feng T, Zhang W, Gao S, Wang R, Lv W, Zhu T, Yu H, Qian B. MicroRNA Biomarker hsa-miR-195-5p for Detecting the Risk of Lung Cancer. Int J Genomics. 2020 Jan 2;2020:7415909.

172. Chabre O, Libé R, Assie G, Barreau O, Bertherat J, Bertagna X, Feige JJ, Cherradi N. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients. Endocr Relat Cancer. 2013 Jul 5;20(4):579-94.

173. Bagban M, Sharma K , Saifi S , Ilangovan I , Sultana S , Nur Numanoğlu E, miR-96 and its versatile role in cancer, Advances in Cancer Biology - Metastasis,Volume 7, July 2023, 10008

174. Rahimi HR, Mojarrad M, Moghbeli M. MicroRNA-96: A therapeutic and diagnostic tumor marker. Iran J Basic Med Sci. 2022 Jan;25(1):3-13.

175. Zhu W, Liu X, He J, Chen D, Hunag Y, Zhang YK. Overexpression of members of the microRNA-183 family is a risk factor for lung cancer: a case control study. BMC Cancer. 2011 Sep 15;11:393

176. Cai T, Long J, Wang H, Liu W, Zhang Y. Identification and characterization of miR-96, a potential biomarker of NSCLC, through bioinformatic analysis. Oncol Rep. 2017 Aug;38(2):1213-1223.

Ocjena rada u tijeku

177. Gharib AF, Eed EM, Khalifa AS, Raafat N, Shehab-Eldeen S, Alwakeel HR, i sur. Value of Serum miRNA-96-5p and miRNA-99a-5p as Diagnostic Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. Int J Gen Med. 2022 Mar 3;15:2427-2436

178. Park J, Cho M, Cho J, Kim EE, Song EJ. MicroRNA-101-3p Suppresses Cancer Cell Growth by Inhibiting the USP47-Induced Deubiquitination of RPL11. Cancers (Basel). 2022 Feb 15;14(4):964.

179. Jiang Y, Wang W, Tang F, Zhang W, Chen S, Gu X, i sur. Identifying MiR-140-3p as a stable internal reference to normalize MicroRNA qRT-PCR levels of plasma small extracellular vesicles in lung cancer patients. Genomics. 2024 Jul;116(4):110875

180. Zhang T, Hu Y, Yang N, Yu S, Pu X. The microRNA-34 Family and Its Functional Role in Lung Cancer. Am J Clin Oncol. 2024 May 3.

181. Kasinski AL, Slack FJ. miRNA-34 prevents cancer initiation and progression in a therapeutically resistant K-ras and p53-induced mouse model of lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2012 Nov 1;72(21):5576-87.

Ocjena rada u tijeku

# SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti dijagnostičku osjetljivost i specifičnost potencijalnih biomarkera karcinoma pluća kod različitih tipova karcinoma te ih usporediti s onima koji su danas u primjeni u rutinskoj dijagnostici te predložiti algoritam za njihovo određivanje.

Biomarkeri koji su se odrađivali u istraživanju jesu: Cyfra 21-1, ProGRP, neuron specifična anolaza, HE4, PAR1, miRNA, HIF1α te hematološki parametri i njihovi međusobni omjeri kao što su: omjer neutrofil /limfocit (NRL), omjer trombociti/limfociti (PRL), prosječni volumen trombocita (MPV), diferencijalna krvna slika (DKS) te biokemijski parametri: ukupni proteini, albumini i prealbumini. Dobiveni rezultati potvrdili su da biomarker Cyfra 21-1 ima najveću osjetljivost testa u skupinama karcinoma ne-malih stanica adenokarcinoma i planocelularnih karcinoma. Biomarkeri ProGRP i neuron specifična anolaza pokazali su statističku značajnost i najveću osjetljivost testova u skupini tumora malih stanica. Unatoč očekivanjima, biomarkeri HE4 I PAR1 nisu pokazali potencijalnu dijagnostičku važnost u početnom stadiju karcinoma pluća, te nismo potvrdili hipotezu o njihovom mogućem dijagnostičkom potencijalu u serumu bolesnika. Dobiveni rezultati potvrdili su osjetljivost upalnog biomarkera CRP-a u svim skupinama karcinoma pluća, naročito u skupini adenokarcinoma ne-malih stanica. Ukupni proteini nisu pokazali značajnost u ranoj fazi karcinoma pluća dok su njegove frakcije albumini i prealbumini pokazali osjetljivost u svim skupinama karcinoma a također pokazuju i dijagnostičku vrijednost za tu određenu vrstu karcinoma. Veliku osjetljivost i dijagnostičku vrijednost pokazao je parametar broja leukocita i omjeri neutrofili/limfociti u svim skupinama karcinoma pluća, poglavito u skupinama karcinoma pluća malih stanica i u skupini adenokarcinoma ne –malih stanica. Unatoč tome što MPV nije pokazao statističku značajnost u skupinama karcinoma pluća, omjeri trombociti/ limfociti pokazali su statističku značajnost u svim skupinama karcinoma pluća i značajnu dijagnostičku vrijednost. Molekularni parametar hipoksije HIF1alpha nije pokazao statističku značajnost u skupinama karcinoma pluća te nije ukazao na dijagnostičku vrijednost iz krvi bolesnika. Raspodjela vrijednosti za 84 razmatrane miRNA, ukazala nam je statističku značajnost za trinaest miRNA. Statističku značajnost za karcinome pluća malih stanica pokazala je samo hsa-miR193-3p, dok su u grupi adenokarcinima ne-malih stanica, šest miRNA pokazale značajnost u promjeni ekspresije (hsa-

Ocjena rada u tijeku

miR-193a-3p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-7e-5p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-296-5p).

Nadalje, u grupi karcinoma ne-malih stanica planocelularni karcinomi, samo jedna miRNA je pokazala statističku značajnost u usporedbi s kontrolnom skupinom i drugim skupinama karcinoma pluća (hsa-miR-29a-3p).

Testovi višestrukih usporedbi pet miRNA razdvajaju grupe karcinoma ne-malih stanica planocelularne i adenokarcinome od ostalih tipova karcinoma pluća.

(hsa-miR-29a-3p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-542-5p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-101-3p). Dvije miRNA , hsa-miR-502-5p i hsa-miR-34a-5p, pokazale su statističku značajnost u raspodjeli ali testovima višestrukih usporedbi nisu pokazale značajnost naspram kontrolne skupine kao niti između skupina karcinoma pluća.

Ocjena rada u tijeku

# SUMMARY

The aim of this research was to evaluate the diagnostic sensitivity and specificity of potential lung cancer biomarkers in different types of cancer and to compare them to those currently used during routine diagnostics, as well as to propose an algorithm for their determination. The markers used in the research are: Cyfra 21-1, ProGRP, NSE, HE4, PAR-1, miRNA, HIF1α, but also hematological parameters and their mutual ratios such as: neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), differential blood count (DBC) were used, along with biochemical parameters: total protein count, albumin and prealbumin levels. The obtained results confirmed that the Cyfra 21-1 marker has the highest sensitivity in the non-small cell adenocarcinomas and squamous cell carcinoma groups. The ProGRP and NSE markers showed statistical significance and the highest sensitivity in small cell tumor tests. However, the HE4 and PAR-1 markers did not display the expected potential diagnostic value in the initial stage of lung cancer, and we did not confirm the hypothesis about their diagnostic potential in the patient's serum. The obtained results confirmed the sensitivity of the inflammatory marker CRP in all groups of lung cancer, especially in the group of non-small cell adenocarcinoma. The total protein test did not show significance in the early stage of lung cancer, while its protein fractions, albumin and prealbumin, indicated sensitivity in all cancer groups and presented diagnostic value for that specific type of cancer. The leukocyte count parameter and the neutrophil/lymphocyte ratio exhibited high sensitivity and diagnostic value in all lung cancer groups, especially in the small cell lung cancer group and in the non-small cell adenocarcinoma group. Although MPV did not show statistical significance in the lung cancer groups, platelet/lymphocyte ratios revealed statistical significance in all lung cancer groups and exhibited significant diagnostic value. The molecular hypoxia parameter HIF1alpha did not show statistical significance in the lung cancer groups and did not indicate a diagnostic value from the patient's blood. The distribution of values from the 84 tested miRNAs showed statistical significance in thirteen miRNAs. Only hsa-miR193-3 p presented statistical significance for small cell lung cancers, while in the group of non-small cell adenocarcinomas, six miRNAs displayed significance during expression changes (hsa-miR-193a-3p, hsa-miR-486-5p, hsa-miR-7e-5p, hsa-miR-96-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-296-5p).

Ocjena rada Utijeku

# ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Biserka Orehovec

Mjesto rođenja: Varaždin

Adresa zaposlenja:

Klinička bolnica Dubrava

Klinički Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

Avenija Gojka Šuška 6,

10 000 Zagreb

Radno iskustvo:

2014. - Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, glavni inženjer KZLD

2013.-2014. Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku mikrobiologiju i bolničke infekcije, glavni inženjer Zavoda

2007.-2013. Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Klinički Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, prvostupnik med.lab.dijag.

1991.-2007. Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Klinički Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, zdravstveno laboratorijski tehničar

1987.-1991. Dom zdravlja Črnomerac, Zagreb, Biokemijsko hematološki laboratorij, zdravstveno laboratorijski tehničar

1986.-1987. Dom zdravlja "Trešnjevka„ Zagreb, Biokemijsko hematološki laboratorij, zdravstveno laboratorijski tehničar

1985.-1986. Dom zdravlja Črnomerac Zagreb, Biokemijsko hematološki laboratorij, zdravstveno laboratorijski tehničar

Ocjena rada u tijeku

Školovanje:

2016. specijalist menadžer u zdravstvu

2015. magistra medicinsko laboratorijske dijagnostike

2013. diplomirani inženjer medicinsko laboratorijske dijagnostike, Univerzitet u Sarajevu

2007. prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike

1985. zdravstveni tehničar sanitarno laboratorijskog smjera

Iskustvo u nastavi:

2012. Asistent u nastavi na Zdravstvenom veleučilištu Zagrebu, Katedra za Hematologiju B.A. program

2008. Asistent u nastavi na Zdravstvenom veleučilištu Zagrebu, Katedra za Kliničku kemiju B.A. program

2008. Asistent u nastavi na Zdravstvenom veleučilištu Zagrebu, Fizikalne metode u kliničkoj kemiji B.A. program

Znanstveni radovi zastupljeni u Current Contents-u:

Ana Š, Danijela G, Tomo S, Melanie-Ivana Č, Nikola Z, Sara Š, Biserka O, Tomislav K, Ana L, Ivan M, Josip B, Tatjana K. Activity of protein C, protein S and antithrombin 3 in COVID-19 patients treated with different modalities of oxygen supplementation. Turkish Journal of Biochemistry. 2024.

Gęgotek A, Zarkovic N, Orehovec B, Jaganjac M, Sunjic SB, Skrzydlewska E. Short Survey on the Protein Modifications in Plasma during SARS-CoV-2 Infection. Int J Mol Sci. 2023 Sep 14;24(18):14109.

Skrzydlewska E, Łuczaj W, Biernacki M, Wójcik P, Jarocka-Karpowicz I, Orehovec B, Baršić B, Tarle M, Kmet M, Lukšić I, Marušić Z, Bauer G, Žarković N. Preliminary Comparison of Molecular Antioxidant and Inflammatory Mechanisms Determined in the Peripheral Blood Granulocytes of COVID-19 Patients. Int J Mol Sci. 2023 Sep 1;24(17):13574.

Perkovic MN, Jaganjac M, Milkovic L, Horvat T, Rojo D, Zarkovic K, Ćorić M, Hudolin T, Waeg G, Orehovec B, Zarkovic N. Relationship between 4-Hydroxynonenal (4-HNE) as

Ocjena rada u tijeku

Systemic Biomarker of Lipid Peroxidation and Metabolomic Profiling of Patients with Prostate Cancer. Biomolecules. 2023 Jan 10;13(1):145.

Žarković N, Orehovec B, Baršić B, Tarle M, Kmet M, Lukšić I, Tatzber F, Wonisch W, Skrzydlewska E, Łuczaj W. Lipidomics Revealed Plasma Phospholipid Profile Differences between Deceased and Recovered COVID-19 Patients. Biomolecules. 2022 Oct 15;12(10):1488.

Žarković N, Łuczaj W, Jarocka-Karpowicz I, Orehovec B, Baršić B, Tarle M, Kmet M, Lukšić I, Biernacki M, Skrzydlewska E. Diversified Effects of COVID-19 as a Coneuron specifična anolazaquence of the Differential Metabolism of Phospholipids and Lipid Peroxidation Evaluated in the Plasma of Survivors and Deceased Patients upon Admission to the Hospital. Int J Mol Sci. 2022 Oct 5;23(19):11810.

Zarkovic, N.; Biernacki, M.; Wójcik, P.; Jarocka-Karpowicz, I.; Orehovec, B.; Baršić, B.; Tarle, M.; Kmet, M.; Lukšić, I.; Skrzydlewska, E. Alterations of the Antioxidant and Inflammatory Responeuron specifična anolaza of the Peripheral Blood Granulocytes to SARS-CoV-2 Infection in the Deceased COVID-19 Patients. Preprints 2022, 2022090298.

Žarković N, Jastrząb A, Jarocka-Karpowicz I, Orehovec B, Baršić B, Tarle M, Kmet M, Lukšić I, Łuczaj W, Skrzydlewska E. The Impact of Severe COVID-19 on Plasma Antioxidants. Molecules. 2022 Aug 21;27(16):5323.

Barčan T, Belošević Lj, Orehovec B. Protective effect of helmet gentex hgo-56/p on hearing loss among military helicopter pilots. Sigurnost. 2022;64(1):9-15.

Žarković N, Orehovec B, Milković L, Baršić B, Tatzber F, Wonisch W, i sur.. Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19. Antioxidants. 2021.;10(9).

Pukšić S, Mitrović J, Čulo MI, Živković M, Orehovec B, Bobek D, Morović-Vergles J. Effects of Yoga in Daily Life program in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2021 Mar;57:102639.

Lucijanic M, Livun A, Stoos-Veic T, Pejsa V, Jaksic O, Cicic D, Lucijanic J, Romic Z, Orehovec B, Aralica G, Miletic M, Kusec R. High absolute basophil count is a powerful independent predictor of inferior overall survival in patients with primary myelofibrosis. Hematology. 2018 May;23(4):201-207.

Ocjena rada u tijeku

Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M, Jeleč V, Žarak M, Orehovec B, Taradi I, Romić D, Kolak T, Patrlj L. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes. Croat Med J. 2016 Jun 30;57(3):287-92.

Ocjena rada u tijeku