

# Učestalost citološki dijagnosticiranih mikrocelularnih karcinoma pluća u 2017. godini

---

Singolo, Renata

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University Department of Health Studies / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:134245>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

[University Department for Health Studies Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Renata Singolo**

**UČESTALOST CITOLOŠKI DIJAGNOSTICIRANIH  
MIKROCELULARNIH KARCINOMA PLUĆA U 2017.  
GODINI**

**Završni rad**

Split, 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Renata Singolo**

**UČESTALOST CITOLOŠKI DIJAGNOSTICIRANIH  
MIKROCELULARNIH KARCINOMA PLUĆA U 2017.  
GODINI**

**FREQUENCY OF CYTOLOGICALLY DIAGNOSED  
SMALL CELL LUNG CANCER IN 2017**

**Završni rad/ Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Dr.sc. Renata Beljan Perak**

Split, 2018.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici dr.sc. Renati Beljan Perak na povjerenju, pruženom znanju i pomoći pri izradi završnog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na podršci i strpljenju.*

## Popis kratica korištenih u radu

<b>ACTH</b>	– adrenokortikotropni hormon ( <i>eng.</i> adrenocorticotropic hormone)
<b>ADH</b>	– antidiuretski hormon, vazopresin ( <i>eng.</i> antidiuretic hormone)
<b>CT</b>	– računalna tomografija ( <i>eng.</i> computed tomography)
<b>CD</b>	– <i>eng.</i> cluster of differentiation
<b>CK</b>	– citokeratin ( <i>eng.</i> cytokeratin)
<b>EGFR</b>	– epidermalni receptor faktora rasta ( <i>eng.</i> epidermal growth factor receptor)
<b>EUS</b>	– endoskopski ultrazvuk ( <i>eng.</i> endoscopic ultrasound)
<b>FNA</b>	– aspiracijska tanka igla ( <i>eng.</i> fine needle aspiration)
<b>IASLC</b>	– Međunarodno udruženje za istraživanje karcinoma pluća ( <i>eng.</i> International Association for the Study of Lung Cancer)
<b>KBC</b>	– Klinički bolnički centar
<b>KOPB</b>	– kronična opstruktivna plućna bolest
<b>KRAS</b>	– <i>eng.</i> Kirsten Rat Sarcoma
<b>MGG</b>	– May Grunwald Giemsa
<b>MRI</b>	– magnetna rezonanca ( <i>eng.</i> magnetic resonance imaging)
<b>NSCLC</b>	– karcinom pluća nemalih stanica ( <i>eng.</i> non small cell lung cancer)
<b>NSCLC-NOS</b>	– nespecificirani karcinom pluća nemalih stanica ( <i>eng.</i> non small cell lung cancer – not otherwise specified)
<b>PET</b>	– pozitronska emisijska tomografija ( <i>eng.</i> positron emission tomography)
<b>RTG</b>	– rendgensko snimanje
<b>SCLC</b>	– karcinom pluća malih stanica ( <i>eng.</i> small cell lung cancer)
<b>TTF</b>	– tiroidni transkripcijski faktor ( <i>eng.</i> thyroid transcription factor)
<b>WHO</b>	– Svjetska Zdravstvena Organizacija ( <i>eng.</i> World Health Organization)

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Citologija i citološka dijagnostika .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Anatomija i histologija pluća .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Patologija pluća .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Karcinom pluća .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4.1. Dijagnostika karcinoma pluća .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4.2. Klasifikacija karcinoma pluća .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4.2.1 Adenokarcinom .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4.2.2 Planocelularni karcinom .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.2.3 Nespecificirani karcinom nemalih stanica .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4.2.4 Mikrocelularni karcinom .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Cilj rada .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Materijali i metode .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. Materijali .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2. Metode .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3. Statistička analiza .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Rezultati .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Rasprava .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>24</b>
<b>8. Sažetak .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Summary .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Životopis .....</b>	<b>30</b>

# 1. Uvod

## 1.1. Citologija i citološka dijagnostika

Citologija je interdisciplinarna dijagnostička grana medicine koja se temelji na mikroskopskoj analizi stanica. Mikroskopskim pregledom otkrivaju se fiziološka stanja, benigni, premaligni i maligni patološki procesi unutar stanice i njenih osnovnih dijelova: jezgre, jezgrine membrane, citoplazme i stanične membrane, odnosno razlikuju se normalne od upalnih ili neoplastičnih stanica. Citologija se s obzirom na način dobivanja stanica dijeli na aspiracijsku i eksfolijacijsku (1). Aspiracijska citologija proučava stanice dobivene punkcijom palpabilnih tvorbi ili organa tankom iglom (*eng.* FNA – fine needle aspiration) ili nepalpabilnih tvorbi tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka ili drugih radioloških metoda (RTG ili CT). Nakon aspiracije dobiveni materijal se istisne na predmetno staklo, razmaže i pripremi za bojanje. Eksfolijacijska citologija proučava spontano odljuštene stanice ili one dobivene abrazivnim tehnikama kod patoloških procesa na koži, sluznici ili seroznim opnama. Odljuštene stanice se dobivaju pomoću štapića za ginekološke uzorke (Papa test), četkice za respiratorne i gastrointestinalne uzorke (bris bronha, bris želuca), skalpela za dermatološke uzorke (lezije na koži), spontano odljuštene iz urina, iskašljaja te iz tjelesnih tekućina (pleuralne, perikardijalne, peritonealne ili cerebrospinalne). Eksfolijacijskoj citologiji pripada i citologija otiska (imprint citologija) koja proučava stanice dobivene pritiskom bioptičkog materijala na predmetno staklo i koristi se uglavnom kod bipotičkih uzoraka dobivenih pri bronhoskopiji ili rjeđe kod intraoperativnih suspektnih karcinoma. Nakon tehničke obrade i bojanja uzorak je spreman za citološku analizu mikroskopom. Od dodatnih metoda dijagnostike u citologiji najčešće se koriste citokemija i imunocitokemija.

Citološkom analizom otkrivaju se vrste stanica te morfološke promjene na dobivenim stanicama. Kvaliteta analize i citološke dijagnoze počiva u prvom redu na kvaliteti dobivenog uzorka koji može biti preoskudan, nedovoljno celularan ili kontaminiran stranim materijalom (npr. gel). Pri mikroskopskoj analizi promatra se raspored stanica (nakupine ili pojedinačne) te morfologija: veličina i oblik stanice, jezgre, jezgrice, nukleocitoplazmatski omjer i tekstura kromatina.

## 1.2. Anatomija i histologija pluća

Pluća (*lat. pulmones*) su glavni i najveći dio respiratornoga aparata. Parni su organ smješten unutar prsnoga koša (*thorax*) s funkcijom izmjene plinova: udisajem se kisik iz gornjih dišnih puteva doprema do pluća iz kojih dalje odlazi krvotokom do tkiva i organa kojima je potrebna oksigenizacija za normalnu funkciju, a izdisajem pluća se oslobađaju ugljikova dioksida dopremljenog krvotokom u pluća i izmjenjenog s kisikom u alveolama. Oblika su stošca s tupim vrhom (*apex*) i udubljenom osnovnicom (*basis*). Na unutarnjoj strani pluća nalazi se plućna stapka (*hilum pulmonis*) kroz koju bronhi, krvne i limfne žile te živci ulaze u pluća. Pluća su podijeljena na lijevo plućno krilo (*pulmo sinister*) i desno plućno krilo (*pulmo dexter*). Lijevo plućno krilo ima dva, a desno tri režnja (*lobus*) koji su podjeljeni na režnjiće (*lobulus*). Zbog položaja srca unutar prsne šupljine lijevo plućno krilo nešto je manje od desnoga. Pluća su obavijena seroznom opnom - porebricom (*pleura*) koja ima svoj visceralni dio koji obavija površinu svakog plućnog krila i omogućuje glatko pokretanje mišića pri udahu i parijetalni dio koji obavija stijenku prsnoga koša. Donjim su dijelom pluća naslonjena na ošit (*diaphragma*) ili mišićnu pregradu koja odjeljuje prsnu od trbušne šupljine.

Bronhijalno stablo kreće od dušnika (*trachea*) koji se dijeli na dva glavna bronha: lijevi bronh koji odlazi u lijevo plućno krilo i desni bronh koji odlazi u desno plućno krilo. Glavni se bronhi granaju u lobarne bronhe (dva lijevo i tri desno), a lobarni se dalje granaju u lobularne (dva lijevo i tri desno) od kojih nastaju bronhioli. Iz bronhiola se nastavljaju terminalni bronhioli koji po jedan ulaze u acinus, osnovnu respiratornu jedinicu pluća, te dalje idu u alveolarne kanale, alveolarne vreće i na kraju u alveole koje predstavljaju kraj bronhijalnog stabla. Alveole su okružene mrežom krvnih kapilara koje s membranom alveola formiraju krvno-zračnu barijeru koja omogućuje izmjenu plinova (2).

Histološki postoje različite vrste epitelnih stanica unutar bronhijalnog stabla. Na početku bronhijalnog stabla kojeg čine dušnik, bronhi i bronhioli nalazi se pločasti epitel te većim dijelom višeredni cilindrični epitel kojeg čine stanice s trepetljikama, vrčaste, intermedijarne, bazalne, neuroendokrine stanice i stanice submukoznih žlijezda. Stanice s trepetljikama pomiču sekret koji luče vrčaste stanice prema gorenjem respiratornom traktu. Višeredni cilindrični epitel se postupno mijenja u jednoredni kubični epitel. Epitel



krajnjeg dijela bronhijalnog stabla ili alveolarni epitel čine cilindrične stanice sa ili bez cilija, pločaste membranske (pneumociti tip I) i pločaste granulirane (pneumociti tip II) stanice kroz koje se odvija izmjena plinova, te alveolarni makrofagi porijeklom iz koštane srži koji su odgovorni za čišćenje inhaliranih stranih čestica. Epitel stijenke bronha sadrži i mišićne stanice koje kontrakcijama omogućuju širenje bronha i protok zraka tijekom disanja. Bronhi također sadrže hrskavice i žlijezde u svojim stijenkama što ih razlikuje od bronhiola.

### **1.3. Patologija pluća**

Patološki procesi pluća su svi oni koji ometaju osnovne funkcije pluća: izmjenu plinova, reguliranje acidobazne ravnoteže, reguliranje temperature tijela, izlučivanje štetnih tvari iz organizma, konvertiranje angiotenzina I u angiotenzin II te obranu srčanog mišićja od naglih pokreta.

Četiri su osnovna oblika plućnih bolesti: bolesti koje ometaju normalan protok zraka zbog sužavanja ili začepljenja dišnih puteva (astma, bronhitis, KOPB), bolesti plućnog tkiva zbog upale ili ožiljaka na tkivu što sprječava potpuno širenje pluća i otežava opskrbu kisikom i otpuštanje ugljikova dioksida (plućna fibroza, sarkoidoza), bolesti cirkulacije (embolija, plućna hipertenzija) te maligne bolesti (3).

Najveću predispoziciju za razvoj plućnih bolesti imaju pušači zbog mnoštva štetnih sastojaka duhanskoga dima od kojih su neki i dokazani kancerogeni: nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici (benzipiren), organski i anorganski spojevi (benzen, arsen).

### **1.4. Karcinom pluća**

Karcinom pluća najčešća je maligna bolest u svijetu i vodeća po smrtnosti jer samo 15% oboljelih preživi duže od 5 godina nakon postavljanja dijagnoze. U Hrvatskoj karcinom pluća ima najveću učestalost u odnosu na druge maligne bolesti u muškaraca (21% svih karcinoma), dok kod žena zauzima treće mjesto (7% svih karcinoma; nakon

karcinoma dojke i debelog crijeva) (4). Češće obolijevaju muškarci i osobe niskog socioekonomskog statusa zbog veće izloženosti čimbenicima rizika za razvoj karcinoma pluća kao što su: pušenje, zagađen zrak u industrijskim zonama, ispušni plinovi automobila, zračenje, azbest, nikal, arsen, krom i drugi štetni kemijski agensi. Veći rizik od razvoja karcinoma pluća imaju i ljudi koji u svojoj anamnezi imaju kroničnu plućnu bolest, virusne bolesti (EBV, HPV) i oni s genskim mutacijama bilo naslijeđenim (ako je jedan roditelj bolovao rizik od obolijevanja veći je pet puta) ili stečenim tijekom života. Najčešće mutacije su KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) koja se može pronaći u 20-30% bolesnika s adenokarcinomom pluća i EGFR (epidermal growth factor recept) koja se može pronaći u 10% bijelaca s karcinomom nemalih stanica (5).

Bolesnici s karcinomom pluća najčešće dolaze liječniku u uznapredovaloj fazi bolesti zbog razvoja simptoma bolesti, dok samo njih 5-15% otkriju bolest u asimptomatskoj fazi (6). Simptomi se manifestiraju ovisno o lokalnom širenju primarnog karcinoma, metastaziranju i ektopičnom širenju hormona. Kronični kašalj (dulji od mjesec dana) javlja se u 75% bolesnika s karcinomom pluća i predstavlja glavni simptom te bolesti. Od respiratornih simptoma uz kašalj javljaju se i hemoptiza, recidivirajuće pneumonije, zaduha te bol u prsištu (7). Intratorakalni simptomi pojavljuju se uslijed rasta i metastaziranja tumora unutar prsnoga koša pa se očituju slijedećim simptomima: boli u ramenu sa širenjem u ruku zbog razaranja rebara te zahvaćanja brahijalnog pleksusa i interkostalnih živaca, edemom i cijanozom glave, nabrekli vratnim venama zbog urastanja tumora u gornju šuplju venu te promuklošću kod paralize nervusa frenikusa zbog kompresije živca tumorom (8, 9). Metastaze izvan prsnoga koša najčešće se limfogeno i hematogeno šire u jetru, kosti, nadbubrežnu žlijezdu i središnji živčani sustav. Jedan od simptoma je i paraneoplastični sindrom koji se očituje promjenama koštano-mišićnog sustava kao osteomalacija, osteoartropatija, miopatija, hiperkalcijemija ili duboka venska tromboza. Paraneoplastični sindrom može rezultirati i Chushingovim sindromom zbog ektopičnog lučenja ACTH-a (10). Javljaju se i nespecifični simptomi za karcinom pluća poput umora, slabosti, visoke tjelesne temperature i gubitka na težini.

### 1.4.1. Dijagnostika karcinoma pluća

Osnovna obrada kod sumnje na karcinom pluća uključuje: uzimanje anamneze, fizikalni pregled, laboratorijske testove, određivanje tumorskih markera i RTG snimku pluća. Dijagnoza se postavlja na temelju citološke i histološke potvrde bolesti iz preparata ekfolijacijskih uzoraka: iskašljaja, pleuralnih izljeva, brisa nosa i bronhoskopskih uzoraka (aspirat bronha, kateter aspirat, bris bronha četkicom i bronho-alveolarni lavat) i aspiracijskih uzoraka: punktati uzeti tijekom bronhoskopije (transtrahealni, transbrohalni i punktati tumora endobrahealno), punktati limfnih čvorova u medijastinumu uzeti uz pomoć EUS-a (*eng.* endoscopic ultrasound) i transtorakalni punktati uzeti pod nadzorom ultrazvuka, RTG-a ili CT-a.

Dijagnostički postupci za procjenu proširenosti bolesti su RTG snimke pluća i srca, CT toraksa, abdomena i mozga (pacijenti s adenokarcinomom, mikrocelularnim karcinomom ili neurološkim simptomima), scintigrafija kosti, biopsija limfnih čvorova, punkcija koštane srži, MRI i PET-CT.

### 1.4.2. Klasifikacija karcinoma pluća

Odlukom Svjetske zdravstvene organizacije (*eng.* WHO – World Health Organization) iz 2015. godine uvedeni su novi kriteriji za klasifikaciju karcinoma pluća. Razlikuje se klasifikacija karcinoma iz kirurških uzoraka i onih dobijenih bronhoskopijom ili transtorakalnom punkcijom (po WHO – Small Biopsy/Cytology). Prema kirurškim uzorcima dijele se na adenokarcinom, planocelularni karcinom, karcinom malih stanica, karcinom velikih stanica sa ili bez neuroendokrine morfologije i adenoplanocelularni tip kod kojeg su morfologije oba tipa karcinoma prisutne u više od 10% stanica.

Prema klasifikaciji za citološke uzorke dijele se na karcinom malih stanica (*eng.* SCLC – small cell lung cancer) i karcinom nemalih stanica (*eng.* NSCLC – non small cell lung cancer). Karcinom nemalih stanica se dalje može podijeliti na adenokarcinom, planocelularni karcinom i nespecificirani karcinom nemalih stanica (*eng.* NSCLC – NOS – non small cell lung cancer – not otherwise specified) koji uz karcinom velikih stanica

uključuje i one kod kojih nije jasno izražena morfologija žlijezdanih, pločastih ili neuroendokrinih stanica te je kod takvog tipa preporučena daljna imunohistokemijska obrada kojom se dokazuju protutijela specifična za određenu vrstu karcinoma pluća (11). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodnog udruženja za istraživanje karcinoma pluća (*eng.* IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer) 95 % svih karcinoma pluća čine karcinom žlijezdanih stanica (adenokarcinom; 30-40%), karcinom pločastih stanica (planocelularni; 20-25%), nespecificirani karcinom nemalih stanica (25-35%) i karcinom malih stanica (mikrocelularni; 10-20%). Ostalih 5% čine karcinom bronhalnih žlijezdi, karcinoid, karcinom sa sarkomskim elementima i ostali rijetki tipovi karcinoma pluća (5).

#### **1.4.2.1. Adenokarcinom**

Adenokarcinom pluća razvija se u donjim dišnim putevima, zahvaća žlijezdane stanice i često je lokaliziran na perifernim dijelovima pluća. Histološki je najzastupljeniji oblik karcinoma pluća (30-40%) od kojeg češće obolijevaju žene i mlađi od 45 godina. Rizikni čimbenici za razvoj ovog oblika karcinoma pluća su pušenje (aktivno i pasivno) te izloženost radioaktivnim plinovima, azbestu, uraniju, benzinu, ugljenu i drugim kancerogenim tvarima (osobito kod radnika koji su svakodnevno izloženi kemijskim agensima). Nepušači imaju najveću incidenciju za razvoj ovog oblika karcinoma pluća.

Manifestira se kao plućni čvor koji se u 70% slučajeva nalazi na periferiji pluća, rijetko je centralno smješten u obliku hilarne mase, a može zahvatiti visceralnu pleuru i torakalni zid. Raste sporije od drugih oblika karcinoma, ali brže metastazira što mu daje lošiju prognozu. Citolška dijagnoza se postavlja na temelju specifične morfologije stanica: ekscentrično položene jezgre finog kromatina, uočljive jezgrice te obilnije citoplazme (5).

Postoje četiri podtipa adenokarcinoma pluća: acinarni podtip koji zahvaća velike bronhe, bronhoalveolarni podtip koji nastaje isključivo periferno iz pneumocita tipa II, papilarni i solidni podtip koji producira sluz.

### **1.4.2.2. Planocelularni karcinom**

Planocelularni ili karcinom pločastih stanica histološki čini 20-25% svih karcinoma pluća. Preko 90% slučajeva ovog oblika karcinoma povezano je s aktivnim pušenjem. Raste sporije od drugih oblika karcinoma jer zahvaća pločasti epitel pa i sporije metastazira (mozak, kralježnica, kosti, jetra, nadbubrežna žlijezda) zbog čega ima bolju prognozu i često se liječi operativno. Lokaliziran je u centralnom dijelu pluća ili u velikim bronhima. Takva lokalizacija karcinoma uzrokuje bronhalnu opstrukciju pa su najčešći simptomi kašalj, hemoptiza, zaduha i bol u prsištu. Tipična slika ovog karcinoma je rendgenski prikaz „rupe“ u plućima odnosno tumorske mase ispunjene zrakom ili tekućinom. Može rasti intraepitelno sa ili bez subepitelne invazije ili endobrohalno. Razvija se u nekoliko stadija uslijed morfoloških promjena kao posljedice ozljede epitela: hiperplazija stanica, atipična (nezrela) i tipična pločasta metaplazija, displazija pločastih stanica i karcinom in situ. Dosadašnja istraživanja pokazala su da se invazivni karcinom razvije u oko 25% displastičnih promjena unutar 36 mjeseci i u oko 50% karcinoma in situ unutar 30 mjeseci.

Morfologija stanica se razlikuje u slabo i dobro diferenciranih planocelularnih karcinoma. U slabije diferenciranim karcinomima citološki se vide pojedinačne stanice bizarnih oblika, nepravilnih hiperkromatskih jezgri, brojnijih jezgrića i srednje obilne do obilne citoplazme. U dobro diferenciranim karcinomima vide se hiperkromatske jezgre, srednje obilne bazofilne citoplazme, te pozadinska nekroza (5).

### **1.4.2.3. Nespecificirani karcinom nemalih stanica**

Nespecificirani karcinom nemalih stanica histološki čini 25-35% svih oblika karcinoma. Zahvaća epitelne stanice od centralnih bronha do terminalnih bronhiola. Raste kao periferni nekrotični tumor od velikih stanica koje ne proizvode sluz i nemaju istaknute nukleole. Nespecifični simptomi karcinoma pluća javljaju se u ranijoj fazi bolesti kao što su umor, slabost i gubitak apetita uz specifične simptome poput recidivirajućih upala pluća, neprestanog kašlja, hemoptize, promuklosti, kratkoće daha i boli u prsištu.

Citološke karakteristike karcinoma nemalih stanica su pleomorfne nakupine velikih stanica ili pojedinačne stanice s varijabilnom citoplazmom u kojoj se mogu naći neutrofili, veliki nukleocitoplazmatski omjer i nekrotična pozadina.

#### **1.4.2.4. Mikrocelularni karcinom pluća**

Karcinom malih stanica nastaje iz Kulchitskyevskih stanica pluća te je neuroendokrinog porijekla. Histološki je najrjeđi oblik karcinoma pluća (10-20%) ali i s najlošijom prognozom jer se u 70% slučajeva javljaju recidivi bolesti i vrlo rano metastaziranje (osobito u mozak). Češće obolijevaju muškarci i stariji od 70 godina koji su aktivni ili bivši pušači s plućnim ili kardiovaskularnim komorbiditetima (12). Mikrocelularni karcinom lokaliziran je centralno s infiltracijskim širenjem u okolno tkivo, osobito u submukozu bronha gdje uzrokuje kompresiju s posljedičnom atelektazom. Simptomi se javljaju ranije zbog lokalizacije, ranog metastaziranja i neuroendokrinog porijekla karcinoma. Česti simptomi su slabost, gubitak težine, bol u kostima, neurološki problemi, opsežna limfadenopatija, paraneoplastični sindrom i Chushingov sindrom zbog prirode stanica mikrocelularnog karcinoma koje izlučuju polipeptidne enzime i hormone poput adrenokortikotropnog (ACTH) i antidiuretskog (ADH) hormona. Dijeli se na dva podtipa: karcinom lokaliziran samo u prsnoj koži koji se liječi torakalnom radioterapijom i metastatski karcinom koji se može širiti na drugo pluće, mozak, jetru, nadbubrežnu žlijezdu, kosti ili koštano srž (13).

Citološki stanice imaju veliki nukleocitoplazmatski omjer, fin i jednoličan kromatin bez nukleola, često u nakupinama vidljiv fenomen utiskivanja jezgara te nekroza (5).

## **2. Cilj rada**

Osnovni ciljevi ovog rada su prikazati:

- 1) Raspodjelu dijagnosticiranih karcinoma pluća prema vrsti i spolu
- 2) Učestalost mikrocelularnog karcinoma u citološki dijagnosticiranim uzorcima
- 3) Raspodjelu mikrocelularnog karcinoma prema spolu

### **3. Materijali i metode**

#### **3.1. Materijali**

U istraživanju su obrađeni uzorci 1726 pacijenata koji su u periodu od 1.1.2017. do 31.12.2017. doneseni na citološku analizu na Odjel za citologiju Kliničkog zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Uvidom u uputnice pacijenata, prikupljeni su klinički podaci o spolu.

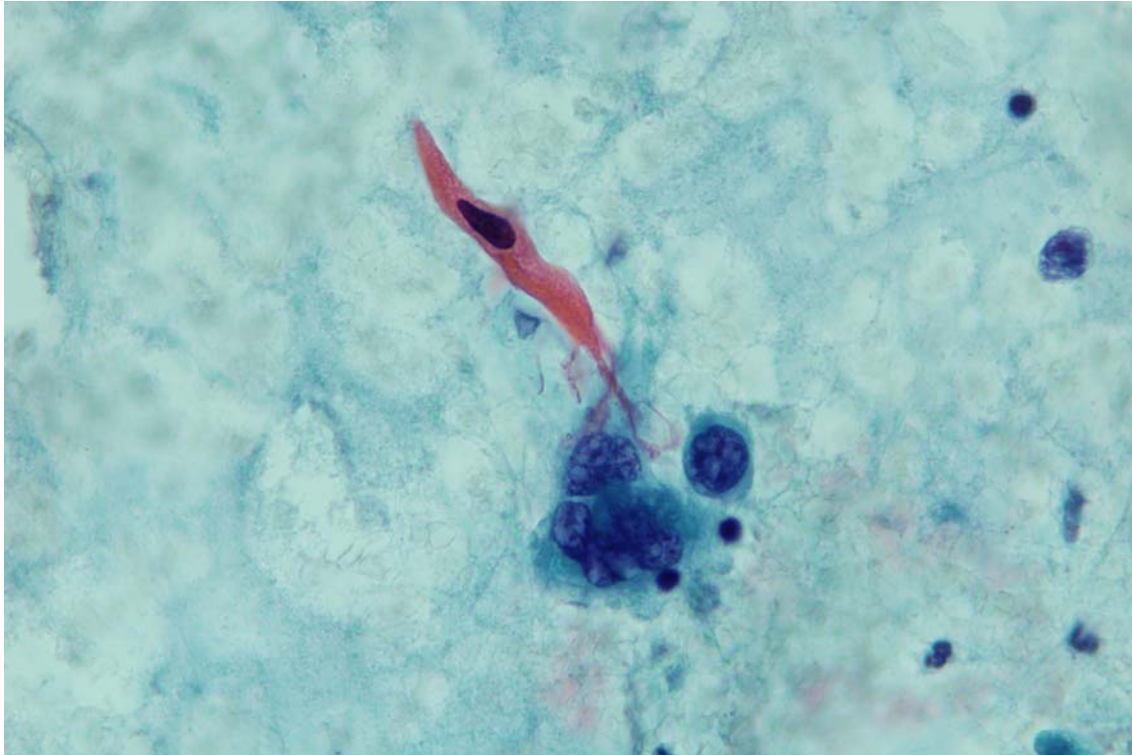
#### **3.2. Metode**

Mikroskopskim pregledom uzoraka obojenih po MGG metodi napravljena je citološka analiza. Uzorci su analizirani po standardnim citomorfološkim kriterijima za analizu plućnih uzoraka.

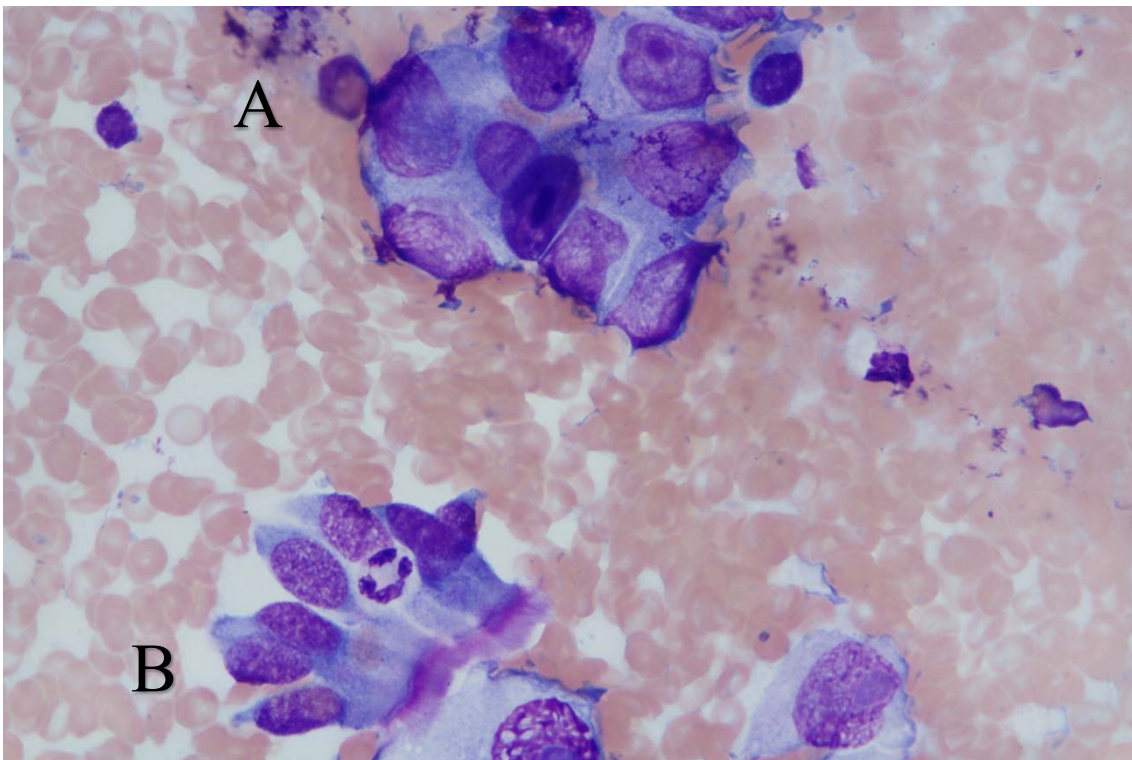
#### **3.3. Statistička analiza**

Prikupljeni podaci analizirani su statističkim testovima: hi-kvadrat test za analizu homogenosti uzoraka i Pearson hi-kvadrat test za analizu razlika u homogenosti uzoraka ovisno o vrsti plućnog karcinom i spolu bolesnika. Zaključci o postavljenim hipotezama rađeni su po izračunatim  $P$  vrijednostima vjerojatnosti za određeni test. Svi su podaci obrađeni SPSS IBM V22 statističkim programom.



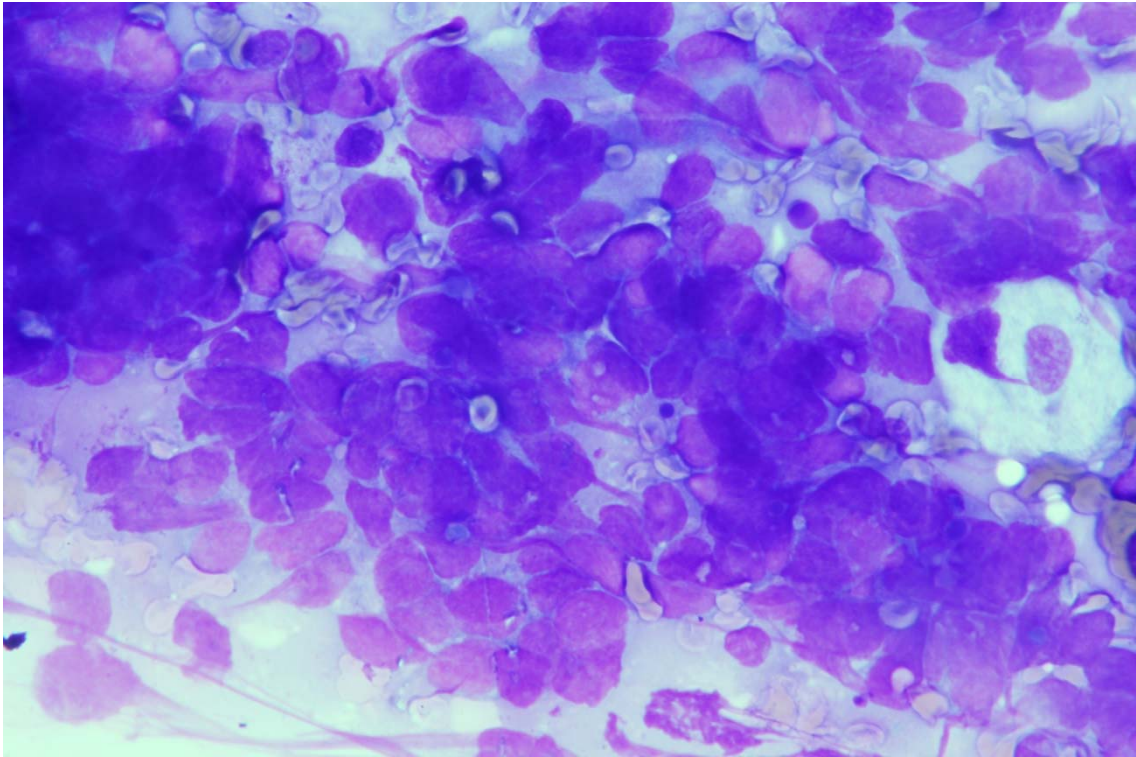


**Slika 1.** Adeno-planocelularni karcinom; NSCLC (Papa, 100x)

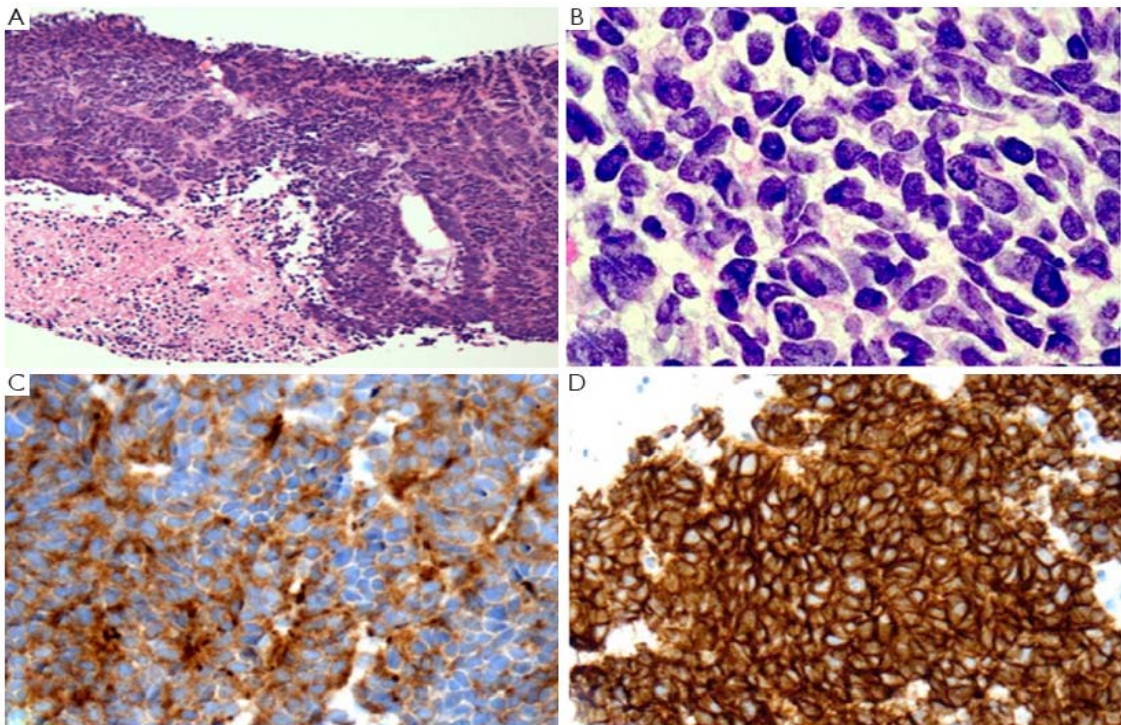


**Slika 2.** Adenokarcinom (A) i uredne cilindrične stanice (B) (MGG, 100x)





**Slika 3.** Mikrocelularni karcinom pluća (MGG, 100x)



**Slika 4.** Mikrocelularni karcinom pluća (A, B) pozitivan na neuroendokrine markere sinaptofizin (C) i CD56 (D)

## 4. Rezultati

Ukupan broj pretraga analiziran u ovom radu je 1726, od čega su 1171 (67.5%) pretrage napravljene na osobama muškog, a 555 (32.2%) na osobama ženskog spola (Tablica 1).

	Frekvencija	Postotak	Kumulativni postotak
M	1171	67,8	67,8
Ž	555	32,2	100,0
<b>Ukupno</b>	<b>1726</b>	<b>100,0</b>	

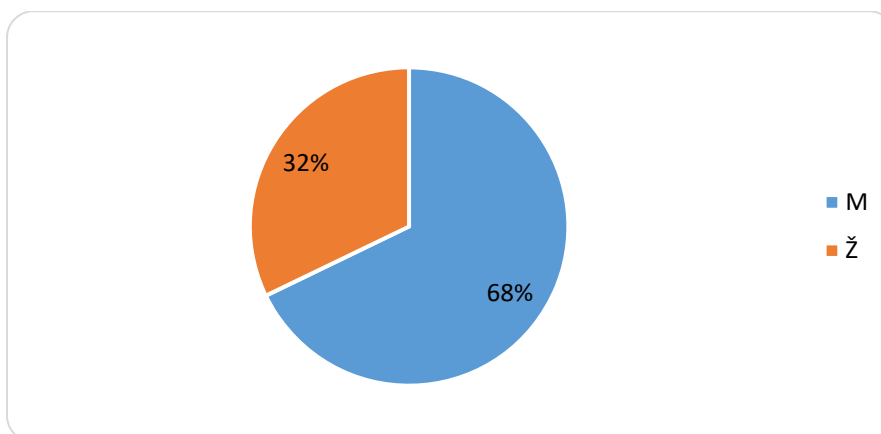
**Tablica 1.** Prikaz broja pretraga s obzirom na spol

Primjećujemo kako je veći broj pretraga napravljen na pacijentima muškog spola, pa takvu tvrdnju želimo potvrditi statističkim testom. Primjenjujemo hi-kvadrat test homogenosti s nultom hipotezom kako su proporcije pretraga napravljenih za muškarce jednake proporcijama pretraga napravljenih za žene. S obzirom na dobivenu p-vrijednost  $P < 0.001$  možemo odbaciti nultu hipotezu kako je jednako zastupljeno testiranje muškaraca i žena, odnosno razlika u broju testiranja je statistički značajna ( $\chi^2(1) = 219.85$ , Tablica 2).

<b>Chi-Square</b>	219,847
<b>Df</b>	1
<b>Sig.</b>	<0,001

(Chi-Square- vrijednost testne statistike, df- stupnjevi slobode, Sig.– p-vrijednost)

**Tablica 2.** Testna statistika hi-kvadrat testa homogenosti



**Slika 5.** Grafički prikaz (*Pie chart*) broja pretraga s obzirom na spol

Od ukupnog broja uzoraka 328 je bilo pleuralnih punktata (19%), a ostalo su uzorci dobiveni pri bronhoskopiji ili transtorakalnoj punkciji (TTP) (otisak, četkica, aspirat, kateter aspirat, trans torakalni punktati). Citološkom obradom tih uzoraka utvrdilo se da su 1153 uzorka bez znakova maligne bolesti (82,5%), 241 uzorak s dijagnozom karcinoma pluća (17,2%) i 4 metastaze neplućnih karcinoma (0,3%) (Tablica 3). Od ukupnog broja pretraga u nastavku ćemo analizirati one dobivene pri bronhoskopiji i TTP u kojima je postavljena dijagnoza karcinoma pluća.

	Frekvencija	Postotak	Kumulativni postotak
NEGATIVNO	1153	82,5	82,5
KARCINOM	241	17,2	99,7
OSTALO	4	0,3	100,0
<b>Ukupno</b>	<b>1398</b>	<b>100,0</b>	

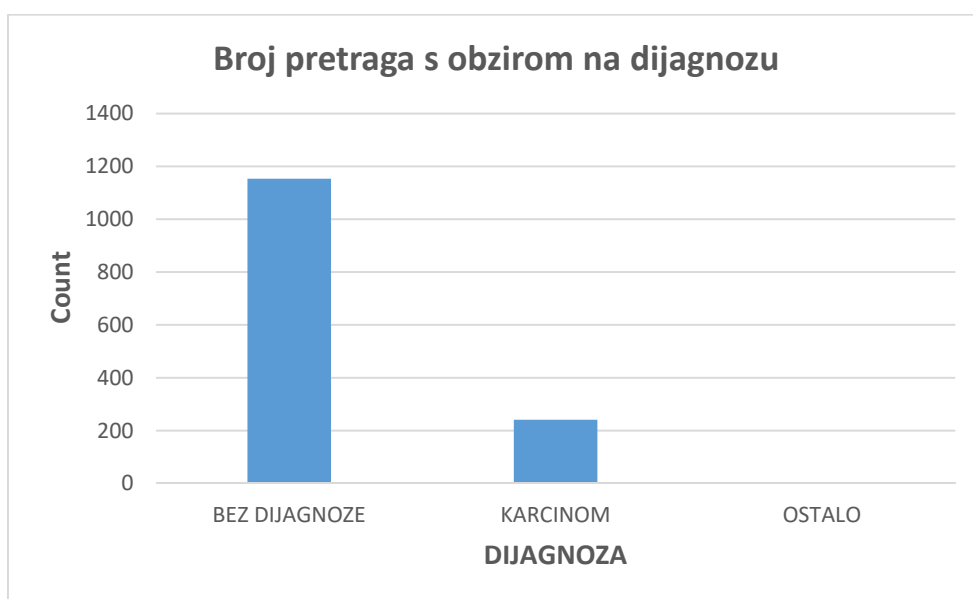
**Tablica 3.** Podjela po dijagnozama u promatranom uzorku

Najveći broj pretraga nije rezultirao dijagnozom karcinoma pluća. Kako bi tu tvrdnju statistički testirali i potvrdili, koristimo hi-kvadrat test homogenosti. Testiramo nultu hipotezu kako nema razlike u proporcijama dijagnoza u našem uzorku. Za dobivenu p-vrijednost  $P < 0.0001$  ( $\chi^2 = 1579,48$ ;  $df = 2$ ;  $N = 1398$ ), odbacujemo nultu hipotezu i zaključujemo kako postoji statistički značajna razlika u vrstama dijagnoze koje nastaju kao rezultat napravljenih pretraga.

<b>Chi-Square</b>	1579,48
<b>Df</b>	2
<b>Sig.</b>	<0,0001

(Chi-Square- vrijednost testne statistike, df- stupnjevi slobode, Sig.– p-vrijednost)

**Tablica 4.** Testna statistika hi-kvadrat testa homogenosti

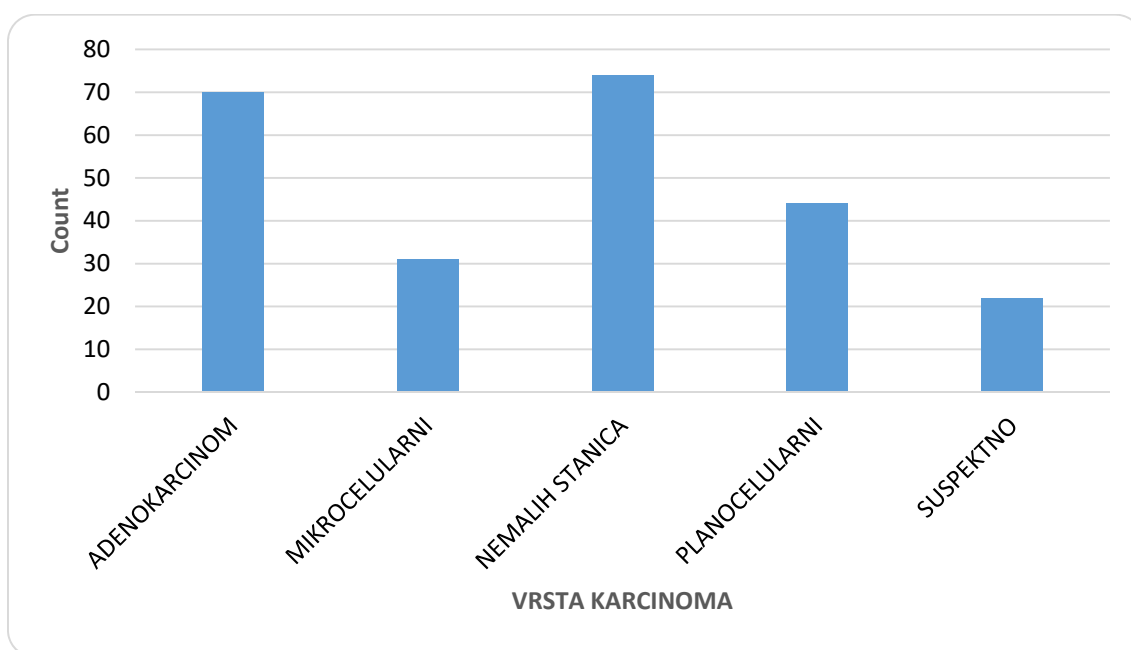


**Slika 6.** Grafički prikaz (*Bar chart*) broja pretraga s obzirom na dijagnozu

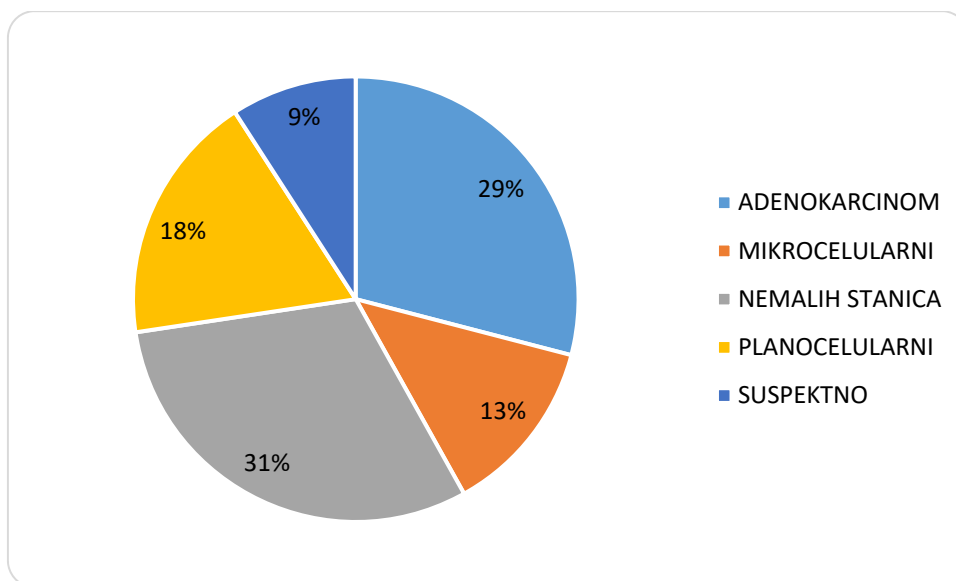
U daljnjoj analizi promatramo one pacijente kojima je dijagnosticiran jedan od karcinoma; adenokarcinom, planocelularni, nespecificirani karcinom nemalih stanica, mikrocelularni karcinom, te uzorci suspekti na malignitet. Broj pacijenata kojima je dijagnosticiran jedan od navedenih karcinoma je 241, pri čemu je 70 (29%) pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma, 44 (18,3%) pacijenata s planocelularnim karcinomom, 74 (30,7%) onih s dijagnozom nespecificiranog karcinoma nemalih stanica, 31 (12,9%) pacijent s dijagnozom mikrocelularnog i 22 (9,1%) suspektih na malignitet (Tablica 5).

	Frekvencija	Postotak	Kumulativni postotak
ADENOKARCINOM	70	29,0	29,0
PLANOCELULARNI	44	18,3	47,3
NEMALIH STANICA	74	30,7	78,0
MIKROCELULARNI	31	12,9	90,9
SUSPEKTNO	22	9,1	100,0
<b>Ukupno</b>	<b>241</b>	<b>100,0</b>	

**Tablica 5.** Podjela po vrsti dijagnosticiranog karcinoma



**Slika 7.** Grafički prikaz stupčastim dijagramom podjele po vrsti dijagnosticiranog karcinoma



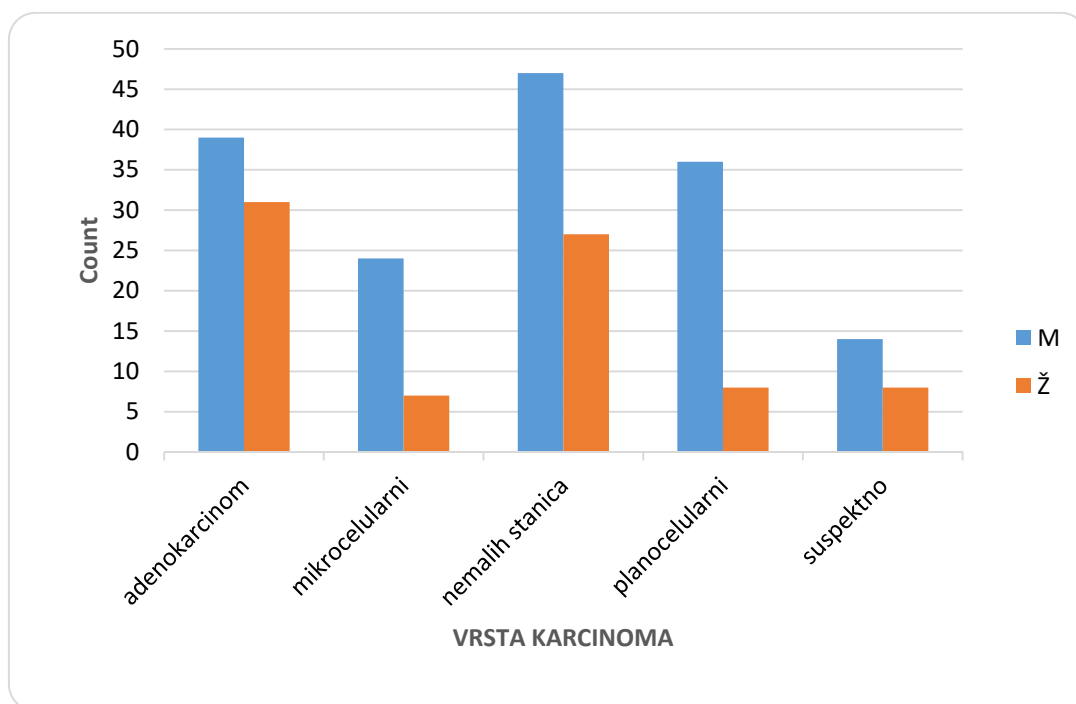
**Slika 8.** Grafički prikaz (*Pie chart*) udjela po vrsti dijagnosticiranog karcinoma

Primjećujemo kako su najučestaliji adenokarcinom i nespecificirani karcinom nemalih stanica, dok skoro upola manju učestalost imaju planocelularni i mikrocelularni karcinomi. Kako bi mogli tvrditi kako su zastupljeni različiti postoci udjela karcinoma, provodimo statistički hi-kvadrat test homogenosti. Za dobivenu vrijednost  $P < 0.001$  ( $\chi^2(3) = 27.74$ , tablica 6), odbacujemo nultu hipotezu kako su zastupljenosti pojedinih karcinoma jednake. Možemo reći kako postoji statistički značajna razlika u udjelu zastupljenosti različitih tipova karcinoma.

	$f_o$	$f_t$	$f_o - f_t$	$(f_o - f_t)^2$	$(f_o - f_t)^2 / f_t$
ADENOKARCINOM	70	48,2	21,8	475,24	9,85
MIKROCELULARNI	31	48,2	-17,2	295,84	6,13
NEMALIH STANICA	74	48,2	25,8	665,64	13,8
PLANOCELULARNI	44	48,2	-4,2	17,64	0,36
SUSPEKTNO	22	48,2	-26,2	686,44	14,24
					<b><math>\Sigma = 44,415</math></b>
<b><math>\chi^2 = 44,4</math> <math>df=4</math> <math>P &lt; 0,0001</math></b>					

**Tablica 6.** Testna statistika hi-kvadrat testa homogenosti

Nadalje, provodimo analizu zastupljenosti pojedinog od promatranih oblika karcinoma po spolu. Podjelu zastupljenosti pojedine vrste karcinoma po spolu prikazujemo kontingencijskom tablicom (Tablica 7) i grafički prikazujemo stupčastim dijagramom (Slika 8).



**Slika 8.** Grafički prikaz stupčastim dijagramom zastupljenosti karcinoma po spolu



Vrsta karcinoma		Spol		Ukupno
		M	Ž	
ADENOKARCINOM	Frekvencija	39	31	70
	Očekivana frekvencija	46,5	23,5	70
	% unutar ADENOKARCINOM	55,70%	44,30%	100,00%
	% unutar SPOL	24,40%	38,30%	29,00%
	% za ukupno	16,20%	12,80%	29,00%
MIKROCELULARNI	Frekvencija	24	7	31
	Očekivana frekvencija	20,6	10,4	31
	% unutar MIKROCELULARNI	77,40%	22,60%	100,00%
	% unutar SPOL	15,00%	8,60%	12,90%
	% za ukupno	10,00%	2,90%	12,90%
NEMALIH STANICA	Frekvencija	47	27	74
	Očekivana frekvencija	49,1	24,9	74
	% unutar NEMALIH STANICA	63,50%	36,50%	100,00%
	% unutar SPOL	29,40%	33,30%	30,70%
	% za ukupno	19,50%	11,20%	30,70%
PLANOCELULARNI	Frekvencija	36	8	44
	Očekivana frekvencija	29,2	14,8	44
	% unutar PLANOCELULARNI	81,80%	18,20%	100,00%
	% unutar SPOL	22,50%	9,90%	18,30%
	% za ukupno	14,90%	3,30%	18,20%
SUSPEKTNO	Frekvencija	14	8	22
	Očekivana frekvencija	14,6	7,4	22
	% unutar SUSPEKTNO	63,60%	36,40%	100,00%
	% unutar SPOL	8,80%	9,90%	9,10%
	% za ukupno	5,80%	3,30%	9,10%
UKUPNO	Frekvencija	160	81	241
	Očekivana frekvencija	160	81	241
	% unutar UKUPNO	66,40%	33,60%	100,00%
	% unutar SPOL	100,00%	100,00%	100,00%

**Tablica 7.** Kontingencijska tablica učestalosti tipa karcinoma po spolu

U našoj studiji 160 (66.4%) muškaraca i 81 (33.6%) žena je imalo karcinom. Adenokarcinom je imalo 39 (16.2%) muškaraca i 31 (12.8%) žena, mikrocelularni karcinom je imalo 24 (10.0%) muškaraca i 7 (2.9%) žena, nespecificirani nemalih stanica 47 (19.5%) muškaraca i 27 (11.2%) žena, planocelularni 36 (14.9%) muškaraca i 8 (3.3%) žena dok je suspektnih imalo 14 (5,8%) muškaraca i 8 (3.3%) žena (Slika 5). Promatrajući samo 160 muškaraca koji su imali karcinom, 24.4% je imalo adenokarcinom, 15.0% je imalo mikrocelularni, 29.4% nespecificirani nemalih stanica, 22.5% planocelularni karcinom i 8.8% suspektnih. U ukupnom broju žena s karcinomom pluća, 38.3% je imalo adenokarcinom, 8.6% je imalo mikrocelularni, 33.3% nespecificirani nemalih stanica, 9.9% planocelularni i 9.9% suspektnih.

Kako bi testirali razlikuje li se vrsta karcinoma s obzirom na spol primjenjujemo Pearson hi-kvadrat test. Nulta hipoteza pretpostavlja kako je udio pojedinog promatranog karcinoma jednak po spolu, odnosno kako nema razlike u obilježjima spola i oblika karcinoma.

P-vrijednost testa se dobiva usporedbom očekivane frekvencije (tzv. *expected count*) sa zabilježenom frekvencijom (tzv. *count*) pacijenata s obzirom na spol i oblik karcinoma. Dobivena P vrijednost  $P=0.003$  ( $\chi^2(3,N=219)=13.66$ , Tablica 8) nam potvrđuje kako možemo odbaciti hipotezu kako su različiti oblici karcinoma jednako zastupljeni po spolu.

N=241	
<b>Chi-Square</b>	10,308
<b>Df</b>	4
<b>Sig.</b>	0,0355

(Value - vrijednost testne statistike, df- stupnjevi slobode, Sig.– p-vrijednost)

**Tablica 8.** Testna statistika hi-kvadrat testa

## 5. Rasprava

U dijagnostičkoj obradi karcinoma pluća citologija ima bitnu ulogu. Pri citološkoj analizi dobivenog materijala u prvom redu treba razlučiti benigne od malignih bolesti. Ukoliko se radi o malignim bolestima treba odrediti tip i podtip karcinoma. Budući da su od svih karcinoma najučestaliji karcinomi pluća važno je pokušati razlučiti karcinome malih od nemalih stanica te metastaske karcinome. Na malim uzorcima kao što su male biopsije i citološki uzorci često je teško razlikovati slabije diferencirane planocelularne od adenokarcinoma, pa se u tom slučaju preporuča kategorija karcinoma nemalih stanica. Najbitnije je morfološki razlučiti karcinome malih od nemalih stanica jer se radi o terapijski i prognostički vrlo različitim skupinama.

Mikrocelularni karcinom pluća zahtijeva brzu i preciznu dijagnostiku zbog agresivne prirode bolesti, brzog rasta i metastaziranja te osjetljivosti na terapiju što ga prognostički značajno razlikuje od karcinoma nemalih stanica. Nemetastatski podtip mikrocelularnog karcinoma, ograničen samo na prsni koš, liječi se konkomitantnom kemoradioterapijom te ima srednju vrijednost preživljenja 17 mjeseci, dok 12-15% oboljelih preživi dulje od 5 godina. Metastatski podtip, proširen izvan pluća, gotovo je neizlječiv. Moguće je smanjenje progresije bolesti kemoterapijom, ali podaci o srednjoj vrijednosti preživljenja od 7 mjeseci i manje od 2%-no petogodišnje preživljenje govore u prilog činjenici da je to oblik karcinoma pluća s najlošijom prognozom (17).

Ukoliko citomorfološki nije moguće odrediti tip karcinoma pluća koristi se imunocitokemijska analiza. Za dijagnostiku mikrocelularnog karcinoma pluća koriste se 3 osnovna imunocitokemijska markera: CD56, kromogranin A i protein p38 (sinaptofizin) (16). Kromogranin A ima osjetljivost do 90%, CD56 98%, dok je p38 100% osjetljiv na mikrocelularne karcinome pluća. Mogu se koristiti i neki drugi markeri poput MIB1/Ki67 koji je visoko reaktivan marker za jezgre ili citokeratina koji je visoko reaktivan za citoplazmu (15).

Nespecificirani karcinomi nemalih stanica određuju se specifičnim markerima od kojih se izdvajaju tiroidni transkripcijski faktor 1 (TTF-1) i Napsin A za adenokarcinome, a CK 5/6, monoklonalna p63 i poliklonalna p40 antitijela za planocelularne karcinome (15). Ako se i ti markeri pokažu negativnima, diferencijacija se radi daljnom

imunocitokemijom da se vidi radi li se uopće o primarnom karcinomu ili metastazi (S100, CD45, CD31, CDX-2 i CK20).

U ovom radu obrađene su se sve dijagnoze postavljene na plućnim uzorcima u 2017. godini na Odjelu za Kliničku citologiju KBC Split. Ako napravimo usporedbu s podacima na svjetskoj razini, može se zaključiti da postoji podudarnost s podacima WHO.

Postotna zastupljenost u usporedbi s WHO podacima je slijedeća:

Adenokarcinom        29%    nasuprot (30-40%)-WHO

Mikrocelularni        12,9% nasuprot (10-20%)-WHO

Nemalih stanica        30,7% nasuprot (25-35%)-WHO

Planocelularni        18,3% nasuprot (20-25%)-WHO

Poznato je da od mikrocelularnog karcinoma pluća više obolijevaju muškarci te je ovim radom razmatran udio pojavnosti ovog oblika karcinoma po spolu. Od 31 dijagnoze 24 se odnosi na muške pacijente, a 7 na ženske (  $P=0,0023$  ( $\chi^2=9,323$ ;  $df=1$ ,  $N=31$ )).

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti mikrocelularnog i adenokarcinoma s obzirom na spol, dok su statistički neznačajne razlike između mikrocelularnog i nespecificiranog karcinoma nemalih stanica, te mikrocelularnog i planocelularnog u zastupljenosti s obzirom na spol.

Može se zaključiti da u lokalnoj okolini ne postoje faktori koji bi utjecali na bitno drugačiju raspodjelu dijagnoza, odnosno na bitno veću ili manju pojavnost nekog od karcinoma pluća u odnosu na svjetske podatke.

Citologija je jednostavna i brza dijagnostička metoda koja ima važnu ulogu u dijagnostici svih karcinoma pa tako i mikrocelularnog karcinoma pluća. Budući da su mikrocelularni karcinomi pluća agresivni tumori bitno je brzo doći do ispravne dijagnoze. S obzirom da mikrocelularni karcinom ima jasne morfološke i imunocitokemijske kriterije ne predstavlja veliki morfološki problem u dijagnostici.

## 6. Zaključak

1. Citološki dijagnosticirani karcinomi pluća su prema vrsti raspodijeljeni sukladno podacima WHO, a udio muškaraca oboljelih od karcinoma (66,40%) je dvostruko veći nego kod žena (33,60%).
2. Udio mikrocelularnog karcinoma pluća u ukupnom broju citološki dijagnosticiranih karcinoma pluća je 12,9%. To znači da je otprilike svaki osmi dijagnosticirani karcinom pluća mikrocelularni.
3. Od svih muškaraca s dijagnozom karcinoma pluća, 15% je imalo mikrocelularni karcinom dok je kod žena taj udio 8,60%. Raspodjela mikrocelularnog karcinoma pluća po spolu značajno je na strani muškaraca (77,4%) naspram žena (22,6%). Po pitanju zastupljenosti s obzirom na spol mikrocelularni karcinom je sličan planocelularnom i karcinomu nemalih stanica, dok je različit od adenokarcinoma.

## 7. Literatura

1. Mousa A. Al – Abbadi. Basics of cytology. Avicenna J Med. 2011 Jul – Sep; 1(1): 18 – 28.
2. Bajek S, Bobinac D, Jerković R, Malnar D, Marić I. Sustavna anatomija tijela. U: Jerković R. Dišni sustav. Rijeka; 2007. Str. 147 – 159.
3. U.S. National Library of Medicine (pristupljeno 4.7.2018.). Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/000066.htm>
4. Rak pluća – Onkologija (pristupljeno 4.7.2018.). Dostupno na: <http://www.onkologija.hr/rak-pluca/rak-pluca-statistika/>
5. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. Str. 14 – 80.
6. Samardžija M, Jakopović M. Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 706 – 15.
7. Hopwood P, Stephens RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Br J Cancer. 1995; 71(3): 633 – 6.
8. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, Prokakis C, Alexopoulos P, Baltayiannis N, i sur. Pancoast tumors: Characteristics and preoperative assessment. Journal of Thoracic Disease. 2014 Mar; 6(Suppl 1): S108 – 15.

9. Kozu Y, Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Long-term survival after superior vena cava resection and reconstruction for bulky local recurrence from lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Oct; 21(4): 545 – 7.
10. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep; 132(3 Suppl): 149S – 60S.
11. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, i sur. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep; 10(9): 1243 – 1260.
12. Van Meerbeeck J, Fennell AD, De Ruyscher KMD. Small-cell lung cancer. *The Lancet.* 2011 Nov; 378(9804): 1741 – 1755.
13. Jackman MD, Johnson EB. Small-cell lung cancer. *The Lancet.* 2005 Oct; 366(9494): 1385 – 1396.
14. Nola M, Križanac Š. Bolesti dišnog sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 494 – 500.
15. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung JH, i sur. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb; 12(2): 334 – 346.
16. Small cell carcinoma of the lung (pristupljeno 4.7.2018.). Dostupno na: [http://e-immunohistochemistry.info/web/Small\\_cell\\_carcinoma\\_of\\_the\\_lung.htm](http://e-immunohistochemistry.info/web/Small_cell_carcinoma_of_the_lung.htm)
17. Samardžija M, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Lovasić IB, Juretić A, i sur. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća malih stanica. *Liječ Vjesn.* 2017; 139: 371 – 374

## 8. Sažetak

**Uvod:** Karcinom pluća najčešća je maligna bolest danas u svijetu i vodeća po smrtnosti. Kod muškaraca je na prvom mjestu po incidenciji malignih bolesti, dok je kod žena na trećem. Citologija je jednostavna i brza dijagnostička metoda koja ima važnu ulogu u dijagnostici svih karcinoma pa tako i karcinoma pluća. Mikroskopskim pregledom može se otkriti tip i podtip karcinoma pluća te ima izrazitu važnost zbog razlike u prognozi i terapiji pojedinog tipa.

**Cilj:** Osnovni cilj ovoga rada je prikazati učestalost mikrocelularnog karcinoma pluća te njegovu raspodjelu po spolu među analiziranim plućnim uzorcima iz 2017. godine.

**Metode:** U istraživanju su analizirani uzorci pacijenata koji su u periodu od 1.1.2017. do 31.12.2017. doneseni na citološku analizu na Odjel za citologiju Kliničkog zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. Mikroskopskim pregledom uzoraka obojenih po MGG metodi napravljena je citološka analiza. Uzorci su analizirani po standardnim citomorfološkim kriterijima za analizu plućnih uzoraka. Svi su podaci obrađeni SPSS IBM V22 statističkim programom te su zaključci o postavljenim hipotezama rađeni po izračunatim *P* vrijednostima vjerojatnosti za određeni test.

**Rezultati:** Ukupan broj pretraga analiziran u ovom radu je 1726, od kojih je 328 bilo pleuralnih punktata (19%), a ostalo su uzorci dobiveni pri bronhoskopiji ili transtorakalnoj punkciji. Citološkom obradom tih uzoraka utvrdilo se da su 1153 uzorka bez znakova maligne bolesti (82,5%), 241 uzorak s dijagnozom karcinoma pluća (17,2%) i 4 metastaze neplućnih karcinoma (0,3%). Od 241 pacijenata s potvrđenom dijagnozom karcinoma pluća 70 (29%) ih je bilo s dijagnozom adenokarcinoma, 44 (18,3%) s dijagnozom planocelularnog karcinomom, 74 (30,7%) s dijagnozom nespecificiranog karcinoma nemalih stanica, 31 (12,9%) s dijagnozom mikrocelularnog karcinoma i 22 (9,1%) suspektnih na malignitet.



**Zaključak:** Citološki dijagnosticirani karcinomi pluća su prema vrsti raspodijeljeni sukladno podacima WHO, a udio muškaraca oboljelih od karcinoma (66,40%) je dvostruko veći nego kod žena (33,60%). Udio mikrocelularnog karcinoma pluća u ukupnom broju citološki dijagnosticiranih karcinoma pluća je 12,9%. Raspodjela mikrocelularnog karcinoma pluća po spolu značajno je na strani muškaraca (77,4%) naspram žena (22,6%).

**Ključne riječi:** citologija, citološka dijagnostika, karcinom pluća, mikrocelularni karcinom pluća

## 9. Summary

**Introduction:** Lung cancer is the most common malignant disease in the world today and is leading by mortality. It takes the first place by the incidence of malignant disease in men while in women it takes the third. Cytology is a simple and fast diagnostic method that plays an important role in the diagnosis of all cancers, including lung cancer. Microscopic examination can reveal the type and subtype of lung cancer and it is of great importance due to differences in prognosis and therapy of a particular type.

**Objective:** The main aim of this thesis is to show the incidence of microcellular lung cancer and its distribution by gender among the analyzed lung samples from 2017.

**Methods:** The study analyzed samples of patients who were in the period from January 1 to December 31, 2017. brought on cytologic analysis at the Department of Cytology of the Clinical Institute of Pathology, Forensic Medicine and Cytology Clinical Hospital Split. The samples were stained by the MGG method and afterwards they were analyzed by standard cytomorphological criteria for the analysis of lung samples. All data was processed by the SPSS IBM V22 statistical program, and the hypothesis assumptions were made based on calculated P probability values for a given test.

**Results:** The total number of samples analyzed in this thesis is 1726, 328 of them were pleural punctures (19%), and the remaining samples were obtained by bronchoscopy or transthoracic puncture. Cytological analysis of these samples found 1153 samples without signs of malignant disease (82.5%), 241 lung cancer diagnosis samples (17.2%) and 4 metastases of non-lung carcinoma (0.3%). From 241 patients with confirmed lung cancer diagnosis, 70 (29%) were diagnosed with adenocarcinoma, 44 (18.3%) with planocellular carcinoma, 74 (30.7%) with unspecified carcinoma of non small cells, 31 (12.9% ) with microcellular carcinoma and 22 (9.1%) suspected of malignancy.

**Conclusion:** Cytologically diagnosed lung cancers are classified by type according to WHO data, and the proportion of men with cancer (66.40%) is twice as high as in women (33.60%). The proportion of microcellular lung cancer in the total number of cytologically diagnosed lung cancer is 12.9%. The distribution of microcellular lung cancer by gender is significantly higher among men (77.4%) versus women (22.6%).

**Key words:** cytology, cytological diagnosis, lung cancer, microcellular lung cancer

## 10. Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime	Renata Singolo
Datum rođenja	20. ožujka 1997. godine
Državljanstvo	Hrvatsko
Adresa	Terzićeva 9, 21000 Split
Web adresa	<a href="mailto:renata.singolo@hotmail.com">renata.singolo@hotmail.com</a>
Mobitel	091/912-3615

### Školovanje

2003. – 2011.	Osnovna škola „Spinut“ – Split
2011. – 2015.	IV. gimnazija Marko Marulić - Split
2015. – 2018.	Preddiplomski studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike Odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu

### Jezici

Engleski jezik	Aktivno
Talijanski jezik	Pasivno