

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



NINA JANKOVEC

**VPLIV STAROSTI NA UČINKOVITOST IN TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA S
CITOSTATIKI PRI BOLNIKIHZ DROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM V
BOLNIŠNICI GOLNIK**

**INFLUENCE OF AGE ON EFFICACY AND TOXICITY OF TREATMENT WITH
CYTOSTATICS IN PATIENTS WITH SMALL-CELL LUNG CANCER IN GOLNIK
HOSPITAL**

DIPLOMSKA NALOGA

LJUBLJANA, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala v bolnišnici Golnik - KOPA pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm ter somentorstvom prim. Nadje Triller, dr. med., spec. int.med..

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju *prof. dr. Alešu Mrharju, mag.farm* za njegovo strokovno pomoč in nasvete.

Zahvaljujem se *prof.dr. Mitji Košniku, dr.med.* za možnost opravljanja diplomskega dela v Bolnišnici Golnik - KOPA.

Zahvaljujem se somentorici *prim. Nadji Triller, dr.med., spec.int.med* za vse posredovane izkušnje in znanje ter dobro voljo pri delu.

Izredna zahvala gre delovni mentorici *Lei Knez, mag.farm* za ves njen trud, dobro voljo in večni optimizem. Prav tako gre zahvala vsem zaposlenim v lekarni, ki so soustvarjali dobro delovno vzdušje.

Za pomoč pri statistiki se zahvaljujem *asist. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm* in *asist. dr. Marku Obradoviču mag. farm.*

Prav tako se zahvaljujem vsem, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomskem delu.

Zahvaljujem se tudi prijateljem, staršem, sestri in mojemu Robiju, ki so mi vedno stali ob strani in brez katerih enostavno ne bi šlo.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. ter somentorstvom prim. Nadje Triller, dr.med., spec. int. med..

Nina Jankovec

Ljubljana, junij 2009

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Andrej Umek, mag. farm.

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD	1
1.1. PLJUČNI RAK	1
1.1.1. OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA	1
1.1.2. ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA	1
1.1.3. DIAGNOZA IN ZAMEJITEV	3
1.1.4. METODE ZDRAVLJENJA	7
1.2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	9
1.2.1. ZDRAVLJENJE DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA S CITOSTATIKI	10
1.3. CITOSTATIKI V UPORABI IN NJIHOVI NEŽELENI UČINKI	13
1.4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE	16
1.5. STAROST IN DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	23
1.6. DEFINICIJE NEKATERIH KLINIČNIH IZIDOV	24
2. NAMEN IN CILJI	26
3. MATERIALI IN METODE	27
3.1. MATERIALI	27
3.2. METODE	28
3.2.1. PRIDOBIVANJE PODATKOV	28
3.2.2. STATISTIČNE METODE	32
4. REZULTATI	34
4.1. SPLOŠNI DEMOGRAFSKI PODATKI IN PODATKI O KLINIČNEM STANJU BOLNIKOV	34
4.2. PODATKI O ZDRAVLJENJU	38
4.3. PODATKI O NEŽELENIH UČINKIH	43

4.4.	PODATKI O ZDRAVLJENJU NEŽELENIH UČINKOV	47
4.5.	TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA	48
4.6.	IZIDI ZDRAVLJENJA (UČNKOVITOST ZDRAVLJENJA).....	49
4.7.	ANALIZA PODSKUPINE BOLNIKOV, KI SO PREJELI SHEMA EP.....	55
5.	RAZPRAVA	60
5.1.	PROBLEMI IN OMEJITVE RAZISKAVE.....	60
5.2.	SPLOŠNI DEMOGRAFSKI PODATKI IN PODATKI O KLINIČNEM STANJU BOLNIKOV.....	60
5.3.	PODATKI O ZDRAVLJENJU	62
5.4.	PODATKI O NEŽELENIH UČINKIH.....	64
5.5.	ZDRAVLJENJE NEŽELENIH UČINKOV	66
5.6.	TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA	67
5.7.	IZIDI ZDRAVLJENJA (UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA).....	68
5.8.	ANALIZA PODSKUPINE BOLNIKOV, KI SO PREJELI SHEMA EP.....	74
6.	SKLEP.....	78
7.	LITERATURA	79

POVZETEK

Uvod in namen: Vpliv starosti na učinkovitost in toksičnost kemoterapije pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom še ni povsem jasen. S študijo smo želeli ovrednotiti razlike v učinkovitosti (odziv na zdravljenje, čas do napredovanja bolezni in preživetje) in toksičnosti (število hospitalizacij in število prestavljenih krogov kemoterapije zaradi toksičnosti) kemoterapije glede na starost pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom.

Bolniki in metode: Izvedli smo retrospektivno analizo 251 bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s kemoterapijo v bolnišnici Golnik - KOPA med septembrom 2001 in novembrom 2007. Bolniki, vključeni v raziskavo, so imeli histološko potrjeno diagnozo drobnoceličnega pljučnega raka, niso imeli raka v preteklosti in so prejeli vsaj tri kroge kemoterapije. Vsi bolniki so prejeli shemo cisplatin-etopozid (EP) ali/in ciklofosfamid- epirubicin-vinkristin (CEV). Bolnike smo razdelili v dve starostni skupini, in sicer na bolnike mlajše od 70 let in na bolnike starejše od 70 let. Podatke smo pridobili iz bolnišnične dokumentacije. Za statistično analizo smo uporabili računalniški program SPSS 17.0. Z namenom ugotavljanja povezav med starostjo in odzivom na zdravljenje, časom do napredovanja bolezni ter preživetjem ob upoštevanju Charlsonovega indeksa komorbidnosti (CCI), števila prejetih krogov kemoterapije, radioterapije tumorja, pojavnosti anemije in nefrotoksičnosti smo naredili multivariatno analizo pri podskupini bolnikov, ki so prejeli shemo EP.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 163 bolnikov mlajših od 70 let (mlajši bolniki) in 88 bolnikov starejših od 70 let (starejši bolniki). Demografske značilnosti bolnikov se niso razlikovale med skupinama, z izjemo Charlsonovega indeksa komorbidnosti, ki je bil pri starejših višji (χ^2 -test, $p=0,011$), in ledvične funkcije, ki je bila pri starejših slabša (t-test, $p<0,01$). Več razlik med skupinama smo opazili pri zdravljenju; mlajši bolniki so bolj pogosto prejeli shemo EP (73% mlajših in 66% starejših, χ^2 -test, $p<0,01$), prejeli so več krogov kemoterapije (t-test, $p<0,01$) in so bili pogosteje zdravljeni z radioterapijo tumorja (56% mlajših in 40% starejših, χ^2 -test, $p=0,012$). Statistično značilne razlike smo ugotovili pri pojavljanju neželenih učinkov; pri starejših bolnikih se je pogosteje pojavljala anemija (χ^2 -test, $p=0,05$) in nefrotoksičnost (χ^2 -test, $p=0,034$). Kljub temu nismo ugotovili razlik v številu

prestavljenih krogov kemoterapije in številu hospitalizacij zaradi neželenih učinkov. Odziv na zdravljenje je bil pri obeh skupinah podoben (52% pri mlajših in 42% pri starejših, χ^2 -test, $p=0,409$). Pri mlajših bolnikih smo ugotovili statistično značilno daljši čas do napredovanja bolezni (65 tednov pri mlajših in 38 tednov pri starejših, KM (log rank), $p=0,015$). Preživetje je bilo statistično značilno krajše pri starejših bolnikih (91 tednov pri mlajših in 54 tednov pri starejših, KM (log rank), $p<0,01$). Pri multivariatni analizi bolnikov, ki so prejeli shemo EP, starost ni bila statistično značilno povezana s časom do napredovanja bolezni in preživetjem, tako pri bolnikih z omejeno, kot pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni, ampak le z odzivom na zdravljenje pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. Neodvisni prognostični dejavniki za preživetje so pri bolnikih z omejeno obliko bolezni bili Charlsonov indeks komorbidnosti, radioterapija tumorja in nefrotoksičnost. Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo ugotovili vpliv Charlsonovega indeksa komorbidnosti, števila krogov kemoterapije, radioterapije tumorja in pojava nefrotoksičnosti tekom zdravljenja na čas do napredovanja bolezni in vpliv starosti in Charlsonovega indeksa komorbidnosti na odziv na zdravljenje. Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni smo ugotovili le vpliv radioterapije tumorja na čas do napredovanja bolezni, vpliva ostalih testiranih spremenljivk na odziv na zdravljenje, čas do napredovanja bolezni in preživetje nismo ugotovili.

Zaključki: Rezultati naše raziskave kažejo na to, da so bili starejši bolniki bolj pogosto zdravljeni manj agresivno. Kljub večji pojavnosti anemij in nefrotoksičnosti pri starejših bolnikih, le-te niso vodile do večjega števila prestavljenih krogov kemoterapije, števila hospitalizacij zaradi neželenih učinkov ali slabšega odziva na zdravljenje. Čas do napredovanja bolezni in preživetje se z naraščajočo starostjo krajšata, vendar to ni neposredno povezano s starostjo bolnika, ki v multivariatni analizi ni bila značilno povezana s preživetjem. Rezultat je lahko povezan z višjim Charlsonovim indeksom komorbidnosti, pogostejšim pojavljanjem nefrotoksičnosti in manj agresivnim zdravljenjem pri skupini starejših bolnikov. V isti analizi pa smo ugotovili, da je starost povezana z odzivom na zdravljenje pri bolnikih z omejeno obliko bolezni.

ABSTRACT

Introduction and Aims: The effects of age on the efficacy and toxicity of chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (SCLC) is unclear. This study was undertaken to evaluate differences in efficacy (response to treatment, time to progression and overall survival) and toxicity (number of hospital admissions and number of dose omissions due to toxicity) of chemotherapy according to age in patients with SCLC.

Patients and methods: Our retrospective analysis included 251 patients with SCLC treated with chemotherapy at the University Hospital Golnik - KOPA between September 2001 and November 2007. Included patients had histologically confirmed SCLC, did not have a previous diagnosis of cancer and received 3 or more cycles of first-line chemotherapy. All patients received cisplatin-etoposide (EP) or/and cyclophosphamide-epirubicin-vincristine (CEV) chemotherapy. Patients were grouped according to age into patients younger than 70 years, and patients aged 70 years or older. Patients' data were reviewed from the hospital documentation. Statistical analyses were performed in SPSS, Version 17,0. A separate multivariate analysis was performed to detect associations between age and response to treatment, time to progress and survival while controlling for other variables (Charlson comorbidity score (CCI), number of received cycles of treatment, thoracic irradiation, anemia and renal toxicity) in patients who received EP chemotherapy.

Results: There were 163 patients aged less than 70 years (younger patients), and 88 aged more than 70 years (older patients). Patients demographic did not differ between groups, but older patients had a higher CCI (χ^2 -test, $p=0,011$) and a poorer renal function (t-test, $p<0,01$). More differences were observed with chemotherapy treatment; younger patients were more often treated with EP regimen (73% in younger vs. 66% in older, χ^2 -test, $p<0,01$), received more cycles of treatment (t-test, $p<0,01$) and were more often concomitantly treated with thoracic irradiation (56% in younger vs. 40% in older, χ^2 -test, $p=0,012$). Significant differences were observed in treatment toxicity profile; older patients had more anemia (χ^2 -test, $p=0,05$) and renal toxicity (χ^2 -test, $p=0,034$). However, there were no differences in the number of hospitalizations or cycle delays due to toxicity. Overall, treatment response rates between groups were similar (52% vs. 42%, χ^2 -test, $p=0,409$). Younger patients had significant longer

time to progression (65 weeks vs. 38 weeks, KM (log rank), $p=0,015$). Overall survival was significantly shorter in older patients (91 weeks vs. 54 weeks, KM (log rank), $p<0,01$). In the multivariate analysis in patients treated with EP chemotherapy, age was not significantly associated with time to progress and survival neither in LD or ED patients, but only with treatment response in LD patient. Independent prognostic factors in LD patients for survival were Charlson comorbidity score, thoracic irradiation and renal toxicity. In LD patients Charlson comorbidity score, number of received cycles, received thoracic irradiation and renal toxicity were significantly associated with time to progress while age and Charlson comorbidity score were significantly associated with response to treatment. Only thoracic irradiation were significantly associated with time to progress in ED patients, none of other tested variables proved to had any influence on treatment response, time to progress or survival in ED patients.

Conclusions: Our study showed that less aggressive treatment modalities were chosen for older patients. Age differences resulted in increased treatment toxicity. However, this did not lead to an increase in hospitalizations, cycle delays or worsen response to chemotherapy. Time to progress and survival were lower with advancing age, but this may be attributed to higher Charlson comorbidity score, renal toxicity and less aggressive treatment, since age did not prove to influence time to progress and overall survival in a multivariate analysis. In the same analysis age was significantly associated with response to treatment in LD patients.

SEZNAM OKRAJŠAV

- BSA – ang. body surface area, telesna površina
- CCI – ang. Charlson comorbidity index, Charlsonov indeks komorbidnosti
- CAV – ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin
- CEV – ciklofosamid, epirubicin, vinkristin
- CR – ang. complete response, popoln odgovor
- CT – ang. computer tomography, računalniška tomografija
- CTC – ang. common toxicity criteria
- DI – ang. dose intensity, intenziteta odmerka
- DNK – deoksiribonukleinska kislina
- EC – etopozid, karboplatin
- ECOG – ang. Eastern Cooperative Oncology Group
- EKG – elektrokardiogram
- EORTC – ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer
- EP – etopozid, cisplatin
- G-CSF – ang. granulocyte-colony-stimulating factors, granulocitne kolonije spodbujajoči faktorji
- 5-HT₃ antagonisti – 5-hidroksitriptaminski antagonisti
- ITM – indeks telesne mase
- KM analiza - Kaplan-Meier-jeva analiza
- LDH – laktatna dehidrogenaza
- PD – ang. progressive disease, napredovala bolezen
- PR – ang. partial response, delni odgovor
- PS – ang. performance status, telesna zmogljivost
- RDI – ang. relative dose intensity, relativna intenziteta odmerka
- RECIST – ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
- RTG – rentgen
- SD – ang. stable disease, stabilna bolezen
- TNM – ang. tumor, lymph nodes, metastases

TTP – ang. time to progress, čas do napredovanja bolezni

UZ – ultrazvok

WHO – ang. World health organization, Svetovna zdravstvena organizacija

1. UVOD

1.1. PLJUČNI RAK

1.1.1. OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je primaren ali sekundaren malignen tumor bronhijev ali pljučnega parenhima. Ločimo nedrobnocelični rak (ploščatocelični rak, žlezni rak in velikocelični rak) in drobnocelični rak. Pljučni rak je med najpogostejšimi preprečljivimi vzroki smrti. Po podatkih za Slovenijo za leto 2005 predstavlja 11,4% vseh rakov. Pljučni rak predstavlja 15,5% vseh rakavih bolezni pri moških in je tako na drugem mestu med raki pri moških. Pri ženskah je na petem mestu in predstavlja 5,8% vseh rakov pri ženskah. Vrh epidemije pljučnega raka smo v Sloveniji dosegli leta 1995 (88/100.000) in sedaj opažamo blago upadanje incidence. Pljučni rak je tudi eden od rakov z najslabšo prognozo; relativno 5-letno preživetje bolnikov se giblje okoli 10% in je močno odvisno od stadija, v katerem je bolezen odkrita. Prav zaradi visoke incidenčne stopnje in kratkega relativnega preživetja predstavlja pljučni rak velik zdravstveni in ekonomski problem sodobne družbe (1,2).

1.1.2. ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA

Razvoj pljučnega raka je proces, ki traja desetletja. Celice bronhialnega epitelija se spreminjajo pod vplivom škodljivih dejavnikov iz okolja. Nastanejo okvare genov, ki so vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic. Na njegov nastanek imajo vpliv tudi dednostni dejavniki (5).

Kajenje je najpomembnejši sprožilni dejavnik za nastanek pljučnega raka. Približno 90% moških bolnikov in 80% ženskih bolnikov s pljučnim rakom je kadilcev ali bivših kadilcev. Bolj ogroženi so ljudje z daljšim obdobjem kajenja, bolj zgodnjim začetkom kajenja in več pokajenimi cigaretami. Tudi pasivno kajenje podvoji tveganje za razvoj pljučnega raka. Drugi

dejavniki okolja so še azbest, radon, ionizirajoče sevanje, težke kovine in aromatski ogljikovodiki, ki so predvsem pomembni v kombinaciji s kajenjem (1).

Pljučni rak v zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in ga neredko odkrijemo naključno. Deset odstotkov bolnikov se ob ugotovitvi pljučnega raka počuti povsem zdrave. Ob pojavu prvih simptomov ima večina bolnikov že napredovalo bolezen. Značilne klinične slike pljučnega raka ni, kar še posebej velja za zgodnje klinične znake. Na klinično sliko vplivajo lokalna rast tumorja, oddaljeni zasevki in paraneoplastični sindromi.

Za klinično oceno splošnega stanja bolnika, ki je pomembna za izbiro zdravljenja in prognozo se običajno uporabljata stopenjska ocena bolnikovega stanja po Karnofskem ali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) lestvica (5).

Preglednica I: Lestvice za oceno stanja zmogljivosti (5,11)

WHO/ ECOG	Karnofsky	Telesna zmogljivost
0	100	Normalna: brez simptomov, brez znakov bolezni
1	90	Sposoben normalne aktivnosti, blagi simptomi ali znaki bolezni
1	80	Sposoben normalne aktivnosti, vendar z naporom
2	70	Skrbi sam zase, ni sposoben normalne aktivnosti ali aktivnega dela
2	60	Potrebuje občasno pomoč, vendar večinoma skrbi sam zase
3	50	Potrebuje pomoč, nego in pogosto zdravstveno oskrbo
3	40	Vežan na posteljo, stalno potrebuje pomoč in nego
4	30	Hudo bolan, potrebuje bolnišnično oskrbo
4	20	Hudo bolan, potrebuje bolnišnično zdravljenje in aktivno pomoč
4	10	Umirajoč

Legenda: WHO pomeni svetovna zdravstvena organizacija; ECOG pomeni Eastern Cooperative Oncology Group

Lokalna rast tumorja lahko povzroča suh, dražeč kašelj, izkašljevanje krvi in gnoja, težko dihanje, neopredeljivo bolečino in tiščanje v prsnem košu (1). Širjenje tumorja v okolico lahko povzroči plevralne ali lokalizirane bolečine, hripavost, motnje požiranja, plevralni izliv in

»sindrom zgornje votle vene«, ki nastane zaradi oteženega venskega odtoka iz glave in zgornjih okončin in povzroči otekanje vratu, obraza in razširjene vene rok, ki se po dvigu rok ne izpraznijo (1,3). Tumorske celice se širijo po mezgovnicah, žilah, bronhijih ali interalveolarno. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje pa v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti, kjer lahko povzročajo značilne simptome in znake. Paraneoplastični sindromi povzročajo simptome in znake, ki so posledica delovanja snovi kot so biološko aktivni peptidi, citokini, protitelesa, ki jih tumorske celice izločajo v sistemski krvni obtok. Najpogostejši paraneoplastični znaki pljučnega raka so neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona, gonadotropnega hormona, paraneoplastična hiperkalcemija in paraneoplastični hiperkorticizem (3).

1.1.3. DIAGNOZA IN ZAMEJITEV

Z diagnostičnim postopkom postavimo diagnozo pljučnega raka, hkrati pa ocenimo tudi razširjenost pljučnega raka, kar imenujemo zamejitev (1). Postopek diagnostične obravnave bolnika s sumom na pljučni rak obsega anamnezo, telesni pregled, slikovno diagnostiko, invazivno internistično diagnostiko in občasno tudi invazivno kirurško diagnostiko ter oceno funkcijskega stanja posameznih organskih sistemov. Na podlagi vseh izvidov, ki jih s temi diagnostičnimi postopki pridobimo, podpremo odločitve o zdravljenju (3).

Slikovna diagnostika

Rentgensko slikanje (RTG) prsnega koša v dveh projekcijah je osnovna preiskovalna metoda. Uporabimo jo ob sumu na pljučni rak in pred invazivno diagnostiko. Občutljivost in specifičnost metode sta razmeroma nizki; preiskava pogosto ne pokaže centralno ležečih tumorjev in tumorjev v pljučnem vrhu.

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša in zgornjega abdomna je indicirana ob sumu na pljučnega raka. Nujna je pri bolnikih, ki so kandidati za kirurško ali obsevalno zdravljenje primarnega tumorja. Omogoča tudi usmerjeno diagnostiko bezgavk. V primerjavi z rentgenogramom pljuč, CT prsnega koša natančneje opredeli lego in velikost opazovane spremembe, prav tako njeno širjenje v okolico ter lego povečanih bezgavk v pljučih in

medpljučju. CT glave je indiciran za iskanje zasevkov pri vseh bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom in pri žlezem raku pred operacijo ali radikalnim obsevanjem. Naredimo ga tudi pri bolnikih, ki imajo simptome in znake zasevanja v glavo.

Z ultrazvokom (UZ) prsnega koša določimo mesto, smer in globino punkcije za citološko in histološko diagnostiko. UZ trebuha naredimo pri vseh bolnikih s pljučnim rakom za ugotavljanje in spremljanje zasevkov v trebušne organe ter za UZ vodenje diagnostičnih punkcij v tem področju.

Scintigrafijo skeleta opravimo pri bolnikih s pljučnim rakom, ki imajo simptome in znake zasevkov v kosti ter pri bolnikih brez zasevkov, kadar načrtujemo operativno zdravljenje in radikalno obsevanje (3,5).

Invazivna diagnostika

Ob radiološkem sumu pljučnega raka je naslednje diagnostično vprašanje potrditev diagnoze, opredelitev histo-patološkega tipa tumorja in pridobitev dodatnih informacij o razširjenosti bolezni. Pred invazivno diagnostiko opravimo klinični pregled, rentgenogram prsnega koša, EKG, preiskavo pljučne funkcije in krvne preiskave.

Bronhoskopija je prva in pogosto tudi edina invazivna preiskava za dokazovanje in lokalno zamejitev pljučnega raka ter za diagnostiko zasevkov v pljuča. Opustimo jo lahko pri bolnikih, pri katerih se bomo glede na slabo splošno stanje ali razširjenost bolezni, odločili le za simptomatsko zdravljenje. Pri endoskopsko vidnih tumorjih opravimo bronhialno biopsijo za histološki pregled, s krtačenjem dobimo vzorec za citološko preiskavo. Bronhialno igelno biopsijo uporabimo za lokalno zamejevanje raka in je nujna pri bolnikih, ki so primerni za kirurško zdravljenje. Za diagnostiko perifernih pljučnih tumorjev uporabimo bronhoskopsko pljučno biopsijo, bronhoskopsko igelno aspiracijo, krtačenje pod rentgenskim nadzorom.

S transtorakalno igelno biopsijo opredelimo infiltrate, ki jih z manj invazivnimi preiskavami nismo mogli opredeliti. Zadnja možnost za opredelitev infiltrata je kirurška torakoskopska biopsija.

Zaseženost mediastinalnih bezgavk ocenimo s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka, medtem ko bronhoskopska igelna aspiracija omogoča tudi citološko opredelitev dosegljivih

mediastinalnih bezgavk. Prav tako lahko z igelno aspiracijo dobimo vzorec za citološko diagnostiko oddaljenih zasevkov (3,5).

Citološka in histološka opredelitev tumorja

Pred uvedbo zdravljenja je potrebno ločiti med drobnoceličnim in nedrobnoceličnim rakom, zato invazivni diagnostiki sledi citološka in/ali histološka preiskava, s katero potrdimo malignost procesa in določimo tip malignoma. Zanesljivost citološke tipizacije je 99% in jo ocenjujemo s cito-histološkim ujemanjem pljučnega raka (4).

Zamejitev

Zamejitev pri bolniku vpliva na prognozo in način zdravljenja bolezni. Zamejitev obsega oceno lokalne razširjenosti pljučnega raka in iskanje oddaljenih zasevkov. Klinično oceno razširjenosti opravimo na podlagi izvidov različnih opravljenih preiskav (5).

V pomoč nam je mednarodni sistem ocenjevanja TNM (ang. tumor, lymph nodes, metastases). Glede na velikost in razširjenost tumorja-T, zaseženost bezgavk-N in oddaljenih zasevkov-M delimo bolnike v različne stadije bolezni (1,3,5).

Preglednica II: TNM sistem zamejitve pljučnega raka (3,5)

PRIMARNI TUMOR (T)	
TX	Primarnega tumorja z bronhoskopijo ali slikovnimi metodami ne moremo dokazati, tumorske celice so prisotne v izpljunku ali bronhialnem izpirku
T0	Ni primarnega tumorja
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor manjši kot 3 cm, omejen na lobarni bronhij
T2	Tumor večji kot 3 cm, raste v glavnem bronhiju več kot 2 cm od glavne karine, vrašča v visceralno plevro, pridružena je atelektaza režnja ali pneumonitis
T3	Tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v prsno steno, prepono, perikard, plevro medpljučja, manj kot 2 cm od glavne karine, povzroča atelektazo ali pneumonitis celotnega pljučnega krila
T4	Tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v medpljučje, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, glavno karino, vretenca, sočasno nastane karcinoma plevre, perikarda ali satelitski nodus v istem režnju
BEZGAVKE (N)	
NX	Ocena zaseženosti lokalnih bezgavk ni možna
N0	Ni zasevkov v lokalnih bezgavkah
N1	Zasevki v peribronhialnih in/ali hilusnih bezgavkah iste strani
N2	Zasevki v subkarinalnih in/ali medpljučnih bezgavkah iste strani
N3	Zasevki v medpljučnih, hilusnih bezgavkah nasprotne strani, nadključničnih bezgavkah iste/nasprotne strani
ODDALJENI ZASEVKI (M)	
MX	Oddaljenih zasevkov ne moremo opredeliti
M0	Ni oddaljenih zasevkov
M1	Oddaljeni zasevki so prisotni (vključuje tudi metastaze v drugem pljučnem režnju)

Legenda: TNM pomeni ang. tumor, lymph nodes, metastases

Preglednica III: Stadiji pljučnega raka (1)

Stadij bolezni	TNM
Okultni rak	TXM0N0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0; T3N0M0
IIIA	T1 do 3, N2M0; T3N1M0
IIIB	T4 N 0 do 3 M0; TX do 4,N3M0
IV	TX do 4, NX do 3, M1

Legenda: TNM pomeni ang. tumor, lymph nodes, metastases

TNM sistem zamejitve pljučnega raka uporabljamo predvsem za nedrobnocelični pljučni rak, medtem ko stadij bolezni pri drobnoceličnem pljučnem raku ocenimo na podlagi razširjenosti bolezni. Po dogovoru razdelimo drobnocelični pljučni rak na:

- omejeno obliko, kjer je bolezen omejena na eno polovico prsnega koša, vključno s ključničnimi bezgavkami iste strani in
- razširjeno obliko, kjer je bolezen razširjena nad omejeno obliko (1,3,5).

Tudi pri drobnoceličnem raku pljuč v zadnjih letih priporočajo razvrstitev v stadije po TNM sistemu, ker s tem lahko v skupini z omejeno boleznijo prepoznamo bolnike, ki so primerni za operacijo, pa tudi primerjava bolnikov, ki za operacijo niso primerni, je bolj natančna (3).

1.1.4. METODE ZDRAVLJENJA

Odločitev o načinu zdravljenja bolnika s pljučnim rakom sprejme multidisciplinarni konzilij, ki ga sestavljajo naslednji specialisti: pulmologi, rentgenologi, torakalni kirurgi, radioterapevti ter onkologi internisti (5). Pred odločitvijo o zdravljenju je potrebno pri bolniku določiti histološko vrsto pljučnega raka, stadij bolezni in oceniti bolnikovo splošno stanje.

Pljučni rak lahko zdravimo s kirurškim zdravljenjem, obsevanjem, sistemskim zdravljenjem z zdravili ali kombiniranim zdravljenjem. Zdravljenje je lahko radikalno, kjer bolezen skušamo odpraviti ali simptomatsko, kjer le lajšamo simptome bolezni (1,5).

Kirurško zdravljenje

Ima najboljše uspehe in omogoča celo popolno ozdravitev, vendar je primerno le za bolnike brez hujše odpovedi notranjih organov, posebno je pomembna zadovoljiva funkcija pljuč in srca (5). Pri bolnikih z **drobnoceličnim pljučnim rakom** zaradi visoke verjetnosti razširjene oblike bolezni ob odkritju, operativno zdravljenje pogosto ni indicirano. Operirajo le izbrane bolnike po neoadjuvantni kemoterapiji, ki imajo z natančnimi zamejitvenimi preiskavami dokazan stadij I, le izjemoma IIa. Posebna skupina so bolniki z razširjeno obliko bolezni, ki imajo poleg omejenega pljučnega tumorja osamljeno možgansko metastazo. Pri teh bolnikih po odstranitvi in obsevanju možganskega zasevka odstranijo tudi pljučni tumor, a le če se pričakuje radikalno odstranitev obeh tumorjev. Radikalna kirurška odstranitev obolelega dela pljuč je terapija izbora pri bolnikih z lokoregionalno obliko **nedrobnoceličnega pljučnega raka**. Operacija je začetno zdravljenje pri bolnikih s stadijema I in II, pri bolnikih s stadijem IIIa pa nadaljevanje po neoadjuvantni kemoterapiji (3,6). Najmanjša resekcija z namenom ozdravljenja in hkrati najpogostejša resekcija je lobektomija, odstranitev enega od petih pljučnih režnjev. Pri obsežnejši bolezni ali neugodnih lokalizacijah tumorja sta potrebni bilobektomija ali pnevmonektomija. Pljučni resekciji vedno sledi tudi odstranitev mediastinalnih bezgavk (3).

Obsevanje

Radioterapija, radikalna ali simptomatska, je potrebna pri večini bolnikov s pljučnim rakom (5). Najpogosteje obsevamo primarni tumor in zasevke v centralni živčni sistem. Obsevanje uporabljamo pri **omejenih oblikah drobnoceličnega pljučnega raka** med krogi kemoterapije, in sicer je najuspešnejša uvodna kemoterapija in takojšnje obsevanje, najbolje dvakrat dnevno. Pri **razširjeni obliki drobnoceličnega pljučnega raka** obsevamo le simptomatsko, kar obsega obsevanje osnovnega tumorja ali oddaljenih zasevkov. Če po

končani kemoterapiji drobnoceličnega pljučnega raka ne najdemo znakov bolezni, preventivno obsevamo glavo, zaradi velike verjetnosti zasevanja v centralni živčni sistem, saj citostatiki ne prehajajo skozi hematoencefalno bariero. Radioterapija **nedrobnoceličnega pljučnega raka** je lahko radikalna, kadar je bolezen omejena na en hemitoraks in operacija ni možna zaradi drugih razlogov ali pa le simptomatska. Poleg obsevanja primarnega tumorja večkrat obsevamo tudi zasevke v možgane (1,5,6,7).

Sistemsko zdravljenje z zdravili

Sistemsko zdravljenje raka je zdravljenje raka z zdravili, in sicer s citostatiki (kemoterapijo), hormonskimi, biološkimi in tarčnimi zdravili. Pri **drobnoceličnem pljučnem raku** uporabljamo citostatike, ki predstavljajo najpomembnejši način zdravljenja. Pri **nedrobnoceličnem pljučnem raku** uporabljamo kemoterapijo za zniževanje stadija bolezni, s čimer dosežemo operabilnost bolnika, in pri bolnikih, ki zaradi slabšega stanja niso primerni za druge načine zdravljenja, in pri napredovali obliki bolezni (stadij IIIb in IV) (1,5). Pri nedrobnoceličnem raku uporabljamo tudi tarčna zdravila (gefitinib, erlotinib, bevacizumab). V diplomski nalogi preučujemo zdravljenje s citostatiki pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zato bomo značilnosti te bolezni in njegovega zdravljenja z zdravili podrobneje opisali v naslednjem poglavju.

1.2. DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Drobnocelični rak predstavlja 15% vseh pljučnih rakov. Od nedrobnoceličnega pljučnega raka se loči po:

- hitri rasti,
- razsejanosti bolezni ob postavitvi diagnoze,
- občutljivosti na kemoterapijo in radioterapijo (13).

Ena tretjina bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom ima ob diagnozi omejeno obliko bolezni in kar dve tretjini ima razširjeno bolezen. Bolezen je namreč praviloma razsejana izven pljuč v bezgavke medpljučja in oddaljena mesta (najpogosteje prizadeti organi so: jetra,

nadledvičnici, kosti, možgani in podkožje). Prav zato imajo bolniki z drobnoceličnim pljučnim rakom najslabšo prognozo med vsem bolniki s pljučnimi tumorji (1,5,7).

1.2.1. ZDRAVLJENJE DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA S CITOSTATIKI

Splošna načela zdravljenja s citostatiki

Citostatiki so zdravila, ki zavirajo delitev celic in sprožijo mehanizme apoptoze. Citostatiki niso specifični le za tumorske celice, delujejo tudi na vse ostale hitro deleče se celice, v kostnem mozgu, gastrointestinalnem traktu, laseh, zato imajo številne neželene učinke (8, 9). Prav zato so citostatiki zdravila z ozkim terapevtskim območjem, zahtevajo individualno odmerjanje in so povezani z visoko stopnjo tveganja za neželene učinke. Citostatike, ki se uporabljajo za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka delimo glede na mehanizem delovanja na alkilirajoča sredstva, antimetabolite, citotoksične antibiotike in zaviralce delitvenega vretena (10).

Sistemsko zdravljenje s citostatiki je osnovni način zdravljenja bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom. S citostatiki skušamo delovati na tumor, oddaljene zasevke in spraviti tumorske celice v celično fazo, ki je bolj občutljiva za obsevanje (1,5).

Bolniki morajo imeti ustrezno telesno zmogljivost, biti v zadovoljivem splošnem zdravstvenem stanju, potrebno je preveriti tudi ustreznost krvne slike in biokemičnih jetrnih in ledvičnih testov. Ponavljamo jih pred vsakim krogom kemoterapije (5). Pred vsakim krogom kemoterapije mora bolnik opraviti:

- telesni pregled, na katerem se oceni telesno zmogljivost, bolniku izmerimo višino in telesno maso,
- rentgen pljuč, da lahko ocenimo velikost tumorja in tako ocenimo uspeh zdravljenja,
- krvne in biokemične preiskave. S tem se oceni stopnjo toksičnosti, in sicer nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, nefrotoksičnost (naraščanje vrednosti serumskega kreatinina), povišane vnetne kazalce, motnje elektrolitov (14).

Pri zdravljenju običajno uporabljamo sheme kemoterapije, ki vključujejo kombinacijo citostatikov z različnimi mehanizmi delovanja, v različnih fazah celičnega ciklusa. Pri tem je potrebno poudariti, da lahko na vsak tumor gledamo kot na skupek treh »vrst« celic. V vsakem tumorju najdemo:

- celice, ki so nenehno v celičnem ciklu in se delijo,
- celice, ki mirujejo in se ne delijo, vendar se potencialno lahko vrnejo v celični cikel,
- celice, ki se niso več sposobne deliti, vendar prispevajo k tumorski masi.

Celic, ki so se sposobne nenehno deliti, je približno 5% in te celice so občutljive na večino danes uporabljenih citostatikov. Celice, ki mirujejo pa niso zelo občutljive na citostatike in lahko kadarkoli vstopijo v celični cikel ter se začnejo deliti (8). Zato zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka poteka v krogih, in sicer v razmakih treh do štirih tednov. S tem povečamo možnost zajetja tumorskih celic v fazi celičnega ciklusa, v kateri delujejo uporabljeni citostatiki. Hkrati ima telo s tem na voljo dovolj časa za okrevanje. S kombinacijo različnih citostatikov dosežemo boljši učinek, daljše preživetje, manjšo toksičnost in tudi zmanjšamo možnosti za razvoj odpornosti proti posamezni učinkovini (6).

Enako kombinacijo citostatikov dobi bolnik štiri do šest-krat (13,14). Študije so pokazale, da vzdrževalna kemoterapija minimalno podaljša trajanje odziva na zdravljenje, ne podaljša pa preživetja (7).

Odmerjanje

Odmerjanje citostatikov je individualno. Običajno glede na telesno površino, zato je potrebno bolniku izmeriti telesno maso in višino ter izračunati telesno površino (ang. body surface area, v nadaljevanju BSA), na podlagi katere se izračuna odmerek posameznega citostatika pred vsakim krogom kemoterapije. Citostatike lahko odmerjamo tudi glede na druge parametre, npr: telesno maso, ledvično funkcijo.

Glede na stopnjo toksičnosti je potrebno odmerke kemoterapije prilagoditi ali odložiti krog kemoterapije do normalizacije. Shemo kemoterapije spremenimo zaradi odsotnosti regresa bolezni, hudih neželenih učinkov kemoterapije ali slabšanja splošnega stanja bolnika.

Kemoterapijo pa lahko celo zaključimo in nadaljujemo le s simptomatskim zdravljenjem

zaradi resnih neželenih učinkov kemoterapije, neuspeha zdravljenja, slabe telesne zmogljivosti ali zaradi želje bolnika (11).

Smernice zdravljenja

Za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka po svetovnih in slovenskih smernicah danes najpogosteje uporabljamo dvojčke neplatinovih spojin in cisplatina ali karboplatina, najpogosteje kombinacijo cisplatin-etopozid (v nadaljevanju shema EP) ter kombinacijo ciklofosfamid-doksorubicin-vinkristin (CAV), namesto doksorubicina lahko uporabimo epirubicin (v nadaljevanju CEV). Obe shemi se dajeta v obliki infuzij (3,5,6,14).

Preglednica IV: Shema 1. reda kemoterapije za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka v uporabi v bolnišnici Golnik - KOPA (10,11)

Shema	Citostatiki, odmerki in aplikacija	Krog
EP	Cisplatin 80 mg/m ² i.v., 1. dan Etopozid 100 mg/m ² i.v., 1., 2. in 3. dan	21 dni
CEV	Ciklofosfamid 1000 mg/m ² i.v., 1. dan Epirubicin 75 mg/m ² i.v., 1. dan Vinkristin 2 mg i.v., 1. dan	21 dni

Legenda: EP pomeni shema cisplatin/etopozid; CEV pomeni shema ciklofosfamid/epirubicin/vinkristin

Obe shemi se uporabljata kot 1. red kemoterapije, tako pri omejeni, kot pri razširjeni obliki bolezni (3). Prednostno se odločimo za EP shemo, še posebno pri bolnikih z omejeno obliko bolezni (12). Za CEV se odločimo v primeru slabše ledvične funkcije, slabe telesne zmogljivosti in zaradi neuspeha ali izčrpanja zdravljenja po shemi EP (14). Številne študije so primerjale izide zdravljenja po EP in CEV shemi in niso ugotovile razlik v odgovoru na kemoterapijo ali razlik v preživetju. Ugotovili so večjo toksičnost (hematološko in nevrolško) pri shemi CEV (12). Ko so primerjali učinkovitost sheme EP in sheme CEV pri zdravljenju omejene oblike drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili statistično značilne razlike v prid sheme EP, medtem ko razlik pri zdravljenju razširjene oblike bolezni niso ugotovili (27).

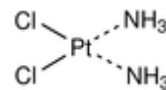
V primeru slabše ledvične funkcije lahko cisplatin v shemi EP zamenjamo s karboplatinom (shema EC). Obe shemi imata primerljivo učinkovitost, a se je v klinični praksi izkazalo, da se uporablja cisplatin pri bolnikih, pri katerih je naš primarni cilj ozdravitev, karboplatin pa pri bolnikih, katere zdravimo le simptomatsko (6).

Pri večini bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, po zdravljenju s kemoterapijo 1. reda, pride do napredovanja oz. ponovitve bolezni. Pri izbranih bolnikih, z majhno tumorsko maso in v dobri splošni kondiciji, je indicirana kemoterapija 2. reda. Verjetnost odziva na zdravljenje s kemoterapijo 2. reda je odvisna od časa, ki preteče med kemoterapijo 1. reda in napredovanjem bolezni. V splošnem velja, da sta odziv in čas do napredovanja bolezni manjša, kot tista opažena pri prvem redu kemoterapije. Če je interval brez bolezni daljši od šest mesecev, lahko uporabimo začetno shemo, ker pričakujemo, da bodo tumorske celice občutljive na citostatike uporabljene v začetni shemi. Če se bolezen ponovi v roku treh mesecev po kemoterapiji 1. reda in smo ugotovili odziv nanjo, lahko kot kemoterapijo 2. reda uporabimo ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, gemcitabin, čeprav so odzivi na zdravljenje z njimi slabi. Odzivi na zdravljenje so boljši, če pride do napredovanja bolezni med tremi in šestimi meseci po odzivu na kemoterapijo 1. reda. V takem primeru je najboljša možnost zdravljenje s topotekanom ali shemo CEV. Obe shemi sta se izkazali za enako učinkoviti, le terapija s topotekanom je izkazala manjšo toksičnost (3,7,10,12).

1.3. CITOSTATIKI V UPORABI IN NJIHOVI NEŽELENI UČINKI

Cisplatin

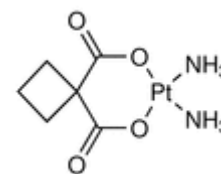
Uvrščamo ga v skupino platinovih spojin. Zavira sintezo DNK, in sicer tako da ustvarja znotraj- in medverižne navzkrižne povezave med verigami DNK. V manjši meri zavira tudi sintezo RNA in proteinov. Njegovo protitumorno delovanje utegne biti posledica drugih mehanizmov, tudi zvečanja tumorjeve imunogenosti, povzroča tudi radiosenzitivnost in ima protimikrobne lastnosti (16). Cisplatin je citostatik z visoko stopnjo emetogenosti, kar pomeni, da je verjetnost pojava slabosti in bruhanja 90%. Poleg slabosti in bruhanja povzroča tudi okvare sluha in periferne nevropatije ter okvaro ledvičnih tubulov, ki



se kaže z zmanjšanim očistkom kreatinina in jo opazimo po dveh tednih po odmerku cisplatina. Zaradi poškodbe ledvičnih tubulov se lahko pojavi hipomagnezemija, hipokalcemija ter proteinurija. Nefrotoksičnost je od odmerka odvisen zaplet, ki zahteva prekinitve zdravljenja s cisplatinom. Pomemben in resen neželeni učinek cisplatina je tudi depresija kostnega mozga oz. mielosupresija. Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in levkopenija oziroma nevtropenija. Pojavi se med 18. in 23. dnevom in večina pacientov si opomore do 39. dne. Pogosta je anemija, ki je delno povezana z zmanjšanim nastajanjem eritropoetina zaradi poškodbe ledvic (10,17).

Karboplatin

Tako kot cisplatin, je tudi karboplatin platinova koordinacijska spojina, zato ima tudi podobno delovanje. Poglavitna prednost karboplatina pred cisplatinom je manjše izražanje neželenih učinkov, delno tudi odsotnost neželenega učinka na ledvice. To je delno posledica večje stabilnosti

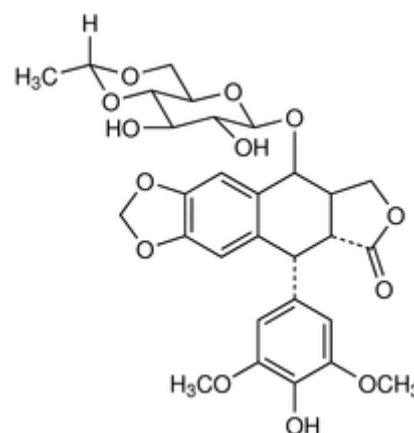


karboplatina v krvnem obtoku, zaradi česar se v manjši meri veže na beljakovine v krvi. Zato se izloča manj beljakovinskih kompleksov s karboplatinom in več karboplatina zaostaja v telesu in daljše je trajanje učinka. Najresnejši neželeni učinek je mielosupresija, še posebej pri visokih odmerkih (10).

Etopozid

Je derivat podofilotoksina. Deluje tako, da tvori terciarne komplekse z DNK in topoizomerozo II, kar povzroči prekinitve obeh verig DNK. Encim ostane vezan na prosti konec prekinjene verige DNK, s čimer pride do kopičenja prekinjenih verig DNK, kar vodi v celično smrt (18).

Najresnejši neželeni učinek etopozida je mielosupresija, ki se kaže največkrat kot levkopenija, pa tudi kot trombocitopenija in najredkeje anemija. Mielosupresija se pojavi med 7. in 14.

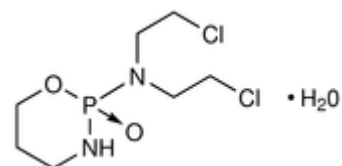


dnem in se izboljša po 21 dneh. Slabost in bruhanje sta pogosta, lahko se pojavi tudi anoreksija, diareja in mukozitis. Pogosta je tudi reverzibilna alopecija. V visokih odmerkih lahko povzroča tudi motnje v jetrnih funkcijah. Če ga z infuzijo dodajamo prehitro lahko povzroči hipotenzijo, zato mora infuzija teči vsaj 30 minut (10).

Ciklofosfamid

Je alkilirajoči citostatik in je predzdravilo, ki se aktivira v jetrih.

Alkilirajoči presnovki so sposobni tvorbe kovalentnih vezi z različnimi nukleofili. Citotoksični učinek je neposredno povezan z



alkiliranjem molekule DNA, tvorijo se prečne povezave med

verigami DNK in proteini in DNK. Posledica mielosupresije je levkocitopenija, ki je

pogostejša in resnejša od trombocitopenije in anemije. Akrolein, presnovek ciklofosfamida, ki nastane ob njegovi aktivaciji, povzroča v sečilih, še posebej v sečnem mehurju, vnetje.

Hemoragični cistitis (krvavo vnetje mehurja) in hematourija se pojavljata zelo pogosto in sta

od odmerka odvisna zapleta pri zdravljenju s ciklofosfamidom, ki zahtevata prekinitvev

zdravljenja (19). Ta neželeni učinek lahko omilimo z zadostno hidracijo bolnika ter z uporabo

MeSNa (natrijev 2-merkaptotetan sulfonat). MeSNa namreč veže akrolein. Alopecija se pojavi

pri skoraj vseh bolnikih, ki prejemajo ciklofosfamid v visokih odmerkih in pri 20% bolnikih,

ki prejemajo nižje odmerke. Tudi slabost in bruhanje se pojavljata pogosto. Opazili so tudi

sindrom neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona, ki vodi v zastrupitev z vodo. V

kombinaciji z ostalimi alkilirajočimi spojinami ima karcinogen, mutagen in teratogen

potencial, ki pogosto vodi v pojav sekundarnih malignomov (10).

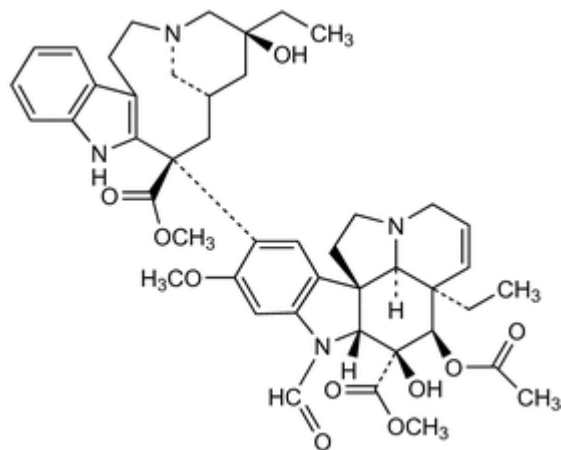
Vinkristin

Spada med vinka alkaloide in deluje tako, da

zavira mitozo z depolimerizacijo mikrotubulov.

Celična delitev se ustavi, saj se brez delitvenega

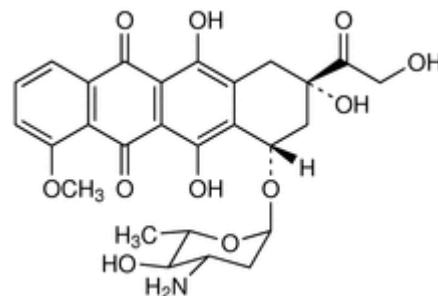
vretena podvojeni kromosomi ne morejo ustrezno



razporediti. Najresnejši neželeni učinek je nevrotoksičnost in nevromuskulatorna toksičnost. Najpogosteje je motena hoja, pojavljajo se konvulzije, otrplost, mišična bolečina, hipertenzija. Mielosupresija je manj pogosta kot pri drugih citostatikih. Pogosto je zaprtje in bolečine v trebuhu ter alopecija (10).

Epirubicin

Je citotoksični antibiotik, in sicer spada med antracikline. Deluje tako, da stabilizira kompleks med topoizomerozo II in DNK, ima visoko afiniteto vezave na DNK z interkelacijo. Povzroča mielosupresijo in je kardiotoksičen, kar je odvisno od celokupnega odmerka antraciklinov (10).



1.4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

Na pojav neželenih učinkov pri določenem bolniku poleg vrste in odmerka citostatika ter zdravljenja z obsevanjem vplivajo tudi lastnosti bolnika, kot je stanje zmogljivosti bolnika, starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov preko katerih se citostatik presnavlja in izloča in ne nazadnje medsebojno delovanje drugih zdravil s citostatiki.

Neželene učinke citostatikov razdelimo v tri skupine:

- akutne, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah,
- subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh in
- kasne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih.

Nekaj primerov je zbranih v spodnji preglednici.

Preglednica V: Nekateri najpogostejši neželeni učinki citostatikov (20)

akutni	subakutni	kasni
Preobčutljivostne reakcije	Mukozitis	Alopecija
Hipo/hipertenzija	Zaprteje	Hiperpigmentacija kože
Slabost/bruhanje	Akutna odpoved ledvic	Okvare nohtov
Gripozno stanje	Zavora kostnega mozga	Okvara organov
Sindrom hitrega razpada	Periferna nevropatija	Manjša reprodukтивna
tumorja	Anoreksija	sposobnost
Cistitis	Splošna utrujenost	Teratogenost
Zmedenost		Sekundarni malignomi

Vse neželene učinke zdravljenja beležimo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja s citostatiki ovrednotimo. Za vrednotenje neželenih učinkov uporabljamo poenotene WHO kriterije CTC (ang. Common toxicity criteria), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožajočih (20,37).

Mielosupresija

Delovanje citostatikov na kostni mozeg povzroči mielosupresijo (depresijo kostnega mozga). Posledica okvare v dozorevanju krvnih celic so anemija, trombocitopenija in levkopenija ter posledično nevtropenija. Prizadeto je dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu, vendar v različnem obsegu.

Preglednica VI: Stopnje hematološke toksičnosti po WHO (11,37).

parameter	stopnja 0	stopnja 1	stopnja 2	stopnja 3	stopnja 4
Hemoglobin (g/l)	≥ 110	95-109	80-94	65-79	<65
Levkociti (x1000/mm ³)	≥ 4	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Nevtrofilci (x1000/mm ³)	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5

Nevtropenija in febrilna nevtropenija

Je zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev v krvi pod $2 \times 10^9/l$. Nevtropenija pod $1 \times 10^9/l$ pri bolniku z rakom pomeni dodatno tveganje za okužbo. Povzročitelji okužbe niso le eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno prisotne v človeškem organizmu, pogostejše pa so tudi virusne okužbe. Če pri bolniku z nevtropenijo enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5^{\circ}C$ ali je temperatura $38^{\circ}C$ prisotna več kot eno uro ali jo izmerimo dva ali več-krat v 12 urah, govorimo o febrilni nevtropeniji. To je urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske. Nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjene proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe pri teh bolnikih. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od sedem dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, diareje, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni (tveganje za zaplet ob febrilni nevtropeniji je manj kot 5%), lahko zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo.

Bolnike pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od sedem dni in so hemodinamsko nestabilni ali imajo vnetje sluznic ali diarejo, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki. Pomembno je, da bolnika med zdravljenjem skrbno nadzorujemo in glede na potek bolezni in izsledke kužnin zamenjamo antibiotike. Z antibiotično terapijo navadno nadaljujemo še pet do sedem dni potem, ko absolutno število nevtrofilcev naraste nad $0,5 \times 10^9/l$ in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe.

Rastne dejavnike za nevtrofilne granulocite (filgrastim) pri febrilni nevtropeniji uporabljamo, kadar pričakujemo daljše trajanje nevtropenije in pri bolnikih z neobvladano okužbo. Uporaba rastnih faktorjev za granulocite skrajša obdobje nevtropenije in čas hospitalizacije, medtem ko vpliva na preživetje do sedaj niso dokazali. Preventivna uporaba rastnih dejavnikov za granulocite (filgrastim, pegfilgrastim) je priporočena pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, kjer je tveganje za nastanek febrilne nevtropenije več kot 20%, pri bolnikih ki so jo že utrpeli ali kadar zaradi nje ni možno nadaljevanje zdravljenja v rednih časovnih intervalih. Namen preventivne uporabe rastnih dejavnikov je skrajšanje obdobja nevtropenije in s tem zmanjšanje tveganja za okužbo in febrilno nevtropenijo ter zagotavljanje pri bolnikih, kjer je rak ozdravljiv, zdravljenje s polnimi odmerki citostatikov v rednih časovnih intervalih (20).

Anemija

Anemijo pri bolnikih z rakom pogosto ugotovimo že ob postavitvi diagnoze in je najpogosteje posledica rakave bolezni. Je tudi pogost neželen učinek zdravljenja s kemoterapijo. Težave, ki jih povzroča anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika - simptomi se kažejo kot splošna utrujenost, s strani srca in ožilja (palpitacije, dispneja, stenokardija, hipotenzija) in centralnega živčnega sistema (glavobol, vrtoglavica, šumenje v ušesih, zaspanost). Odvisno od simptomov in stopnje anemije se odločimo za način zdravljenja. Pri simptomih, kjer je potrebno hitro ukrepanje (palpitacije, hipotenzija,..) zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Novost v podpornem zdravljenju anemije so eritropoetična zdravila (epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, darbepoetin alfa). Zdravljenje z njimi izboljša kakovost življenja bolnikov in anemijo, če je ta posledica terapije s citostatiki ter zmanjša potrebo po infuzijah. Z zdravljenjem začnemo ob vrednostih Hb 90-110 g/l in ko dosežemo koncentracijo 120-130 g/l prekinemo zdravljenje ali ustrezno zmanjšamo odmerek. Slaba stran uporabe eritropoetičnih zdravil je ta, da povečajo tveganje za tromboembolične dogodke in hipertenzijo (20). Poleg tega so v nekaterih študijah ugotovili vpliv uporabe epoetina na preživetje rakavih bolnikov, in sicer so bolniki, ki so prejeli epoetin imeli krajše preživetje kot bolniki, ki ga niso prejeli. Izvedenih je bilo še nekaj študij, izsledki pa si niso enotni, zato bo potrebno uporabo epoetina pri rakavih bolnikih podrobneje preučiti (20).

Slabost in bruhanje

Sta posledica delovanja citostatikov na sluznico v predelu gastrointestinalnega trakta in centralnega delovanja na kemoreceptorsko cono in center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači. Zdravila za zdravljenje raka delimo glede na verjetnost pojava slabosti in bruhanja v štiri skupine:

1. visoka stopnja emetogenosti (>90% verjetnost za pojav slabosti in bruhanja): cisplatin
2. zmerna stopnja emetogenosti (30-90% verjetnost za pojav slabosti in bruhanja): karboplatin, ifosfamid, ciklofosfamid (<1500 mg/m²), doksorubicin, epirubicin

3. nizka stopnja emetogenosti (10-30% verjetnost za pojav slabosti in bruhanja):
paklitaksel, etopozid, gemcitabin
4. minimalna stopnja emetogenosti (<10% verjetnost za pojav slabosti in bruhanja):
vinkristin (21).

Slabost in bruhanje, ki sta posledica zdravljenja s kemoterapijo, delimo glede na čas pojavljanja na akutno (prvih 24 ur po aplikaciji citostatika) in zakasnelo (več kot 24 ur po aplikaciji). Anticipatorna je tista, ki se pojavi še pred dajanjem citostatikov in je navadno psihogeno pogojena s predhodno slabo izkušnjo oziroma slabo kontrolo akutne slabosti. Slabost in bruhanje, ki se pojavita kljub antiemetični zaščiti, in zahtevata dodatno zdravljenje, imenujemo prebijajoča slabost in bruhanje.

Stopnja in trajanje slabosti in bruhanja je odvisna od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije citostatika, starosti, spola in lastnosti posameznika.

Slabost in bruhanje poskušamo preprečiti ali omiliti z antiemetiki. Izberemo jih na podlagi emetogenosti shem, ki je določena s stopnjo najbolj emetogenega zdravila (20).

Za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja uporabljamo naslednje skupine učinkovin:

- 5-hidroksitriptaminski (5-HT₃) antagonisti: ondansetron, tropisetron, granisetron, palosetron
- glukokortikoidi: deksametazon, metilprednizolon,
- antagonisti receptorjev NK1: aprepitant,
- antagonisti na dopaminskih (D2) receptorjih: metoklopramid, butirofenoni (droperidol, haloperidol, domperidon), proklorperazin, fenotiazini,
- benzodiazepini: lorazepam, diazepam, alprazolam, midazolam,
- antihistaminiki: difenhidramin.

Priporočena antiemetična zaščita glede na emetogenost citostatikov je prikazana v spodnji preglednici.

Preglednica VII: Priporočena antiemetična zaščita glede na emetogenost citostatikov (22)

Visoko emetogeni	<u>Akutna S/B (1.dan):</u> 5-HT ₃ + glukokortikoidi + aprepitant <u>Kasna S/B (2., 3.dan):</u> aprepitant + glukokortikoidi
Srednje emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> 5-HT ₃ + glukokortikoidi (+ aprepitant pri shemah, ki vsebujejo antracikline in ciklofosfamid) <u>Kasna S/B:</u> glukokortikoidi ali 5-HT ₃
Nizko emetogeni	<u>Akutna S/B:</u> glukokortikoidi, brez profilakse (5-HT ₃ rutinsko ne dajemo) <u>Kasna S/B:</u> rutinsko antiemetikov ne dajemo
Minimalno emetogeni	Antiemetikov rutinsko profilaktično ne dajemo

Legenda: S/B pomeni slabost ali bruhanje; 5-HT₃ antagonisti pomeni 5-hidroksitriptaminski antagonisti

Neželeni učinki na sečila

Citostatiki z izraženim toksičnim delovanjem na ledvica (cisplatin, ifosfamid, ciklofosfamid) lahko neposredno okvarijo glumerulno in tubulno funkcijo ledvic ali pa do tega pride posredno, zaradi hitrega razpada tumorja. Cisplatin lahko povzroči okvaro ledvičnih tubulov, ki se kaže s porastom dušičnih retentov in zmanjšanim očistkom kreatinina, s hipomagnezemijo, hipokalcemijo in proteini v urinu. Ledvično okvaro lahko preprečimo, če skrbimo za obilno hidracijo bolnika in diurezo, ki jo spodbujamo z manitolom. Ifosfamid in ciklofosfamid pa povzročata hemoragični cistitis. Presnovki obeh dražijo mehur in tako povzročajo krvavo vnetje mehurja.

Do poslabšanja ledvičnega delovanja lahko pride zelo hitro pri dehidriranem bolniku, pri bolniku s prej znanimi ledvičnimi boleznimi, pri starejših bolnikih in ob sočasni uporabi nefrotoksičnih antibiotikov (17).

Mukozitis

Nekateri citostatiki pogosteje kot drugi (epirubicin) povzročajo vnetje sluznice v ustih, predelu požiralnika, želodca in črevesja. Pri številnih bolnikih se pojavi stomatitis (vnetje ustne sluznice), ki se sprva kaže z rdečino ustne sluznice, kasneje pa se razvijejo razjede, ki se lahko okužijo z bakterijami in glivami. V primeru pojava stomatitisa v času hude nevtropenije je ta lahko izvor sistemske okužbe, ki bolnika življenjsko ogroža. Bolnika že pred začetkom zdravljenja s citostatiki opozorimo na pomembne ukrepe za preprečevanje stomatitisa

(popravilo zobovja, skrbna ustna nega z mehko zobno ščetko, izpiranje ust z adstringensi, uporaba blagih antiseptikov). Ob razvitem stomatitisu pa je poleg teh ukrepov potrebna tudi še intenzivna ustna nega z lokalnim antimikotikom in antibiotikom, zaradi hudih bolečin pa tudi s kratko delujočim morfinskim analgetikom. Med stomatitisom priporočamo hrano, ki dodatno ne poškoduje ustne sluznice. Bolniki s hudim stomatitisom ne morejo normalno uživati hrane in tekočine, zato jih ogroža dehidracija. Poleg hidracije in parenteralne prehrane je največkrat potrebno tudi sistemsko antibiotično in antimikotično zdravljenje. Stomatitis pogosto spremlja vnetje sluznice požiralnika (ezofagitis), vnetje želodčne sluznice (gastritis) in črevesne sluznice, ki se kaže z drisko (17).

Alopecija

Je nedvomno neželen učinek, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se 2-4 tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika (epirubicin, etopozid, ifosfamid, ciklofosfamid, topotekan). Alopecija je začasna, odvisna pa je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije. Ohlajanje lasišča (ledena kapa) povzroči vazokonstrikcijo in tako zmanjša dotok citostatika v lasne folikle, kar zmanjša možnost nastanka alopecije, povsem pa je ne prepreči (17).

Neželeni učinki na živčevje

Ti se kažejo s prizadetostjo centralnega živčevja, ki je redka (akutna ali kronična encefalopatija), in s pogostejšimi neželenimi učinki na periferno živčevje (polinevropatija). Citostatiki iz skupine vinka alkaloidov so poleg cisplatina in taksanov najpogostejši povzročitelji polinevropatije. Znaki periferne polinevropatije so parastezije rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji, senzorične motnje. Ob nevrološkem pregledu ugotovimo izgubo globokih kitnih refleksov. Polinevropatija je reverzibilna v nekaj mesecih, če takoj, ko ugotovimo izgubo refleksov, zdravljenje s citostatiki prekinemo (17).

1.5. STAROST IN DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

Število starejših bolnikov, ki zbolijo za rakom, se iz leta v leto večja. Po podatkih registra raka za Slovenijo je približno 40% bolnikov s pljučnim rakom starejših od 70 let (2). Dejstvo je, da se pričakovana življenjska doba v razvitih deželah daljša, zato imamo vedno več starejših bolnikov in vedno več starejših bolnikov z rakom, ki potrebujejo primerno zdravljenje. Kljub vedno večjemu številu starejših bolnikov, pa so le ti pogosto izključeni iz kliničnih študij, največkrat zaradi vključitvenih kriterijev, ki zadevajo starost, spremljajoče bolezni, ledvično in jetrno funkcijo (26). Prav tako ni smernic, ki bi opisale zdravljenje starejših bolnikov, zato je njihovo zdravljenje v veliki meri odvisno od zdravnikove presoje. V prihodnje bi bilo potrebno s številnimi študijami definirati optimalno zdravljenje tudi za starejše bolnike in jim tako omogočiti enake možnosti zdravljenja.

Staranje je namreč povezano s spremembami v telesni sestavi (zmanjšan delež vode v telesu, povečan delež telesne maščobe), presnovi, jetrni in ledvični funkciji ter funkciji kostnega mozga, kar ima negativen vpliv na toksičnost kemoterapije. Poleg tega imajo starejši bolniki več spremljajočih bolezni in zato več zdravil, s katerim jih zdravijo. Pogosto lahko že sama spremljajoča bolezen omeji možnosti zdravljenja (bolnika zaradi kardiovaskularne bolezni ne smemo hidrirati, za izvedbo kemoterapije pa je to nujno) ali pa se zaradi zdravljenja le te pojavijo večje možnosti za interakcije med zdravili.

V literaturi so objavljene številne študije, ki ugotavljajo, da starejši bolniki pogosteje prejmejo nižje odmerke citostatikov, pogosteje je starejšim potrebno prestaviti krog kemoterapije in tako ne prejmejo optimalnega zdravljenja s kemoterapijo, kar se odraža tudi na slabšem odzivu na zdravljenje in slabšem preživetju. Torej ugotavljajo, da je starost prognostični dejavnik odvisen od agresivnosti zdravljenja (23). Tu je potrebno poudariti, da se onkologi v klinični praksi odločajo za manj agresivno terapijo, prilagojene (nižje) odmerke ali spremenjene sheme pri starejših bolnikih. Taki odločitvi pa ne botruje le starost, ampak tudi dejavniki, ki jih staranje prinaša s seboj.

Starost je pogosto preučevana kot prognostični dejavnik, tako pri pljučnem raku, kot pri njegovem podtipu, drobnoceličnem pljučnem raku. Izsledki številnih retrospektivnih študij, si niso enotni. Nekatere študije ugotavljajo, da je starost neodvisni prognostični dejavnik le pri omejeni obliki bolezni, druge ugotavljajo enako pri razširjeni obliki bolezni in tretje, da je starost neodvisni prognostični dejavnik pri obeh oblikah bolezni.

Pri drobnoceličnem pljučnem raku pa ni starost edini prognostični dejavnik, upoštevati je potrebno tudi druge vplive na preživetje. Številne študije so ugotovile, da so naslednji dejavniki prognostični dejavniki pri drobnoceličnem pljučnem raku:

- Stadij bolezni: boljšo prognozo imajo bolniki z omejeno obliko bolezni. Če je bolezen razširjena, imajo boljše preživetje bolniki z manj zasevki.
- Stopnja telesne zmogljivosti: večina študij je ugotovila vpliv slabe telesne zmogljivosti (PS=3-4) na preživetje. Nekatere študije tega vpliva niso ugotovile. Razlog za to je lahko v subjektivnem določanju stopnje telesne zmogljivosti.
- Spol: veliko študij je dokazalo, da je ženski spol povezan z boljšim preživetjem in boljšim odzivom na zdravljenje.
- Krvna slika, predvsem raven laktatne dehidrogenaze (LDH): od vseh laboratorijskih faktorjev je prav LDH izmerjena pred začetkom zdravljenja najpomembnejši prognostični dejavnik (23).

1.6. DEFINICIJE NEKATERIH KLINIČNIH IZIDOV

Odziv na kemoterapijo določi zdravnik specialist iz rentgenskih posnetkov pljuč v dveh projekcijah ali iz CT po zaključenem zdravljenju. Pri tem uporablja kriterije EORTC (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer) za ocenjevanje uspeha zdravljenja RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po teh kriterijih uspešnosti zdravljenja opredelimo kot:

- Popoln odgovor (ang. complete response, CR): vse opazovane lezije izginejo.
- Delni odgovor (ang. partial response, PR): vsota najdaljših premerov opazovanih merljivih lezij je v primerjavi z izhodno meritvijo zmanjšana za $\geq 30\%$.

- Stabilna bolezen (ang. stable disease): vsota najdaljših premerov opazovanih merljivih lezij je v primerjavi z izhodno meritvijo zmanjšana za $\leq 30\%$ oz. povečana za $\leq 20\%$.
- Napredovala bolezen (ang. progressive disease): vsota najdaljših premerov opazovanih lezij je v primerjavi z izhodno meritvijo povečana za $\geq 20\%$ (11).

Čas do napredovanja bolezni je čas, ki preteče od datuma prvega kroga kemoterapije do datuma napredovanja bolezni (37).

Preživetje je čas, ki preteče od datuma diagnoze pa do datuma smrti oz. datuma zaključka raziskave, če bolnik ni umrl (37).

2. NAMEN IN CILJI

Namen naše raziskave je bil raziskati razlike v učinkovitosti in toksičnosti kemoterapije pri različno starih bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom.

Cilji raziskave so:

- Raziskati razlike med starostnima skupinama v učinkovitosti zdravljenja. Pri tem učinkovitost zdravljenja vrednotimo preko kliničnega odziva, časa do napredovanja bolezni in preživetja;
- Raziskati razlike med starostnima skupinama v pogostosti neželenih učinkov. Pogostost neželenih učinkov spremljamo kot število hospitalizacij zaradi neželenih učinkov in število prestavljenih krogov kemoterapije.

Postavili smo si naslednje hipoteze:

1. Klinični odziv se ne razlikuje med starostnima skupinama.
2. Čas do napredovanja bolezni se ne razlikuje med starostnima skupinama.
3. Preživetje se ne razlikuje med starostnima skupinama.
4. Število hospitalizacij zaradi neželenih učinkov kemoterapije se ne razlikuje med starostnima skupinama.
5. Število prestavljenih krogov kemoterapije se ne razlikuje med starostnima skupinama.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. MATERIALI

Raziskavo smo opravljali v bolnišnici Golnik - KOPA - klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, ki je klinična, raziskovalna in pedagoška ustanova. Kot terciarna ustanova obravnava bolnike s pljučnimi in alergijskimi boleznimi iz celotne Slovenije. Njihova onkološka dejavnost je usmerjena k pljučnemu raku, zdravijo drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak.

V retrospektivno analizo smo vključili vse bolnike z drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so se med septembrom 2001 in novembrom 2007 zdravili s sistemsko kemoterapijo v bolnišnici Golnik - KOPA. Razdelili smo jih v dve skupini glede na starost, in sicer na mlajše bolnike (do 69 let) in starejše bolnike (nad 70 let). Razlog za tako razdelitev je dejstvo, da večina kliničnih študij vključuje bolnike do starosti 70 let, ostali bolniki pa so iz kliničnih študij izključeni in zato nimamo podatkov o učinkovitosti in toksičnosti zdravljenja s kemoterapijo pri tej starostni skupini. Prav tako ne obstajajo posebne smernice za starejše bolnike z drobnoceličnim pljučnim rakom.

Za vključitev v raziskavo so bolniki morali ustrezati vsem spodnjim kriterijem.

Vključitveni kriteriji:

- bolniki s histološko ali citološko potrjeno diagnozo drobnoceličnega pljučnega raka in
- bolniki, ki so se zdravili s kemoterapijo v bolnišnici Golnik - KOPA v obdobju od septembra 2001 do novembra 2007, in sicer s shemami cisplatin-etopozid, ciklofosfamid-vinkristin-epirubicin ali kombinacijami teh dveh shem, in
- bolniki, ki so prejeli vsaj 3 kroge kemoterapije.

Bolniki so bili izključeni iz raziskave ob prisotnosti enega izmed spodnjih izključitvenih kriterijev:

- bolniki s sekundarnim pljučnim rakom,
- bolniki, ki so prejeli simptomatsko zdravljenje s kemoterapijo,

- bolniki, ki so prejeli 3. red kemoterapije,
- bolniki, ki so bili zdravljeni z operativno odstranitvijo tumorja,
- bolniki, ki so se zdravili s katerokoli drugo shemo kemoterapije.

3.2. METODE

3.2.1. PRIDOBIVANJE PODATKOV

Podatke o bolnikih smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije, in sicer terapevtskih listov, izvidov diagnostičnih preiskav in laboratorijskih izvidov. Pomagali smo si tudi z bolnišnično podatkovno bazo Birpis. Podatke o datumih smrti bolnikov smo pridobili iz Registra raka za Slovenijo, ki deluje v okviru Onkološkega inštituta.

Splošni demografski podatki in podatki o kliničnem stanju bolnika

Zanimali so nas naslednji podatki:

- Kratica imena bolnika, bolnišnična matična številka, emšo, spol, datum rojstva, številka in leto biopsije.
- Telesna masa in višina bolnika; na podlagi katerih smo izračunali telesno površino (ang. body surface area, v nadaljevanju BSA) in indeks telesne mase (v nadaljevanju ITM). Oba podatka smo beležili ob vsakem krogu kemoterapije, saj smo tako lahko spremljali nihanje telesne mase tekom zdravljenja, obenem pa smo lahko izračunali površino telesa bolnika. Podatek o površini telesa bolnika smo potrebovali za izračun odmerka citostatikov.
- BSA smo izračunali po formuli: $BSA (m^2) = (\text{višina (cm)} \times \text{masa (kg)} / 3600)^{1/2}$ (1)
- ITM pa po naslednji formuli: $ITM (kg/m^2) = \text{masa (kg)} / \text{višina}^2 (m^2)$ (2)
- Kadilski status; opredelili smo ga kot aktivni kadilec, bivši kadilec, nekadilec. Kot aktivne kadilce smo definirali bolnike, ki so kadili v zadnjih 6 mesecih.

- Datum diagnoze; potrebovali smo ga za izračun starosti bolnika ob postavitvi diagnoze.
- Razširjenost bolezni; ali je bolezen omejena ali razširjena ter TNM klasifikacija ob postavitvi diagnoze.
- Število z zasevki zajetih organov; lokacijo zasevanja smo razvrstili v eno od skupin: zasevki v bezgavke, možgane, jetra, kosti, nadledvično žlezo in zasevke drugam.
- Telesna zmogljivost bolnika (ang. performance status, PS, ocenjena po ECOG lestvici) ob postavitvi diagnoze; vrednotili smo jo po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
- Ledvična funkcija; vrednotili smo jo z beleženjem endogenega očistka kreatinina ob postavitvi diagnoze in serumskega nivoja kreatinina tekom zdravljenja.
- Prisotnost plevralnega izliva ob postavitvi diagnoze.
- Spremljajoče bolezni; vrednotili smo jih po Charlsonovem indeksu komorbidnosti (40) (ang. Charlson comorbidity index, v nadaljevanju CCI). To je indeks, ki oceni prognostični vpliv spremljajočih bolezni ob postavitvi diagnoze.

Podatki o zdravljenju

Zbirali smo naslednje podatke o zdravljenju:

- Shema zdravljenja; bolniki so prejeli shemo EP (cisplatin-etopozid), shemo CEV (ciklofosamid-vinkristin-epirubicin) ali kombinacijo teh dveh shem.
- Datum prvega in zadnjega kroga kemoterapije, iz katerih smo lahko izračunali trajanje zdravljenja s kemoterapijo.
- Prejeto število krogov posamezne sheme.
- Celokupni odmerki posameznega citostatika; izračunali smo jih tako, da smo vsoto prejetih odmerkov posameznega citostatika delili z bolnikovo BSA.
- Intenziteta odmerka (41) (ang. Dose intensity, v nadaljevanju DI); izračunali smo DI za vsak citostatik posebej, po naslednji formuli:

$$DI \text{ (mg/m}^2\text{/teden)} = \text{celokupni odmerek citostatika (mg/m}^2\text{)} / (\text{trajanje kemoterapije} + \text{čas enega kroga kemoterapije (tedni)}) \text{ (3)}$$

DI smo izračunali tudi za posamezen citostatik v referenčni shemi. Za referenčni shemi smo vzeli shemo EP in shemo CEV. Pri tem je potrebno povedati, da za citostatik vinkristin ni mogoče izračunati DI, saj se ne odmerja glede na BSA, ampak bolniki prejmejo vedno enak odmerek (2 mg/krog). Pri kombinirani shemi (EP+CEV) je bil postopek računanja DI malo drugačen, saj smo morali upoštevati čas, v katerem je bolnik prejemal le shemo EP in čas, v katerem je prejemal le shemo CEV in ne čas, ki je bil potreben za izvedbo celotne kemoterapije. Pri shemi, ki jo je bolnik prejemal nazadnje, smo morali upoštevati še čas enega kroga.

- Relativna intenziteta odmerka (41) (ang. relative dose intensity, v nadaljevanju RDI); izračunali smo RDI posameznega citostatika po enačbi:

$$\text{RDI} = \text{DI citostatika bolnika} / \text{DI citostatika referenčne sheme} \times 100\% \quad (4)$$

Potem, ko smo izračunali RDI posameznih citostatikov, smo lahko izračunali še RDI shem. RDI shem smo izračunali tako, da smo vsoto RDI posameznih citostatikov v shemi delili s številom citostatikov v shemi.

Pri kombinirani shemi EP+CEV smo RDI za posamezen citostatik in posamezno shemo izračunali enako, le da smo RDI kombinirane sheme izračunali kot povprečje RDI EP in RDI CEV.

- Radioterapija glave in prsnega koša vzporedno z zdravljenjem s kemoterapijo.
- Število prestavljenih krogov kemoterapije; med posameznimi krogi kemoterapije je tri tedne premora. Če se je ta interval podaljšal zaradi pojava neželenih učinkov ali splošne oslabelosti bolnika, smo to zabeležili. Nismo beležili prestavljenih krogov zaradi drugih razlogov (bolnika ni bilo, zaradi priključitve radioterapije,...)
- Zdravila za zdravljenje spremljajočih bolezni; beležili smo zdravila, ki jih bolniki uporabljajo za zdravljenje kroničnih bolezni in vstopajo v interakcijo z uporabljenimi citostatiki. Interakcije imajo lahko za posledico povečano toksičnost in učinkovitost ali pa zmanjšano učinkovitost citostatikov.

Podatki o neželenih učinkih in njihovem zdravljenju

Za ocenitev toksičnosti kemoterapije smo spremljali naslednje podatke:

- Neželene učinke; število nevtropenij, anemij in nefrotoksičnosti in njihove najhujše stopnje. Stopnje teh neželenih učinkov smo določili po WHO kriterijih ob vsaki hospitalizaciji bolnika. Poleg tega smo beležili še motnje elektrolitov in število febrilnih nevtropenij tekom zdravljenja. Kot febrilno nevtropenijo smo smatrali šifrirano odpustno diagnozo febrilna nevtropenija.
Vseh neželenih učinkov ni bilo mogoče spremljati, ker je bila naša raziskava retrospektivna, in pogosto podatki o drugih neželenih učinkih (slabosti, bruhanju, nevtrotoksičnosti,...) niso bili zabeleženi v zdravstveni dokumentaciji.
- Število hospitalizacij zaradi neželenih učinkov; beležili smo pojav anemije, nevtropenije, nefrotoksičnosti in okužb, ki so zahtevale hospitalizacijo bolnika. Mednje nismo šteli hospitalizacije bolnika, katerih vzrok je bil poslabšanje stanja zaradi napredovanja bolezni.
- Skupno število dni v bolnišnici zaradi neželenih učinkov; mednje nismo šteli dneve, ko so bili bolniki hospitalizirani zaradi prejemanja kemoterapije.
- Število hospitalizacij, ki je zahtevalo zdravljenje z rastnimi dejavniki za granulocite, antibiotiki, transfuzijo ter uporabo eritropoetina za zdravljenje anemije.

Izidi zdravljenja

Zanimal nas je klinični odziv na kemoterapijo, čas do napredovanja bolezni in preživetje. Zato smo spremljali naslednje podatke:

- Odziv na kemoterapijo; razbrali smo ga iz zdravstvene dokumentacije. Po kriterijih uspešnosti zdravljenja bi moral biti odziv opredeljen kot popoln odgovor, delni odgovor, stabilna bolezen ali napredovala bolezen. Mi smo popoln in delni odgovor združili v odgovor, saj v medicinski dokumentaciji ni bilo dovolj podatkov, da bi ju lahko ločili.
- Datum napredovanja bolezni; ta podatek smo potrebovali za izračun časa do napredovanja bolezni (ang. time to progress, TTP). Problem je nastal pri bolnikih, ki se po zaključku kemoterapije niso vrnil na ponovni pregled ali pa so se vrnilo veliko kasneje po napredovanju bolezni. V takem primeru ne moremo določiti točnega

datuma napredovanja bolezni. Zato smo vzeli za datum napredovanja bolezni zadnji datum, ko pri bolniku še ni bilo ugotovljeno napredovanje bolezni. Enako smo storili, če pri bolniku ni prišlo do napredovanja bolezni v okviru opazovanja. Metodi pravimo cenzuriranje podatkov, podatkom pa krnjeni podatki.

- Datum smrti; uporabili smo ga za izračun preživetja. Kot dogodek smo beležili smrt, neodvisno od njenega razloga. Tu smo zopet uporabili metodo cenzuriranja podatkov, in sicer smo ob odsotnosti smrti podatke cenzurirali na datum konca opazovanja (31.03.2009). Čas opazovanja bolnikov je bil sedem let in pet mesecev, in sicer od najbolj zgodnjega datuma diagnoze pa do zaključka raziskave.

3.2.2. STATISTIČNE METODE

Za analizo zbranih podatkov smo uporabili računalniški program SPSS 17.0 for Windows. Vse zbrane podatke smo najprej predstavili deskriptivno, in sicer s srednjimi vrednostmi (povprečje in mediana), mero razpršenosti podatkov (razpon med najvišjo in najnižjo vrednostjo) ter frekvenčno porazdelitvijo. Za primerjavo med skupinama mlajših in starejših bolnikov smo uporabili hi-kvadrat test (za opisne spremenljivke) in t-test (za številske spremenljivke). Za večvzorčno analizo številskih spremenljivk smo uporabili analizo variance ANOVA. Homogenost varianc smo preverili s Levene-ovim testom. V primeru nehomogenosti varianc smo uporabili Welch test. Za ovrednotenje povezave med številskimi spremenljivkami smo uporabili metodo korelacije in parcialne korelacije. Preživetje in čas do napredovanja bolezni smo izračunali po Kaplan-Meier-ju. Statistično značilnost razlik v preživetju in času do napredovanja bolezni med skupinama pa smo preverili z log-rank testom.

Za izbrane spremenljivke smo ugotavljali, ali se razlikujejo med starostnima skupinama ločeno za bolnike z omejeno obliko bolezni in bolnike z razširjeno obliko bolezni. Zaradi povezave spremljanih kliničnih izidov s številnimi dejavniki poleg starosti same smo naredili tudi multivariatno analizo. To analizo smo naredili v podskupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z enako shemo kemoterapije in so imeli enako razširjenost bolezni. Ker je večina naših bolnikov prejela shemo EP, smo se zaradi majhnega števila bolnikov, ki so prejeli shemo CEV ali kombinacijo obeh shem, odločili da analiziramo le bolnike, ki so prejeli

shemo EP. V multivariatno analizo smo poleg starosti vključili še druge dejavnike, ki so bodisi se razlikovali med starostnima skupinama, bodisi bili v univariatni analizi povezani s preučevanimi izidi ali je bila taka povezava opisana v literaturi. Za analizo preživetja in časa do napredovanja bolezni smo uporabili Cox-ovo regresijo, za analizo odziva na kemoterapijo pa binarno logistično regresijo.

Pri vseh testih smo kot statistično značilno opredelili vrednost $p < 0,05$ (5 % tveganje).

4. REZULTATI

V raziskavo smo vključili 343 bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico z delovno diagnozo drobnocelični pljučni rak. Ob upoštevanju vseh vključitvenih in izključitvenih kriterijev je bilo za nadaljnjo obdelavo primernih 251 bolnikov: 163 bolnikov mlajših od 70 let (mlajši bolniki) in 88 bolnikov, ki so bili stari 70 let ali več (starejši bolniki). Iz raziskave smo izključili 92 bolnikov (razlogi za izključitev so navedeni v preglednici VIII).

Preglednica VIII: Bolniki, vključeni v raziskavo

Bolniki, vključeni v raziskavo	
Obravnavani bolniki (n)	251
Mlajši bolniki (<70 let)	163
Starejši bolniki (≥70 let)	88
Izključeni bolniki (n)	92
Prejel manj kot tri kroge kemoterapije	44
Ni diagnoze drobnoceličnega pljučnega raka	16
Nepopolna dokumentacija	12
Operacija tumorja v preteklosti	9
Bil zdravljen z drugo shemo (ne EP ali CEV)	6
Ni bil zdravljen s kemoterapijo v bolnišnici Golnik	3
Prejel tudi 3. red kemoterapije	2
Skupaj	343

Legenda: EP pomeni shema cisplatin/etopozid; CEV pomeni shema ciklofosfamid/epirubicin/vinkristin

4.1. SPLOŠNI DEMOGRAFSKI PODATKI IN PODATKI O KLINIČNEM STANJU BOLNIKOV

Pregled splošnih demografskih podatkov bolnikov je zbran v preglednici IX.

V skupini mlajših bolnikov je bilo 163 bolnikov, z mediano starosti 60 let (razpon: 41–69 let), medtem ko je bilo v skupini starejših 88 bolnikov, z mediano starosti 73 let (razpon: 70–83).

Žensk je bilo v skupini mlajših bolnikov 30,0% (49/163), moških pa 70,0% (114/163), medtem ko je bilo v skupini starejših bolnikov 36,4% (32/88) žensk in 63,6% (56/88) moških. Skoraj vsi bolniki v obeh skupinah so bili kadilci ali bivši kadilci, vendar je bilo več bivših kadilcev pri starejših bolnikih (48,9%) kot v skupini mlajših bolnikov (33,1%), kadilcev pa je bilo več pri mlajših bolnikih (63,2%) kot pri starejših bolnikih (44,3%). Ta razlika je bila statistično značilna (X^2 test, $p < 0,01$).

Preglednica IX : Splošni demografski podatki

Splošni demografski profil bolnikov					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Starost					
Povprečje (leta)	59,1		73,5		
Mediana	60		73		
Razpon (leta)	41-69		70-83		
• <i>Omejena oblika</i>					
Povprečje (leta)	58,2		73,5		
Razpon (leta)	42-69		70-82		
• <i>Razširjena oblika</i>					
Povprečje (leta)	59,8		73,5		
Razpon (leta)	41-69		70-83		
Spol					
Moški	114	70	56	63,6	X^2 , $p=0,325$
Ženski	49	30	32	36,4	
Kadilski status					
Kadilec	103	63,2	39	44,3	X^2 , $p < 0,01$
Nekadilec	0	0,0	2	2,3	
Bivši kadilec	54	33,1	43	48,9	
Ni podatka	6	3,7	4	4,5	

Pregled podatkov o kliničnem stanju bolnikov je zbran v preglednici X.

Ob diagnozi je imelo 40,5% (69/163) mlajših bolnikov in 39,8% (35/88) starejših bolnikov omejeno obliko bolezni, medtem ko je imelo 59,5% (94/163) mlajših bolnikov in 60,2%

(53/88) starejših bolnikov razširjeno obliko bolezni. V obeh starostnih skupinah je bila porazdelitev bolnikov z omejeno oz. razširjeno obliko bolezni podobna.

Največ zasevkov v obeh skupinah je bilo zasevkov v bezgavke (49,1% mlajših in 42,0% starejših bolnikov), sledijo zasevki v jetra (30,1% mlajših in 37,5% starejših bolnikov), zasevki v možgane (15,3% mlajših in 10,2% starejših bolnikov), zasevki v nadledvično žlezo (11,7% mlajših in 10,2% starejših bolnikov), najmanj pa je bilo zasevkov v kosti (11,0% mlajših in 9,1% starejših bolnikov) in zasevkov v druge posamezne organe (18,4% mlajših in 20,4% starejših bolnikov). Tu je pomembno povedati, da smo k zasevkom v bezgavke šteli tako zasevke v mediastinalne bezgavke, kot zasevke v oddaljene bezgavke. Približno tri četrtine mlajših in starejših bolnikov je ob postavitvi diagnoze imela z zasevki zajet vsaj en organ.

Telesna zmogljivost bolnikov stopnje 0 je bila v obeh skupinah podobna, telesno zmogljivostjo stopnje 1 je imelo 70% (114/163) mlajših bolnikov in 59,1% (52/88) starejših bolnikov, medtem ko je imelo telesno zmogljivost stopnje 2 ali več 13,5% (22/163) mlajših in 22,8% (20/88) starejših bolnikov. Razlika ni bila statistično značilna.

Mlajši bolniki so bolj pogosto imeli komorbidnost stopnje 0 (36,8% (60/163) pri mlajših in 21,6% (19/88) pri starejših bolnikih) in stopnje 1 (38,0% (62/163) pri mlajših in 34,1% (30/88) pri starejših bolnikih), medtem ko so višje stopnje komorbidnosti bile pogostejše pri starejših bolnikih, in sicer stopnje 2 (14,8% (24/163) pri mlajših in 26,1% (23/88) pri starejših bolnikih) ter stopnje 3 ali več (10,4% (17/163) pri mlajših in 18,2% (16/88) pri starejših bolnikih). Razlika je bila statistično značilna (X^2 test, $p=0,011$). Ta razlika ni bila statistično značilna pri podskupini bolnikov z razširjeno obliko bolezni.

Očistek kreatinina je bil v povprečju višji pri mlajših bolnikih. Pred začetkom zdravljenja je bil povprečni očistek kreatinina pri mlajših bolnikih 1,61 ml/s, medtem ko je bil pri starejših 1,27 ml/s. Razlika je bila statistično značilna (t-test, $p<0,01$).

Plevralni izliv je bil ob postavitvi diagnoze ugotovljen pri približno tretjini bolnikov (32,5% (53/163) mlajši in 34,1% (30/88) starejši).

Preglednica X : Podatki o kliničnem stanju bolnikov

	Klinični profil bolnikov				statistični test značilnost
	< 70 let		≥ 70 let		
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Razširjenost bolezni					
LD	69	40,5	35	39,8	X^2 , p=0,788
ED	94	59,5	53	60,2	
Zasevki					
Bezgavke	80	49,1	37	42,0	X^2 , p=0,293
Jetra	50	30,1	33	37,5	X^2 , p=0,325
Možgani	25	15,3	9	10,2	X^2 , p=0,335
Nadledvična žleza	19	11,7	9	10,2	X^2 , p=0,835
Kosti	18	11,0	8	9,1	X^2 , p=0,672
Ostalo	30	18,4	18	20,4	X^2 , p=0,738
Število z zasevki zajetih organov					
0	43	26,4	21	23,9	X^2 , p=0,633
1	47	28,8	32	36,4	
2	44	30,0	23	26,1	
≥3	29	17,8	12	13,6	
Stopnja PS po ECOG					
0	27	16,5	16	18,2	X^2 , p=0,135
1	114	70,0	52	59,1	
≥2	22	13,5	20	22,8	
• Omejena oblika					
0	17	24,6	7	20,0	X^2 , p=0,447
1	43	62,3	20	57,1	
≥2	9	13,1	8	22,9	
• Razširjena oblika					
0	10	10,6	9	17,0	X^2 , p=0,153
1	71	75,5	32	60,4	
≥2	13	13,8	12	22,6	
CCI					
0	60	36,8	19	21,6	X^2 , p=0,011
1	62	38,0	30	34,1	
2	24	14,8	23	26,1	
≥3	17	10,4	16	18,2	

Klinični profil bolnikov					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
• Omejena oblika					
0	25	36,2	7	20,0	X ² , p= 0,014
1	27	39,1	8	22,9	
2	11	15,9	14	40,0	
≥3	6	8,7	6	17,1	
• Razširjena oblika					
0	35	37,2	12	22,6	X ² , p=0,270
1	35	37,2	22	41,5	
2	13	13,8	9	17,0	
≥3	11	11,7	10	18,9	
Očistek kreatinina (ml/s)					
Povprečje	1,61		1,27		t-test, p= 0,000
Razpon	0,16-3,70		0,27-4,46		
Plevralni izliv					
Da	53	32,5	30	34,1	X ² , p=0,888
Ne	110	67,5	58	65,9	

Legenda: LD pomeni omejena oblika bolezni; ED pomeni razširjena oblika bolezni; PS pomeni telesna zmogljivost bolnika; ECOG pomeni Eastern Cooperative Oncology Group; CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti

4.2. PODATKI O ZDRAVLJENJU

Pregled podatkov o zdravljenju je zbran v preglednici XI.

Vsi bolniki so bili zdravljeni s kemoterapijo. Shemo EP je prejelo 73,0% (119/163) mlajših bolnikov in 65,9% (58/88) starejših bolnikov, shemo CEV 10,4% (17/163) mlajših bolnikov ter 25,0% (22/88) starejših bolnikov, medtem ko je kombinacijo obeh shem prejelo 16,6% (27/163) mlajših bolnikov in 9,1% (8/88) starejših bolnikov. Razlike so bile statistično značilne (X², p<0,01). Podobno razliko smo ugotovili tudi v podskupini bolnikov z omejeno obliko bolezni (X² test, p=0,015), medtem ko ta razlika ni bila značilna v skupini z razširjeno obliko bolezni.

Večina bolnikov je prejela šest krogov kemoterapije, in sicer 73,6% (120/163) mlajših bolnikov in 59,1% (52/88) starejših bolnikov, štiri kroge kemoterapije je prejelo 8,0% (13/163) mlajših in 13,6% (12/88) starejših bolnikov, pet krogov kemoterapije je prejelo 6,7% (11/163) mlajših in 13,6% (12/88) starejših bolnikov. Najmanjše število prejetih krogov, torej tri, je prejelo 2,5% (4/163) mlajših in 10,2% (9/88) starejših bolnikov, medtem ko je več kot šest krogov kemoterapije prejelo 9,2% (15/163) mlajših in 3,3% (3/88) starejših bolnikov. Razlika je bila statistično značilna (X^2 test, $p < 0,01$). Podobno razliko med mlajšimi in starejšimi bolniki smo ugotovili (X^2 test, $p = 0,049$) znotraj skupine bolnikov z razširjeno obliko bolezni, medtem ko razlik znotraj skupine bolnikov z omejeno obliko bolezni nismo ugotovili. Pri mlajših bolnikih je bil celokupni odmerek cisplatina v povprečju $415,7 \text{ mg/m}^2$, etopozida $1251,5 \text{ mg/m}^2$, ciklofosfamida $3916,7 \text{ mg/m}^2$, vinkristina $8,0 \text{ mg/m}^2$ ter epirubicina $193,5 \text{ mg/m}^2$. Pri starejših bolnikih pa je bil povprečni celokupni odmerek cisplatina $386,9 \text{ mg/m}^2$, etopozida $1158,6 \text{ mg/m}^2$, ciklofosfamida $4474,4 \text{ mg/m}^2$, vinkristina $9,1 \text{ mg/m}^2$ ter epirubicina $213,1 \text{ mg/m}^2$. Celokupni odmerki posameznega citostatika se med skupinama niso statistično značilno razlikovali, smo pa ugotovili, da so starejši bolniki v povprečju prejeli večje celokupne odmerke citostatikov sheme CEV, medtem ko so mlajši v povprečju prejeli višje odmerke citostatikov sheme EP.

Primerjali smo tudi relativne intenzitete odmerka posameznega citostatika. Mlajši bolniki so v povprečju prejeli 79,5% RDI cisplatina, 79,8% RDI etopozida, 88,4% RDI ciklofosfamida in 89,4% RDI epirubicina, medtem ko so starejši bolniki prejeli 79,6% RDI cisplatina, 79,7% RDI etopozida, 88,8% RDI ciklofosfamida ter 89,5% RDI epirubicina. Vrednosti RDI so med skupinama primerljive. Posledično so bile med seboj primerljive tudi relativne intenzitete odmerka posamezne sheme. Mlajši bolniki so prejeli 79,7% RDI sheme EP, 88,9% sheme CEV ter 84,9% kombinirane sheme, medtem ko so starejši bolniki prejeli 79,6% RDI sheme EP, 89,1% sheme CEV ter 77,3% kombinirane sheme. Statistično značilno razliko (t-test, $p = 0,036$) smo ugotovili le znotraj skupine bolnikov z razširjeno obliko bolezni, in sicer so mlajši bolniki z razširjeno obliko bolezni v povprečju prejeli večjo relativno intenziteto odmerka kombinirane sheme EP+CEV (87,9%), kot starejši bolniki (78,6%) z enako razširjenostjo bolezni.

Zdravljenje z radioterapijo je prejelo 63,2% (103/163) mlajših bolnikov in 46,6% (41/88) starejših bolnikov. Razlika je bila statistično značilna (X^2 test, $p = 0,016$). Radioterapijo

tumorja je prejelo 56,4% (92/163) mlajših bolnikov in le 39,8% (35/88) starejših bolnikov. Razlika je bila statistično značilna (X^2 test, $p=0,012$). Statistično značilno razliko (X^2 test, $p<0,01$) smo ugotovili pri prejemanju radioterapije tumorja pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. Radioterapijo glave je prejelo 28,2% (46/163) mlajših bolnikov in 17,0% (15/88) starejših bolnikov. Statistično značilnih razlik nismo ugotovili, opazili pa smo, da so mlajši bolniki pogosteje prejeli radioterapijo glave. Znotraj skupine bolnikov z omejeno obliko bolezni smo ugotovili statistično značilne razlike med mlajšimi in starejšimi bolniki pri prejemanju radioterapije glave (X^2 test, $p=0,05$).

Spremljali smo tudi interakcije zdravljenj kronične terapije s citostatiki. Pri tem smo opazili nizko število interakcij (30 pri mlajših in 12 pri starejših), ki se niso razlikovale med preiskovanima skupinama.

Preglednica XI: Podatki o zdravljenju

	Podatki o zdravljenju				statistični test značilnost
	< 70 let (n=163)		≥ 70 let (n=88)		
		%		%	
Shema kemoterapije					
EP	119	73,0	58	65,9	X^2 , $p<0,01$
CEV	17	10,4	22	25,0	
EP + CEV	27	16,6	8	9,1	
• Omejena oblika					
EP	57	82,6	27	77,1	X^2 , $p=0,015$
CEV	3	4,3	7	20,0	
EP + CEV	9	13,1	1	2,9	
• Razširjena oblika					
EP	62	66,0	31	58,5	X^2 , $p=0,134$
CEV	14	14,9	15	28,3	
EP+CEV	18	19,1	7	13,2	
Skupno število krogov					
3	4	2,5	9	10,2	X^2 , $p<0,01$
4	13	8,0	12	13,6	
5	11	6,7	12	13,6	
6	120	73,6	52	59,1	
>6	15	9,2	3	3,3	

Podatki o zdravljenju					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Povprečje (mediana)	5,9 (6)		5,4 (6)		t-test, p< 0,01
• Omejena oblika					
3	1	1,5	3	8,6	X ² , p=0,157
4	7	10,1	6	17,1	
5	4	5,8	4	11,4	
6	52	75,4	21	60,0	
>6	5	7,2	1	2,9	
• Razširjena oblika					
3	3	3,2	6	11,3	X ² , p= 0,049
4	6	6,4	6	11,3	
5	7	7,4	8	15,1	
6	68	72,3	31	58,5	
>6	10	10,6	2	3,8	
Celokupni odmerki (mg/m²)					
<i>Cisplatin</i>					
Povprečje	415,7		386,9		t-test, p=0,072
Razpon	78- 664		54-561		
<i>Etopozid</i>					
Povprečje	1251,5		1158,6		t-test, p=0,056
Razpon	252-1974		204-1654		
<i>Ciklofosamid</i>					
Povprečje	3916,7		4474,4		t-test, p=0,161
Razpon	917-6360		970-6126		
<i>Vinkristin</i>					
Povprečje	8,0		9,1		t-test, p=0,181
Razpon	2-12		2-13		
<i>Epirubicin</i>					
Povprečje	193,5		213,1		t-test, p=0,323
Razpon	44-448		42-461		
RDI (%)					
<i>Cisplatin</i>					
Povprečje	79,5		79,6		t-test, p=0,975
Razpon	39 - 114		46 - 111		

Podatki o zdravljenju					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
<i>Etopozid</i>					
Povprečje	79,8		79,7		t-test, p=0,982
Razpon	39 - 117		46 - 117		
<i>Ciklofosamid</i>					
Povprečje	88,4		88,8		t-test, p=0,914
Razpon	45 - 106		42 - 103		
<i>Epirubicin</i>					
Povprečje	89,4		89,5		t-test, p=0,978
Razpon	45 - 107		43 - 111		
RDI sheme (%)					
<i>EP</i>					
Povprečje	79,7		79,6		t-test, p=0,981
Razpon	39 - 116		46 - 112		
<i>CEV</i>					
• Povprečje	88,9		89,1		t-test, p=0,945
• Razpon	45 - 105		42 - 105		
<i>CEV+EP</i>					
Povprečje	84,9		77,3		t-test, p=0,059
Razpon	64 - 98		61 - 88		
Povprečje RDI katerekoli sheme	81,3		83,1		t-test, p=0,348
• Omejena oblika					
EP	72,3		71,3		t-test, p=0,697
CEV	84,4		87,1		t-test, p=0,709
CEV+EP	78,8		68,0		t-test, p=0,269
• Razširjena oblika					
EP	85,74		85,8		t-test, p=0,984
CEV	90,6		89,9		t-test, p=0,867
EP+CEV	87,9		78,6		t-test, p= 0,036
Radioterapija					
Da	103	63,2	41	46,6	X² , p=0,016
Ne	60	36,8	47	53,4	
Radioterapija glave	46	28,2	15	17,0	X ² , p=0,064
Radioterapija tumorja	92	56,4	35	39,8	X² , p=0,012

Podatki o zdravljenju					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
• Omejena oblika					
Radioterapija glave	21	30,4	4	11,4	X ² , p= 0,05
Radioterapija tumorja	64	92,8	25	71,4	X ² , p= 0,006
• Razširjena oblika					
Radioterapija glave	25	26,6	11	20,8	X ² , p=0,550
Radioterapija tumorja	28	29,8	10	18,9	X ² , p=0,173
Interakcije z zdravili					
Povečana učinkovitost in toksičnost	9	5,5	4	4,5	X ² , p=0,830
Zmanjšana učinkovitost	2	1,2	1	1,1	
Povečana toksičnost	19	11,7	7	8,0	

Legenda: EP pomeni shema cisplatin/etopozid; CEV pomeni shema ciklofosamid/epirubicin/vinkristin; RDI pomeni relativna intenziteta odmerka

4.3. PODATKI O NEŽELENIH UČINKIH

Pregled podatkov o neželenih učinkih je zbran v preglednici XII.

Nevtropenija se tekom zdravljenja ni pojavila pri 23,3% (38/163) mlajših bolnikov in 29,5% (26/88) starejših bolnikov. Pri 33,8% (55/163) mlajših bolnikov in pri 29,5% (26/88) starejših bolnikov se je med zdravljenjem pojavila nevtropenija stopnje 1-2, medtem ko se je nevtropenija stopnje 3-4 pojavila pri 42,9% (70/163) bolnikov mlajše skupine in 40,9% (36/88) bolnikov starejše skupine. Razlike niso bile statistično značilne. Febrilna nevtropenija, ki je zahtevala hospitalizacijo bolnika, se je pojavila pri 9,2% (15/163) mlajših bolnikov in pri 12,5% (11/88) starejših bolnikov.

V skupini mlajših je bilo 40,5% (66/163) bolnikov, pri katerih se anemija tekom zdravljenja ni pojavila, medtem ko je bil delež takih bolnikov v skupini starejših skoraj za polovico manjši, le 21,6% (19/88). V skupini starejših bolnikov se je pogosteje pojavila anemija, in sicer največkrat stopnje 1-2, medtem ko se je anemija stopnje 3-4 pojavila pri podobnem deležu bolnikov obeh skupin. Pri pojavljanju anemije med zdravljenjem smo ugotovili med obema skupinama statistično značilne razlike (X² test, p=0,05).

Nefrotoksičnost se tekom zdravljenja ni pojavila pri 41,7% (68/163) mlajših bolnikov in pri 26,1% (23/88) starejših bolnikov. Pri 56,4% (92/163) mlajših bolnikov se je tekom zdravljenja pojavila nefrotoksičnost stopnje 1-2 in pri 1,8% (3/163) bolnikov stopnje 3-4, medtem ko se je pri 72,8% (64/88) starejših bolnikov pojavila stopnja nefrotoksičnosti 1-2 in pri 1,1 % (1/88) bolnikov stopnje 3-4. Pri večjem deležu starejših bolnikov se je pojavila nefrotoksičnost, predvsem stopnje 1-2, medtem ko se je pri približno enakem odstotku bolnikov iz obeh skupin pojavila najhujša stopnja nefrotoksičnosti. Ugotovili smo statistično značilno razliko (X^2 test, $p=0,034$) med skupinama pri pojavljanju nefrotoksičnosti.

Beležili smo tudi, ali so bolniki tekom zdravljenja imeli motnje elektrolitov. Motnje elektrolitov smo ugotovili pri obeh skupinah v podobnem odstotku, v 84,0% (137/163) pri mlajših bolnikih in v 83,0% (73/88) pri starejših bolnikih.

Izguba telesne mase tekom zdravljenja se med skupinama ni statistično značilno razlikovala, čeprav smo opazili, da so mlajši bolniki manjkrat izgubljali telesno maso in če so jo izgubili, so jo v manjšem obsegu.

Preglednica XII: Podatki o neželenih učinkih

	Podatki o neželenih učinkih				statistični test značilnost
	< 70 let (n=163)		≥ 70 let (n=88)		
Nevtropenija					
Stopnje 0	38	23,3	26	29,5	X^2 , $p=0,529$
Stopnje 1-2	55	33,8	26	29,5	
• St. 1	27	16,6	8	9,1	
• St. 2	28	17,2	18	20,4	
Stopnje 3-4	70	42,9	36	40,9	
• St. 3	47	28,8	15	17,0	
• St. 4	23	14,1	21	23,9	
Febrilna	15	9,2	11	12,5	X^2 , $p=0,515$
Anemija					
Stopnje 0	66	40,5	19	21,6	X^2 , $p=0,05$
Stopnje 1-2	85	52,1	64	72,7	
• St. 1	58	35,6	40	45,4	
• St. 2	27	16,5	24	27,3	

Podatki o neželenih učinkih					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Stopnje3-4	12	7,3	5	5,7	
• St. 3	10	6,1	3	3,4	
• St. 4	2	1,2	2	2,3	
Nefrotoksičnost					
Stopnje 0	68	41,7	23	26,1	X^2 , p=0,034
Stopnje 1-2	92	56,4	64	72,8	
• St. 1	55	33,7	35	39,8	
• St. 2	37	22,7	29	33,0	
Stopnje3-4	3	1,8	1	1,2	
• St. 3	2	1,2	1	1,1	
• St. 4	1	0,6	0	0,0	
Motnje elektrolitov					
Da	137	84,0	73	83,0	X^2 , p=0,859
Ne	26	16,0	15	17,0	
Število prestavljenih krogov					
0	102	62,6	55	62,5	X^2 , p=0,206
1	43	26,4	16	18,2	
2	13	8,0	12	13,6	
≥3	5	3,1	5	5,6	
• Omejena oblika					
0	39	56,5	19	54,3	X^2 , p=0,116
1	26	37,7	9	25,7	
2	3	4,3	6	17,1	
≥3	1	1,5	1	2,9	
• Razširjena oblika					
0	63	67,0	36	67,9	X^2 , p=0,759
1	17	18,1	7	13,2	
2	10	10,6	6	11,3	
≥3	4	4,3	4	7,5	
Število hospitalizacij zaradi neželenih učinkov					
0	110	67,5	51	58,0	X^2 , p=0,297
1	38	23,3	26	29,5	

Podatki o neželenih učinkih					
	< 70 let		≥ 70 let		statistični test značilnost
	(n=163)	%	(n=88)	%	
≥2	15	9,2	11	12,5	
Povprečje	0,42		0,59		t-test, p=0,109
• Omejena oblika					
0	45	65,2	17	48,6	X ² , p=0,259
1	17	24,6	13	37,1	
≥2	7	10,1	5	14,3	
Povprečje	0,45		0,74		t-test, p=0,109
• Razširjena oblika					
0	65	69,1	34	64,2	X ² , p=0,770
1	21	22,3	13	24,5	
≥2	8	8,5	6	11,3	
Povprečje	0,40		0,49		t-test, p=0,490
Število dni v bolnišnici zaradi neželenih učinkov					
Ne	110	67,5	51	58,0	X ² , p=0,168
Da	53	32,5	37	42,0	
Povprečje	3,21		4,27		t-test, p=0,264
Razpon	0-34		0-46		
• Omejena oblika					
Povprečje	3,61		5,14		t-test, p=0,375
Razpon	0-31		0-46		
• Razširjena oblika					
Povprečje	2,91		3,70		t-test, p=0,475
Razpon	0-34		0-27		
Izguba telesne mase					
Je ni	43	26,4	9	10,2	X ² , p=0,07
≤ 10%	88	54,0	55	62,5	
>10%	32	19,6	24	27,3	

4.4. PODATKI O ZDRAVLJENJU NEŽELENIH UČINKOV

Pregled podatkov o zdravljenju neželenih učinkov je zbran v spodnji preglednici (preglednica XIII).

Za zdravljenje nevtropenije, ki je zahtevala hospitalizacijo, so uporabili granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje (ang. granulocyte-colony-stimulating factors, G-CSF). 14,1% (23/163) mlajših bolnikov in 17,0% (15/88) starejših bolnikov je tekom zdravljenja vsaj enkrat prejelo zdravljenje z G-CSF.

23,9% (39/163) mlajših bolnikov je tekom zdravljenja prejelo antibiotik, medtem ko je bilo v skupini starejših takih bolnikov 31,8% (28/88).

Spremljali smo tudi zdravljenje anemije z eritropoetini in s transfuzijo. Transfuzijo je tekom zdravljenja prejelo 13,5% (22/163) mlajših bolnikov in 17% (15/88) starejših bolnikov.

Zdravljenje z eritropoetinom pa je prejelo 43,6% (71/163) mlajših bolnikov in 54,5% (48/88) starejših bolnikov. Statistično značilnih razlik med obema starostnima skupinama nismo ugotovili pri nobenem zdravljenju.

Preglednica XIII: Zdravljenje neželenih učinkov

	Zdravljenje neželenih učinkov				statistični test značilnost
	< 70 let (n=163)		≥ 70 let (n=88)		
		%		%	
Hospitalizacije, ki so zahtevale zdravljenje z G-CSF					
Da	23	14,1	15	17,0	X ² , p=0,581
Ne	140	85,9	73	83,0	
Hospitalizacije, ki so zahtevale zdravljenje z antibiotiki					
Da	39	23,9	28	31,8	X ² , p=0,182
Ne	124	76,1	60	68,2	

	Zdravljenje neželenih učinkov				statistični test značilnost
	< 70 let		≥ 70 let		
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Hospitalizacije, ki so zahtevale zdravljenje s transfuzijo					
Da	22	13,5	15	17,0	X ² , p=0,460
Ne	141	86,5	73	83,0	
Zdravljenje z eritropoetini					
Da	71	43,6	48	54,5	X ² , p=0,112
Ne	92	56,4	40	45,5	

Legenda: G-CSF pomeni granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje

4.5. TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA

Število prestavljenih krogov kemoterapije

Po številu prestavljenih krogov so si bili bolniki obeh skupin podobni. Večini bolnikov (62,6% mlajšim oz 62,5% starejšim) v obeh skupinah niso nikoli predstavili kroga kemoterapije. 26,4% (43/163) bolnikom skupine mlajših bolnikov so krog kemoterapije predstavili enkrat, 8% (13/163) bolnikom dvakrat in 3,1% (5/163) bolnikom vsaj trikrat, v skupini starejših bolnikov pa so enkrat predstavili krog kemoterapije 18,2% (16/88) bolnikom, dvakrat 13,6% (12/88) bolnikom in vsaj trikrat 5,6% (5/88) bolnikom. Opazili smo, da so mlajšim bolj pogosto predstavili le en krog, medtem ko so starejšim bolnikom pogosteje predstavili dva kroga in tri ali več kroge. Število prestavljenih krogov kemoterapije se med mlajšimi in starejšimi bolniki ni statistično značilno razlikovalo, tudi znotraj skupine bolnikov z omejeno ali razširjeno obliko značilnih razlik nismo ugotovili.

S statistično analizo smo preverjali povezanost različnih dejavnikov (telesna zmogljivost, stopnja komorbidnosti, prejeta shema, število krogov kemoterapije, radioterapije tumorja) na pojav neželenih učinkov kemoterapije. S korelacijo ($p < 0,01$) smo ugotovili le povezavo med RDI shem s pojavom toksičnosti.

Število hospitalizacij zaradi neželenih učinkov

Starejši bolniki so bili bolj pogosto hospitalizirani zaradi pojava neželenih učinkov zdravljenja kot mlajši bolniki (povprečno 0,42 hospitalizacij pri mlajših bolnikih in povprečno 0,59 hospitalizacij pri starejših) in so v povprečju bili hospitalizirani za več dni (3,21 dni/hospitalizacijo pri mlajših bolnikih in 4,27 dni/hospitalizacijo pri starejših bolnikih). Nobena izmed omenjenih razlik ni bila značilna.

Z nadaljnjo statistično analizo smo želeli preveriti povezanost drugih dejavnikov s številom hospitalizacij zaradi neželenih učinkov. Z analizo variance smo ugotovili povezanost stopnje komorbidnosti ($p < 0,01$) s številom hospitalizacij.

S parcialno korelacijo, smo ugotovili negativno, statistično značilno povezanost med številom hospitalizacij zaradi neželenih učinkov in številom krogov kemoterapije ($p < 0,01$) in RDI sheme ($p = 0,043$).

4.6. IZIDI ZDRAVLJENJA (UČNKOVITOST ZDRAVLJENJA)

Odziv na zdravljenje

Po zaključenem zdravljenju je imelo 52,1% (85/163) mlajših bolnikov in 42,0% (37/88) starejših bolnikov popolni ali delni odgovor na zdravljenje. Stabilno bolezen je imelo 40,5% (65/163) bolnikov mlajše skupine in 47,7% (42/88) bolnikov starejše skupine, medtem ko je imelo napredovalo bolezen 6,7% (12/163) mlajših bolnikov in 9,1% (8/88) starejših bolnikov. Opazili smo, da so imeli mlajši bolniki boljši odziv, vendar razlika ni bila statistično značilna. Ta razlika je bila večja pri podskupini bolnikov z omejeno boleznijo, vendar ni dosegla statistične značilnosti. Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni je bil odziv na zdravljenje zelo podoben med skupinama.

Pregled podatkov o odzivu na zdravljenje je zbran v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Odziv na zdravljenje

	Izidi zdravljenja				statistični test značilnost
	< 70 let		≥ 70 let		
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Odziv na zdravljenje					
R (CR+PR)	85	52,1	37	42,0	X^2 , p=0,409
SD	65	40,5	42	47,7	
PD	12	6,7	8	9,1	
Ni podatka	1	0,6	1	1,1	
• Omejena oblika					
R (CR+PR)	41	59,4	13	37,1	X^2 , p=0,082
SD	24	34,8	18	51,4	
PD	4	5,8	3	8,6	
Ni podatka	0	0,0	1	2,9	
• Razširjena oblika					
R (CR+PR)	44	46,8	24	45,3	X^2 , p=0,979
SD	41	43,6	24	45,3	
PD	8	8,5	5	9,4	
Ni podatka	1	1,0	0	0,0	

Legenda: R pomeni odziv; CR pomeni popoln odgovor; PR pomeni delni odgovor; SD pomeni stabilno bolezen; PD pomeni napredovalo bolezen

Z nadaljnjo statistično analizo smo preverili povezanost drugih dejavnikov z odzivom na zdravljenje. Ugotovili smo povezanost spola (X^2 -test, p=0,024), sheme (X^2 -test, p<0,01), števila krogov kemoterapije (X^2 -test, p<0,01) ter celokupnega odmerka cisplatina (ANOVA, p=0,028) in ciklofosfamida (ANOVA, p=0,042) z odzivom na zdravljenje.

Čas do napredovanja bolezni

Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini mlajših bolnikov 65,3 tedna (15,2 meseca), medtem ko je bil v skupini starejših bolnikov 38,2 tedna (8,9 meseca). Razlika je bila statistično značilna (KM (log rank), p=0,015). V skupini bolnikov z omejeno obliko bolezni so imeli mlajši bolniki čas do napredovanja bolezni 102 tedna (23,8 meseca) in starejši bolniki 48,8 tedna (11,4 meseca), kar je bilo statistično značilno (KM (log rank), p=0,014). Pri

bolnikih z razširjeno obliko bolezni so imeli mlajši bolniki čas do napredovanja bolezni 35,2 tedna (8,2 meseca) in starejši bolniki 31,5 tedna (7,4 meseca). Razlika ni bila statistično značilna (KM (log rank), $p=0,379$).

Podatki o času do napredovanja bolezni so zbrani v preglednici XV.

Preglednica XV: Čas do napredovanja bolezni

	Izidi zdravljenja				statistični test značilnost
	< 70 let		≥ 70 let		
	(n=163)	%	(n=88)	%	
Čas do napredovanja bolezni (tedni)					
Povprečje	65,3		38,2		KM (log rank),
Razpon	9,9-363,1		5,9-241,9		p=0,015
• Omejena oblika					
Povprečje	102,0		48,8		KM (log rank),
Razpon	10,9-363,1		7,7-241,9		p=0,014
• Razširjena oblika					
Povprečje	35,2		31,5		KM(log rank),
Razpon	9,9-196,9		5,9-159,1		p=0,379

Z nadaljnjo statistično analizo smo preverili povezanost drugih dejavnikov s časom do napredovanja bolezni. Ugotovili smo povezanost razširjenosti bolezni (KM (log rank), $p<0,01$), števila metastaz (KM (log rank), $p<0,01$), Charlsonovega indeksa komorbidnosti (KM (log rank), $p<0,01$), sheme (KM (log rank), $p<0,01$), števila prejetih krogov kemoterapije (KM (log rank), $p<0,01$), nefrotoksičnosti (KM (log rank), $p=0,018$), radioterapije tumorja (KM (log rank), $p<0,01$) in odziva na zdravljenje (KM (log rank), $p<0,01$).

Preživetje

V času našega opazovanja je živel še 20 mlajših bolnikov (od tega 17 z omejeno obliko bolezni in trije z razširjeno obliko bolezni) in trije starejši bolniki (vsi so imeli omejeno obliko bolezni). Še živeči bolniki so na Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja označeni kot črtice na krivuljah in pomenijo cenzorirane bolnike.

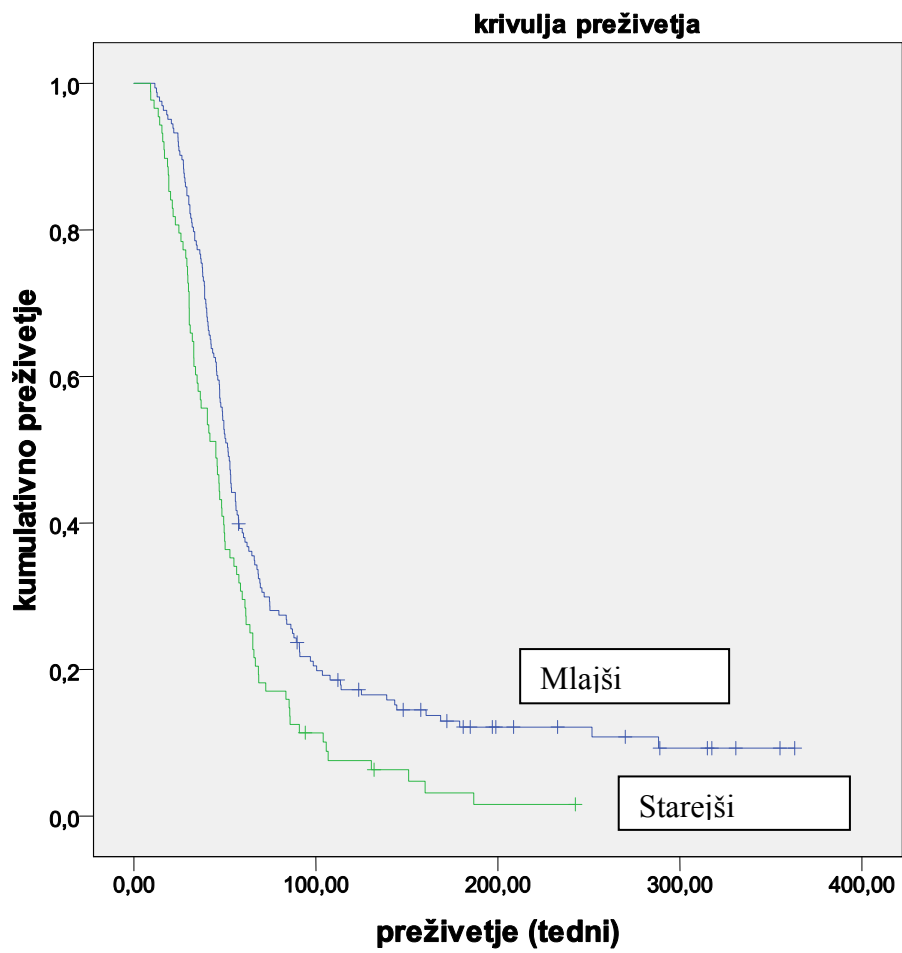
Srednje preživetje izračunano po Kaplan-Meierju je bilo pri mlajših bolnikih daljše (KM (log rank), $p < 0,01$), in sicer 90,5 tedna (21,1 meseca), v primerjavi s starejšimi bolniki, kjer je bilo srednje preživetje 54,2 tedna (12,6 meseca).

Pregled podatkov o preživetju je zbran v preglednici XVI.

Preglednica XVI: Preživetje

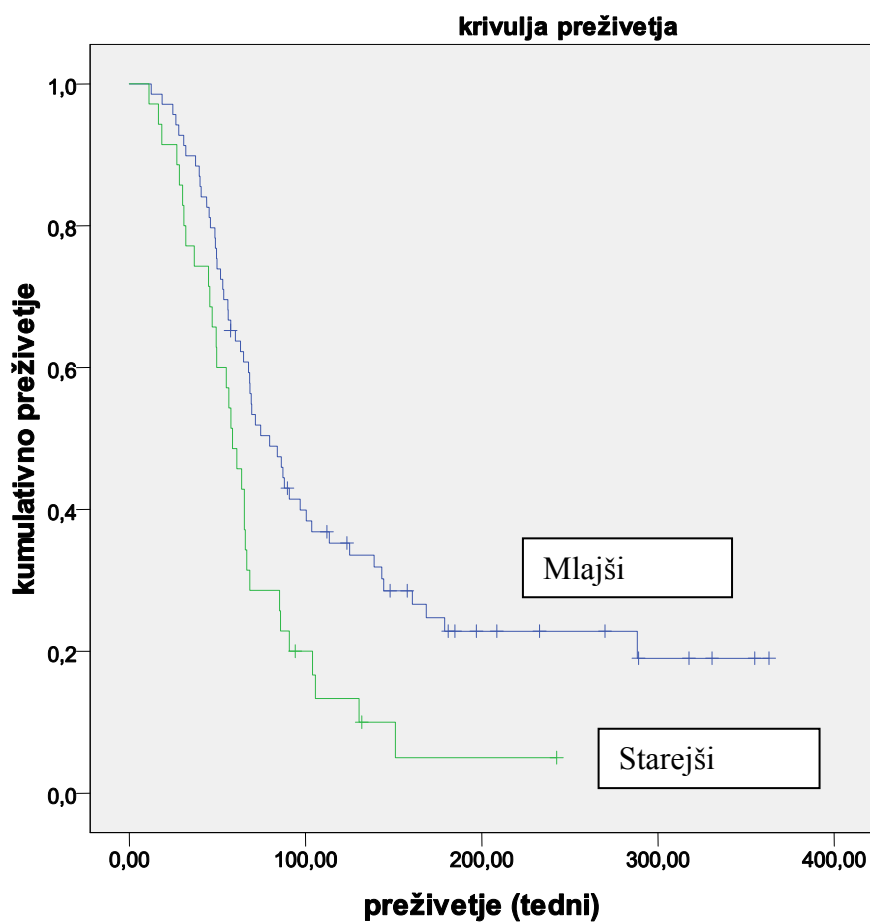
	Izidi zdravljenja				statistični test značilnost
	< 70 let (n=163)		≥ 70 let (n=88)		
Preživetje (tedni)					
Povprečje	90,5		54,2		KM (log rank),
Razpon	11,6-363,1		9,1-242,6		$p < 0,01$
• Omejena oblika					
Povprečje	137,5		71,4		KM (log rank),
Razpon	12,4-363,1		11,1-242,6		$p < 0,01$
• Razširjena oblika					
Povprečje	55,2		43,0		KM (log rank),
Razpon	11,6-315,1		9,1-186,7		$p = 0,072$

Preverili smo tudi povezanost drugih dejavnikov s preživetjem. Ugotovili smo povezanost razširjenosti bolezni (KM (log rank), $p < 0,01$), števila metastaz (KM (log rank), $p < 0,01$), sheme (KM (log rank), $p < 0,01$), števila prejetih krogov kemoterapije (KM (log rank), $p < 0,01$), nefrotoksičnosti (KM (log rank), $p < 0,01$), radioterapije tumorja (KM (log rank), $p < 0,01$) in odziva na zdravljenje (KM (log rank), $p < 0,01$).

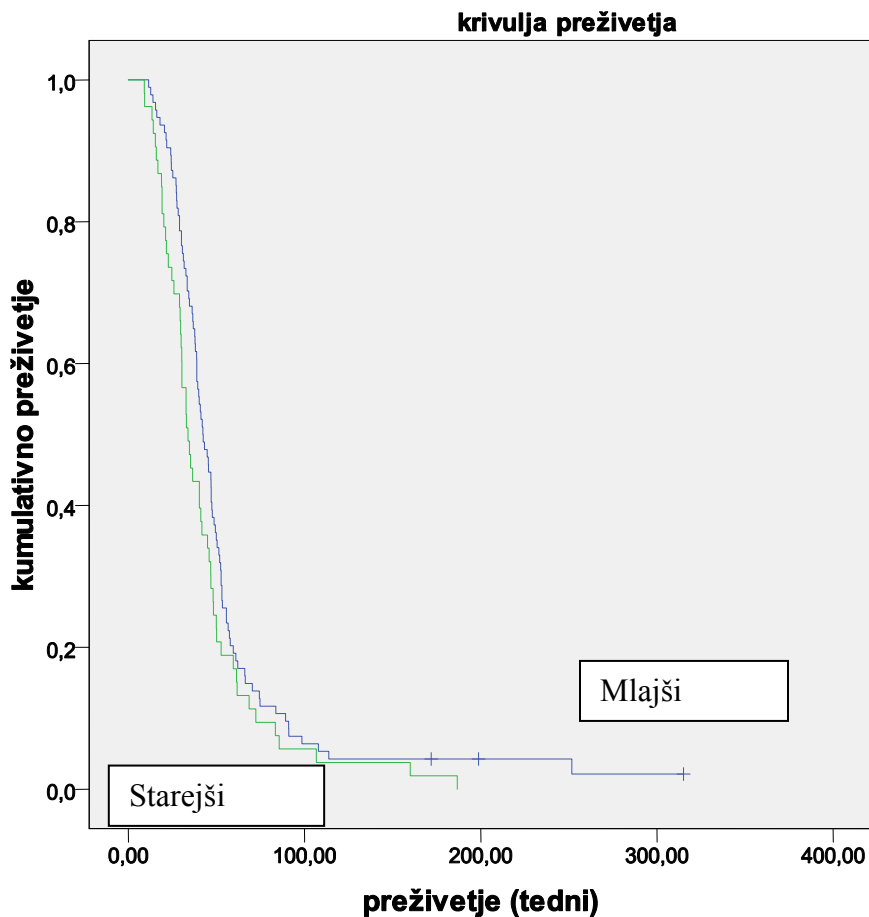


Graf 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja za mlajše in starejše bolnike

Preverili smo tudi srednje preživetje pri omejeni in razširjeni obliki bolezni. Srednje preživetje mlajših bolnikov z omejeno obliko bolezni je bilo 137,5 tednov (32,1 meseca), starejših bolnikov pa 71,4 tednov (16,7 meseca), kar je bilo statistično značilno (KM (log rank), $p < 0,01$). Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni pa razlik nismo ugotovili.



Graf 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja za mlajše in starejše bolnike z omejeno obliko bolezni



Graf 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja za mlajše in starejše bolnike z razširjeno obliko bolezni

4.7. ANALIZA PODSKUPINE BOLNIKOV, KI SO PREJELI SHEMO EP

Do sedaj smo ugotavljali vpliv starosti na izide zdravljenja in pojavljanje neželenih učinkov zdravljenja s kemoterapijo. Zanimalo nas je tudi, ali obstajajo razlike v obeh starostnih skupinah v odvisnosti od drugih spremenljivk, ki lahko vplivajo na izide zdravljenja. Ločeno smo analizirali bolnike z omejeno in razširjeno obliko bolezni, saj je znano, da so lahko med njimi velike razlike, še posebej pri načinu zdravljenja in kliničnih izidih. Iz literature vemo, da lahko na izide zdravljenja poleg starosti vplivajo še telesna zmogljivost bolnikov, razširjenost

bolezni, stopnja komorbidnosti, prejeta shema, količina prejetih citostatikov (število krogov kemoterapije), radioterapija, pojavnost neželenih učinkov,... Spremenljivke, ki smo jih vključili v multivariatno analizo, smo izbrali med tistimi, za katere so v literaturi poročali o vplivu na izide zdravljenja in so se med našima skupinama razlikovale (ni bila pa nujna statistična značilnost). Telesno zmogljivost bolnikov nismo vključili v analizo, saj so imeli vsi vključeni bolniki PS ≤ 2 . Tako smo ugotavljali le vpliv starosti, stopnje komorbidnosti, števila krogov kemoterapije, radioterapije tumorja, pojavnosti anemije in nefrotoksičnosti, na odziv na kemoterapijo, čas do napredovanja bolezni in preživetje. Pri tem je potrebno povedati, da smo določene spremenljivke rekodirali, in sicer:

- CCI (CCI=0/1/več ali enako 2)
- Število krogov kemoterapije (manj kot šest prejetih krogov/več ali enako šest prejetih krogov kemoterapije)
- Anemija in nefrotoksičnost (tekem zdravljenja se je pojavila/tekem zdravljenja se ni pojavila)
- Odziv na kemoterapijo (odziv (R=CR+PR) in ne-odziv (SD+PD)).

Rezultati univariatne in multivariatne analize odziva na zdravljenje so predstavljeni v spodnji preglednici (preglednica XVII).

Preglednica XVII : Univariatna in multivariatna analiza odziva na zdravljenje pri bolnikih, zdravljenih s shemo EP

Spremenljivka (kategorična)	ODZIV			
	OMEJENA OBLIKA BOLEZNI		RAZŠIRJENA OBLIKA BOLEZNI	
	Univariatna analiza	Logistična regresija	Univariatna analiza	Logistična regresija
Starost	X ² test,p=0,009	p=0,025	X ² test,p=1,000	p=0,916
CCI	X ² test,p=0,000	p=0,007	X ² test,p=0,727	p=0,710
Število krogov kemoterapije	X ² test,p=0,110	p=0,590	X ² test,p=1,000	p=0,994
Radioterapija tumorja	X ² test,p=1,000	p=0,274	X ² test,p=1,000	p=0,868

Legenda: CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti

Z univariatno analizo smo pri omejeni obliki bolezni ugotovili statistično značilen vpliv starosti ($p < 0,01$) in stopnje komorbidnosti ($p < 0,01$) na odziv na zdravljenje s kemoterapijo. Prav tako sta se starost ($p = 0,025$) in Charlsonov indeks komorbidnosti ($p < 0,01$) pokazala za statistično značilna pri multivariatni analizi. Opazili smo zanimiv rezultat pri analizi radioterapije tumorja, in sicer radioterapija tumorja nima nikakršnega vpliva na odziv (X^2 test, $p = 1,000$) pri univariatni analizi, ko pa upoštevamo še vse ostale dejavnike z logistično regresijo se vpliv približuje statistični značilnosti ($p = 0,274$).

V skupini bolnikov z razširjeno obliko bolezni nismo ugotovili statistično značilnega vpliva nobenega dejavnika na odziv na zdravljenje.

V preglednici XVIII so zbrani podatki o univariatni in multivariatni analizi časa do napredovanja bolezni.

Preglednica XVIII: Univariatna in multivariatna analiza časa do napredovanja bolezni pri bolnikih, zdravljenih s shemo EP

Spremenljivka (kategorična)	ČAS DO NAPREDOVANJA BOLEZNI			
	OMEJENA OBLIKA BOLEZNI		RAZŠIRJENA OBLIKA BOLEZNI	
	Univariatna analiza	Coxova regresija	Univariatna analiza	Coxova regresija
Starost	KM (log rank), $p = 0,014$	$p = 0,523$	KM (log rank), $p = 0,513$	$p = 0,794$
CCI	KM (log rank), $p = 0,002$	$p = 0,008$	KM (log rank), $p = 0,838$	$p = 0,841$
Število krogov kemoterapije	KM (log rank), $p = 0,001$	$p = 0,001$	KM (log rank), $p = 0,246$	$p = 0,798$
Radioterapija tumorja	KM (log rank), $p = 0,000$	$p = 0,000$	KM (log rank), $p = 0,019$	$p = 0,034$
Pojavnost anemije	KM (log rank), $p = 0,210$	$p = 0,265$	KM (log rank), $p = 0,331$	$p = 0,502$
Pojavnost nefrotoksičnosti	KM (log rank), $p = 0,463$	$p = 0,035$	KM (log rank), $p = 0,919$	$p = 0,782$

Legenda: CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti; KM pomeni Kaplan-Meierjeva analiza

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili statistično značilen vpliv starosti ($p=0,014$), Charlsonovega indeksa komorbidnosti ($p<0,01$), števila krogov kemoterapije ($p<0,01$) in radioterapije tumorja ($p<0,01$) na čas do napredovanja bolezni. Z multivariatno analizo smo nato potrdili vpliv Charlsonovega indeksa komorbidnosti ($p<0,01$), števila prejetih krogov kemoterapije ($p<0,01$) in radioterapije tumorja ($p<0,01$), ugotovili pa smo tudi vpliv pojava nefrotoksičnosti tekom zdravljenja ($p=0,035$).

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili vpliv radioterapije tumorja ($p=0,019$) na čas do napredovanja bolezni, kar je ohranilo statistično značilnost tudi pri multivariatni analizi ($p=0,034$).

V preglednici XIX so zbrani podatki o univariatni in multivariatni analizi preživetja.

Preglednica XIX: Univariatna in multivariatna analiza preživetja pri bolnikih, zdravljenih s shemo EP

PREŽIVETJE				
Spremenljivka (kategorična)	OMEJENA OBLIKA BOLEZNI		RAZŠIRJENA OBLIKA BOLEZNI	
	Univariatna analiza	Coxova regresija	Univariatna analiza	Coxova regresija
Starost	KM (log rank), $p=0,004$	$p=0,595$	KM (log rank), $p=0,093$	$p=0,266$
CCI	KM (log rank), $p=0,004$	$p=0,016$	KM (log rank), $p=0,194$	$p=0,093$
Število krogov kemoterapije	KM (log rank), $p=0,012$	$p=0,134$	KM (log rank), $p=0,141$	$p=0,909$
Radioterapija tumorja	KM (log rank), $p=0,001$	$p=0,014$	KM (log rank), $p=0,223$	$p=0,171$
Pojavnost anemije	KM (log rank), $p=0,170$	$p=0,382$	KM (log rank), $p=0,027$	$p=0,055$
Pojavnost nefrotoksičnosti	KM (log rank), $p=0,117$	$p=0,007$	KM (log rank), $p=0,703$	$p=0,179$

Legenda: CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti; KM pomeni Kaplan-Meierjeva analiza

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili statistično značilen vpliv starosti ($p < 0,01$), Charlsonovega indeksa komorbidnosti ($p < 0,01$), števila krogov kemoterapije ($p = 0,012$) in radioterapije tumorja ($p < 0,01$). Z multivariatno analizo smo potrdili le vpliv Charlsonovega indeksa komorbidnosti ($p = 0,016$) in radioterapije tumorja ($p = 0,014$), ugotovili pa smo tudi vpliv pojava nefrotoksičnosti tekom zdravljenja ($p < 0,01$).

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili vpliv pojava anemije tekom zdravljenja ($p = 0,027$), vendar vpliva na preživetje z multivariatno analizo nismo potrdili ($p = 0,055$).

5. RAZPRAVA

5.1. PROBLEMI IN OMEJITVE RAZISKAVE

Raziskavo smo načrtovali kot retrospektivno študijo. Pri tem je pomembno poudariti, da je bil naš edini vir podatkov zdravstvena dokumentacija. Posamezni podatki pogostokrat niso bili dosledno zabeleženi (npr. telesna zmogljivost, neželeni učinki zdravljenja, spremljajoče bolezni, itd.). Z zbiranjem podatkov nismo imeli vpliva na kvaliteto podatkov, niti nismo mogli preveriti njihove pravilnosti (npr. pravilnost zapisanega odgovora na kemoterapijo). Zaradi nizkega števila bolnikov, ki so se zdravili s shemo CEV, nismo mogli preučiti vpliva starosti v odvisnosti od ostalih spremenljivk na učinkovitost in toksičnost zdravljenja pri tej podskupini bolnikov.

Eden izmed ostalih problemov raziskave je tudi neenakost uporabljenih diagnostičnih metod v opazovalnem času. V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili diagnosticirani od leta 2002 do leta 2007. V tem časovnem obdobju so se v klinično prakso vpeljale nove, bolj specifične in bolj občutljive diagnostične metode, zaradi česar lahko pričakujemo, da je bila pri bolnikih, ki so bili diagnosticirani na začetku tega obdobja, razširjenost bolezni manj točno ocenjena. Tako so lahko bolniki, ki so sicer imeli razširjeno obliko pljučnega raka, dobili diagnozo omejene oblike.

5.2. SPLOŠNI DEMOGRAFSKI PODATKI IN PODATKI O KLINIČNEM STANJU BOLNIKOV

Vključeni bolniki so v svojih demografskih podatkih podobni splošni populaciji bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki, vključeni v raziskavo so bili starejši, več kot tretjina (35%) teh bolnikov je bila starejša od 70 let. Ker je znano, da zaradi počasnega razvoja

incidenca drobnoceličnega pljučnega raka narašča s starostjo (5,7), je bil ta rezultat pričakovan.

V naši raziskavi je bil večji delež (67,7%) moških bolnikov. Po podatkih registra za Slovenijo za leto 2005 je bilo 824 (80,0%) na novo odkritih primerov raka na sapnicah in pljučih pri moških in 208 (20,0%) pri ženskah (2). Trenutno narašča incidenca pljučnega raka pri ženskah, pri moških pa se je ustalila (5).

Z izjemo dveh bolnikov, so bili vsi kadilci ali bivši kadilci. Ob času diagnoze je bila več kot polovica bolnikov aktivnih kadilcev. Ta podatek ne preseneča, saj je kajenje najpomembnejši sprožilni dejavnik za nastanek pljučnega raka (1). Pri kadilskem statusu smo opazili razlike med obema starostnima skupinama, in sicer je bilo več aktivnih kadilcev med mlajšimi bolniki, kot med starejšimi bolniki, kar kaže na to, da se bolniki kasneje v življenju odločijo za opustitev kajenja. Po podatkih registra raka za Slovenijo se večja odstotek bivših kadilcev po 45 letu starosti (2).

Večina bolnikov (58,6%), vključenih v raziskavo, je imela razširjeno obliko bolezni. Po podatkih iz literature je takih bolnikov približno 60% in le 40% bolnikov ima ob odkritju omejeno obliko bolezni (10), kar sovпада z našimi rezultati. Možna razlaga zato, je v tem, da drobnocelični pljučni rak v zgodnjih stadijih ne povzroča težav, ob pojavu prvih simptomov pa ima večina bolnikov že napredovalo bolezen (5). Največ bolnikov je imelo oddaljene zasevke v jetra, ki veljajo za najpogostejše mesto zasevanja pljučnega raka (3). Večina bolnikov z razširjeno obliko bolezni je imela ob diagnozi z zasevki zajet vsaj en ali dva organa.

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so imeli v večini dobro telesno zmogljivost (le štirje bolniki so imeli PS enak 3). To je pričakovano, saj so vsi prejeli sistemsko zdravljenje s kemoterapijo, za katero je pogoj dobra telesna zmogljivost. Opazili smo razlike med skupinama, a razlike niso bile statistično značilne (več starejših bolnikov je imelo $PS \geq 2$). V splošni populaciji bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom se pričakuje, da imajo starejši bolniki slabšo telesno zmogljivost, vendar ti pogosto ne izpolnjujejo pogojev za zdravljenje s kemoterapijo in zato v našo raziskavo niso zajeti.

Vključeni bolniki so imeli vsaj eno spremljajočo bolezen, kar je pričakovano, glede na to, da gre za starejšo populacijo bolnikov. Pričakovano je bilo tudi dejstvo, da se starostni skupini razlikujeta po stopnji komorbidnosti, in sicer imajo starejši bolniki višji indeks komorbidnosti

kot mlajši. Starost s seboj prinaša tudi več spremljajočih bolezni (23). Po podatkih iz literature je prevalenca spremljajočih bolezni dvakrat večja pri starejših bolnikih kot pri splošni populaciji (32).

Vključeni bolniki niso imeli okvarjene ledvične funkcije. Kljub temu pa je ta bila slabša pri starejših bolnikih. Ta skupina je imela statistično značilno nižjo glumerulno filtracijo, kar je pričakovano, saj s starostjo peša tudi ledvična funkcija (23,24).

5.3. PODATKI O ZDRAVLJENJU

Večina bolnikov je prejela shemo EP, saj je to prva izbira pri zdravljenju tako omejene kakor tudi razširjene oblike drobnoceličnega pljučnega raka. Kljub temu so starejši bolniki, v primerjavi z mlajšimi, bili značilno bolj pogosto zdravljeni s shemo CEV. Tak rezultat smo pričakovali, saj telesna zmogljivost upada s starostjo, čeprav se naši skupini nista razlikovali iz že prej omenjenih razlogov, in to velja tudi za ledvično funkcijo, ki je bila značilno slabša pri starejših bolnikih. Prav slabša telesna zmogljivost, slabša ledvična funkcija ali izčrpavanje zdravljenja po shemi EP, so razlogi, da se odločimo za shemo CEV(12,14).

Večina bolnikov je prejela šest krogov kemoterapije, saj se obe shemi (EP in CEV) po smernicah za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka dajeta do šest krogov (14). Ko primerjamo obe skupini bolnikov, ugotovimo, da so v povprečju mlajši bolniki dobili več krogov kemoterapije kot starejši. Razlog za to je najbrž dejstvo, da si starejši bolniki težje opomorejo od neželenih učinkov kemoterapije (7), zato s kemoterapijo tudi prej zaključijo. Po podatkih iz literature je starost dejavnik, ki vpliva na prenašanje kemoterapije.

Bolniki so v času zdravljenja s kemoterapijo v večini dobili polni odmerek citostatikov. Intenziteta zdravljenja, izražena kot RDI, se ni razlikovala med obema starostnima skupinama. Pri tolmačenju teh rezultatov moramo upoštevati način izračuna RDI, ki zajame delež odmerka glede na referenčno shemo, ki ga bolnik prejme v časovnem obdobju zdravljenja in, torej upošteva prilagoditve odmerkov in podaljšanje časovnega intervala med posameznimi krogi, ne upošteva pa celotnega števila prejetih krogov. Tako ima lahko bolnik, ki je prejel le tri kroge kemoterapije, enak RDI kot bolnik, ki je prejel devet krogov kemoterapije. Poleg

tega so bili mlajši bolniki večkrat zdravljeni z radioterapijo, ki lahko zaradi sinergistične toksičnosti zahteva znižanje odmerkov citostatikov in posledično znižanje RDI.

V rezultatih opazimo, da so mlajši bolniki v povprečju prejeli večje celokupne odmerke cisplatina in etopozida (citostatika, ki sestavljata shemo EP), medtem ko so starejši bolniki prejeli večje celokupne odmerke ciklofosfamida, vinkristina in epirubicina (citostatiki, ki sestavljajo shemo CEV). Razlike niso bile statistično značilne. Možna razlaga zato, je v tem, da so mlajši bolniki v povprečju prejeli več krogov kemoterapije, in sicer sheme EP, starejši bolniki pa so večkrat prejeli shemo CEV. Poleg tega so mlajši bolniki večkrat prešli iz sheme EP na shemo CEV, kot starejši bolniki.

Radioterapijo tumorja je prejela več kot polovica vseh naših bolnikov. Radioterapijo tumorja uporabljamo pri omejeni obliki med krogi kemoterapije in kot simptomatsko zdravljenje pri razširjeni obliki drobnoceličnega pljučnega raka (1,5,6,7), zato je bilo obsevanje pri omejeni obliki bolezni bolj pogosto. Iz naših rezultatov je razvidno, da se pojavljajo razlike med mlajšimi in starejšimi bolniki z omejeno obliko bolezni v prejemanju radioterapije tumorja, in sicer so mlajši bolniki v večjem številu prejeli radioterapijo tumorja kot starejši. Znano je namreč, da je starost povezana z višjim tveganjem za zaplete po radioterapiji (31), zato se pri starejših bolnikih manjkrat odločijo zanj. Ugotovili smo tudi, da so bolniki, ki so prejeli shemo EP, statistično značilno večkrat prejeli radioterapijo tumorja. Razlog za tak rezultat je dejstvo, da bolniki, ki so v dobri telesni zmogljivosti prednostno prejmejo shemo EP in radioterapijo tumorja, če pa so v slabši telesni zmogljivosti prejmejo shemo CEV brez radioterapije. Tako lahko iz izbrane sheme sklepamo na stanje bolnika in primernost za radioterapijo. Radioterapijo glave je prejela slaba četrtina (24,3%) vseh bolnikov, vključenih v raziskavo. Pri prejemanju radioterapije glave nismo ugotovili razlik med starostnima skupinama, čeprav smo opazili, da jo je prejelo več mlajših bolnikov. Preventivno radioterapijo glave pri omejeni obliki bolezni so bolj pogosto prejeli mlajši bolniki. Bolniki z omejeno obliko bolezni po končanem zdravljenju s kemoterapijo prejmejo preventivno obsevanje glave, če pri njih ne najdemo znakov bolezni. Sklepamo lahko, da je bilo med mlajšimi bolniki z omejeno obliko bolezni več takih, pri katerih po zaključku zdravljenja niso našli znakov bolezni in so bili zato primerni za preventivno obsevanje glave.

Pri analizi potencialnih interakcij med zdravili za zdravljenje spremljajočih bolezni in citostatiki smo dobili nepričakovane rezultate. Več potencialnih interakcij smo ugotovili pri

mlajših bolnikov, kar je v nasprotju s pričakovanji, lahko pa jih razložimo z bolj pogosto uporabo furosemida pri mlajših bolnikih. Starejši bolniki so večkrat prejeli shemo CEV, s katero furosemid ne vstopa v potencialne interakcije oz. je bil zaradi sočasne nefrotoksičnosti s cisplatinom kontraindiciran ob že slabši ledvični funkciji starejših. Čeprav se pri starejših bolnikih pričakuje zdravljenje z več zdravili in večje možnosti za potencialne interakcije s citostatiki, se ta razlika lahko ni izrazila, ker so vsi bolniki vključeni v našo raziskavo pretežno višje starosti. Zaradi tega smo pričakovali več potencialnih interakcij z zdravili kronične terapije, zabeležili pa smo majhno število (le 42) le teh.

5.4. PODATKI O NEŽELENIH UČINKIH

Najpogostejši neželeni učinek pri naših bolnikih je bila nevtropenija, in sicer se je tekom zdravljenja pojavila pri večini bolnikov (74,5%), od tega se je nevtropenija stopnje 4 pojavila pri 17,5% vseh bolnikov. Značilnih razlik med mlajšimi in starejšimi bolniki nismo ugotovili. Študija iz leta 2006, ki je obravnavala bolnike z razširjeno obliko bolezni, zdravljene s shemo EP, je ugotovila, da se najhujša stopnja nevtropenije pojavlja v 38,0%. Razlik v pojavljanju nevtropenije med starostnima skupinama ni ugotovila (39). Druga študija iz leta 1996, ki je obravnavala bolnike z omejeno obliko bolezni in so bili zdravljeni s shemama EP in CEV, pa je ugotovila pojavljanje najhujše stopnje nevtropenije pri kar 60,2% vseh bolnikov (28). Pri nas so ti deleži nižji, vendar izsledkov teh dveh študij z našimi rezultati, ne moremo neposredno primerjati, saj sta bila izbor bolnikov za vključitev v študijo in njihovo zdravljenje različna.

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 10,4% vseh bolnikov, in sicer pri 9,2% mlajših bolnikov in 12,5% starejših bolnikov. Razlika ni bila statistično značilna, kar je v skladu z drugimi objavljenimi študijami. Študija, ki je vključevala 338 bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih z EP shemo in kombinacijo epirubicina in cisplatina, objavljena 2009, je ugotovila statistično značilno razliko med obema starostnima skupinama, in sicer se je febrilna nevtropenija pojavila pri 4,6% mlajših in 8,8% starejših bolnikov (24). Rezultatov te študije z našimi rezultati ne moremo neposredno primerjati, saj je bilo zdravljenje bolnikov različno, tako je lahko sočasno zdravljenje z radioterapijo pri naših bolnikih, uporaba drugih

shem ali višja starost naših bolnikov prispevala k večji pogostnosti febrilnih nevtropenij, čeprav te razlike niso bile tako velike.

Anemija se ni pojavila pri 40,5% mlajših in 21,6% starejših bolnikov. Razlika je bila statistično značilna, kar je v nasprotju z večino objavljenih študij, saj niso ugotovile razlik med starostnima skupinama. Možnih razlogov za pogostejše pojavljanje anemije pri starejših je več. Starejši bolniki slabše prenašajo kemoterapijo, imajo slabšo ledvično funkcijo, kar pomeni tudi manjšo sposobnost tvorbe eritropoetina in zato manjšo tvorbo eritrocitov. Možno je tudi, da je med starejšimi bolniki več takih, ki so imeli že pred začetkom kemoterapije anemijo, in zato anemija, ki smo jo ugotovili tekom zdravljenja ni posledica zdravljenja s citostatiki. Da bi ta dejavnik izključili, bi morali preveriti koncentracijo eritrocitov pri obeh skupinah že pred začetkom zdravljenja. Najhujša stopnja anemije (stopnja 3-4) pa se je pojavila pri 7,3% mlajših in 5,7% starejših bolnikov, torej pri 6,8% vseh bolnikov. Študija, ki je vključevala 120 bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s shemo EP je ugotovila pojavljanje anemije stopnje 3-4 pri 2,0% vseh bolnikov (29). V naši raziskavi se je najhujša stopnja anemije tekom zdravljenja pojavljala pogosteje kot pri objavljeni študiji.

Možna razlaga za tak rezultat, je v tem, da je bila večina naših bolnikov zdravljena z radioterapijo, ki lahko zaradi sinergistične toksičnosti poveča pojavljanje anemije.

Nefrotoksičnost se tekom zdravljenja ni pojavila pri 36,3% bolnikov, in sicer pri 41,7% mlajših bolnikov in pri 26,1% starejših bolnikov. Pogosteje se je pojavljala pri starejših bolnikih, kljub temu da so starejši bolniki večkrat prejeli shemo CEV, ki je manj nefrotoksična. Rezultat smo vseeno pričakovali, saj smo pri starejših bolnikih pred začetkom zdravljenja ugotovili slabšo ledvično funkcijo. Razlika je bila statistično značilna, kar je v nasprotju z drugimi objavljenimi študijami (24,28).

Teoretično imajo starejši bolniki slabšo toleranco na kemoterapijo, zaradi slabšega delovanja organov, ki je povezano s staranjem, in večjega števila spremljajočih bolezni. Kljub temu so rezultati drugih študij v nasprotju s to teorijo, saj številne študije niso ugotovile razlik v pojavljanju neželenih učinkov med starejšimi in mlajšimi bolniki (24,28,30), v naši študiji pa smo ugotovili razliko le v pojavljanju anemije in nefrotoksičnosti.

Ko smo primerjali število dni v bolnišnici zaradi toksičnosti smo opazili, da starejši bolniki preživijo dalj časa v bolnišnici kot mlajši bolniki, vendar nismo ugotovili statistično značilnih

razlik. Študija, ki je vključevala 241 bolnikov, prav tako ni ugotovila povečanja števila bolnišničnih dni ob večji toksičnosti kemoterapije (29).

Primerjali smo tudi izgubo telesne mase tekom zdravljenja in nismo ugotovili značilnih razlik, čeprav smo opazili, da starejši bolniki tekom zdravljenja v večjem deležu izgubijo telesno maso. Po nekaterih raziskavah (25) je izguba telesne mase neodvisni prognostični dejavnik pri drobnoceličnem pljučnem raku.

5.5. ZDRAVLJENJE NEŽELENIH UČINKOV

Spremljali smo zdravljenje najresnejših neželenih učinkov. Razlik med skupinama v zdravljenju neželenih učinkov nismo ugotovili, niti pri zdravljenju, pri starejših bolnikih bolj pogostih anemij.

Število hospitalizacij, ki je zahtevalo zdravljenje z G-CSF in z antibiotiki, je med skupinama podobno. Tako zdravljenje z G-CSF, kot zdravljenje z antibiotiki, se uporabljata za zdravljenje najhujših stopenj nevtropenije. Zato razlik med starostnima skupinama nismo pričakovali, saj smo ugotovili podobno pojavljanje nevtropenije tekom zdravljenja pri obeh starostnih skupinah.

Pri zdravljenju anemije prav tako ni bilo razlik med skupinama; nismo ugotovili razlik pri številu hospitalizacij, ki so zahtevale zdravljenje s transfuzijo, niti pri zdravljenju z eritropoetini. Glede na to, da smo ugotovili večjo pojavnost anemij pri starejših bolnikih, smo pričakovali tudi razlike pri njenem zdravljenju. Možen razlog, da razlik nismo ugotovili je v tem, da se neželene učinke zdravi individualno. Kakšno zdravljenje bo bolnik prejel ni odvisno le od stopnje neželenega učinka, ampak tudi od splošne telesne zmogljivosti bolnika, spremljajočih bolezni in drugih dejavnikov.

5.6.

TOKSIČNOST ZDRAVLJENJA

Število prestavljenih krogov kemoterapije

Po številu prestavljenih krogov kemoterapije so si bili bolniki obeh skupin podobni, kljub temu smo opazili trend, da so starejši bolniki bolj pogosto imeli prestavljen krog kemoterapije. Razlog za tak rezultat je lahko v večji pojavnosti anemij in nefrotoksičnosti pri starejših bolnikih. Slabi laboratorijski izvidi, ki kažejo na anemijo ali nefrotoksičnost, so pogosto vzrok za to, da se krog kemoterapije prestavi do izboljšanja stanja bolnika.

Z nadaljnjo statistično analizo smo ugotovili vpliv RDI shem, in sicer smo dobili nelogičen rezultat, in sicer večji RDI sheme je bolnik dobil, manj je imel prestavljenih krogov kemoterapije. Pričakovali smo ravno obratno, saj večji so odmerki, večja je toksičnost in zaradi nje hujši neželeni učinki, ki vodijo v prestavljanje krogov kemoterapije. Zaradi vpliva številnih dejavnikov na ta izid je možnih več razlogov, bolj verjetne pa bi lahko ugotovili le z multivariatno analizo.

Število hospitalizacij zaradi toksičnosti

Pri spremljanju števila hospitalizacij zaradi toksičnosti smo opazili trend, da so starejši bolniki bolj pogosto hospitalizirani tekom zdravljenja, predvsem smo to opazili pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. V nobenem primeru pa nismo ugotovili statistično značilnih razlik med starostnima skupinama. Glede na večjo pojavnost anemije in nefrotoksičnosti pri starejših bolnikih smo tak rezultat tudi pričakovali.

Z analizo variance smo ugotovili vpliv spremljajočih bolezni na število hospitalizacij.

Spremljajoče bolezni neugodno vplivajo na prenašanje kemoterapije. Bolniki s spremljajočimi boleznimi zato tekom zdravljenja doživijo več neželenih učinkov in so zaradi njih tudi večkrat hospitalizirani.

S korelacijsko analizo smo ugotovili vpliv števila krogov kemoterapije in RDI prejete sheme, in sicer v obeh primerih negativno korelacijo. To pomeni, da število hospitalizacij zaradi toksičnosti pada, medtem ko število prejetih krogov kemoterapije in RDI prejete sheme

narašča. Pričakovali pa bi ravno nasprotno; če bolnik prejme večje število krogov kemoterapije ali večje RDI prejete sheme, posledično prejme večje celokupne odmerke citostatikov, večji celokupni odmerki citostatikov pa so odgovorni tudi za večjo toksičnost kemoterapije. Zato bi pričakovali pozitivno korelacijo. Možna razlaga za drugačen rezultat je, da so bili bolniki, z neželenimi učinki višje stopnje, zaradi zdravljenja teh neželenih učinkov (kot so zdravljenje anemije s transfuzijo ter febrilne nevtropenije z intravenskimi antibiotiki) večkrat hospitalizirani. Pojav neželenih učinkov je lahko vodil do prestavljanja krogov kemoterapije in posledično nižjih RDI prejete sheme ter do odločitve o prekinitvi zdravljenja in s tem do nižjega števila prejetih krogov kemoterapije.

5.7. IZIDI ZDRAVLJENJA (UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA)

Odziv na zdravljenje

Po zaključku zdravljenja smo pri večini bolnikov ugotovili odziv na kemoterapijo. Odgovor na kemoterapijo je imelo 48,6% vseh bolnikov, stabilno bolezen 42,6% bolnikov in le pri 8,0% vseh bolnikov je bilo ocenjeno, da gre za napreduvalno bolezen. Pri tem je treba poudariti, da smo tudi delni odgovor ocenili kot odziv. Po podatkih iz literature je odziv na kemoterapijo pri drobnoceličnem pljučnem raku od 70 do 90% pri omejeni obliki in od 60 do 70% pri razširjeni obliki. Takšne rezultate lahko pričakujemo po zdravljenju s shemo EP in zdravljenju z radioterapijo tumorja (7). Tako velik odziv je posledica dejstva, da je drobnocelični pljučni rak zelo občutljiv na kemoterapijo in radioterapijo. V naši raziskavi ugotovljen odziv na kemoterapijo, je v primerjavi s podatki iz literature slabši. Možen razlog za tak rezultat je način zdravljenja, saj niso vsi bolniki, vključeni v našo raziskavo prejeli sheme EP in zdravljenja z radioterapijo tumorja, ravno tako je naša raziskava potekala v realnem kliničnem okolju, imela manj stroge kriterije pri vključevanju bolnikov in dopuščala večjo fleksibilnost v njihovem zdravljenju. Statistično značilnih razlik med obema starostnima skupinama nismo ugotovili, čeprav smo opazili trend boljšega odziva pri mlajših bolnikih. Razlogov za tak rezultat je več; mlajši bolniki so v primerjavi s starejšimi večkrat prejeli radioterapijo tumorja, prejeli so več krogov kemoterapije ter večkrat so prejeli shemo EP, ki po podatkih iz literature

pri omejeni obliki bolezni daje boljši odziv kot shema CEV (7). Ta trend smo opazili le pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. Zavedati se je potrebno, da na tak rezultat vplivajo še drugi dejavniki. Številne študije si niso edine, ali starost vpliva na odziv na kemoterapijo ali ne. Nekatere študije ugotavljajo vpliv starosti na odziv (35), kar avtorji pripisujejo predvsem suboptimalnem zdravljenju starejših bolnikov. Druge študije pa so ugotovile, da starost ne vpliva na odziv, kljub temu, da pri starejših bolnikih pogosteje pride do zmanjšanja ali izpustitve odmerka in pogosteje prejmejo suboptimalno zdravljenje zaradi večje toksičnosti kemoterapije (23). To smo ugotovili tudi v naši študiji; kljub temu, da so bili starejši bolniki bolj pogosto zdravljeni manj agresivno kot mlajši bolniki, niso imeli slabšega odziva na zdravljenje.

V naši raziskavi statistično značilne povezave med starostjo in odzivom na kemoterapijo nismo dokazali, pač pa se je odziv statistično značilno razlikoval med spoloma. Kar 61,0% žensk je imelo po zaključku zdravljenja odziv na kemoterapijo, medtem ko je bilo takšnih moških le 43,2%. V literaturi smo zasledili, da imajo bolnice boljši odziv na zdravljenje. V študiji objavljeni leta 1991 s 766 bolniki so ugotovili, da to velja le za bolnice, ki so mlajše od 60 let (33), v študiji iz leta 1986 s 778 bolniki pa, da to velja le za omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka (34).

Ugotovili smo vpliv sheme kemoterapije na odziv, in sicer smo ugotovili boljši odziv pri bolnikih, ki so prejeli shemo EP. Po podatkih iz literature razlik v odzivu na kemoterapijo pri zdravljenju drobnoceličnega pljučnega raka med shemama EP in CEV niso ugotovili, so pa ugotovili razlike pri zdravljenju omejene oblike bolezni, in sicer shema EP daje boljši odziv, kot shema CEV (10,27). V randomizirani študiji, ki je primerjala učinkovitost sheme EP in CEV, so ugotovili 78% odziv na shemo EP in 55% odziv na shemo CEV (42). Možna razlaga za razlike v naši raziskavi je v tem, da je večina bolnikov z omejeno obliko bolezni prejela shemo EP (več kot 80%), ki pri tej obliki bolezni daje boljše rezultate.

Celokupni odmerek cisplatina in ciklofosfamida sta prav tako značilno vplivala na odziv na kemoterapijo. Rezultat je pričakovan, saj večji celokupni odmerki citostatikov dajejo boljše možnosti za dober odziv. V literaturi sicer nismo nikjer zasledili, da bi celokupni odmerki citostatikov vplivali na odziv na kemoterapijo.

Ugotovili smo tudi vpliv števila prejetih krogov kemoterapije na odziv na kemoterapijo.

Bolniki, ki so prejeli šest krogov kemoterapije so imeli v primerjavi z bolniki, ki so prejeli

manj ali več krogov kemoterapije, najboljši odziv na kemoterapijo. Prejetih šest krogov kemoterapije je optimalno zdravljenje in številne študije so pokazale, da vzdrževalna terapija ne izboljša odziva na kemoterapijo (7) in to se je izkazalo tudi v naši raziskavi.

Glede na podatke objavljene v literaturi in na naše rezultate analize povezanosti drugih dejavnikov, neodvisno od starosti, na odgovor na kemoterapijo, lahko zaključimo, da je naše rezultate potrebno vrednotiti v luči teh spoznanj.

Čas do napredovanja bolezni

Mlajši bolniki imajo daljši čas do napredovanja bolezni (dobrih 15 mesecev) kot starejši bolniki (slabih 9 mesecev). Razlika je bila statistično značilna. Torej je čas do napredovanja bolezni pri naši skupini bolnikov odvisen od starosti. Razlike med mlajšimi in starejšimi bolniki je ugotovila tudi študija objavljena leta 2008 (24). Daljši čas do napredovanja bolezni so imeli mlajši bolniki, in sicer 8,4 meseca, medtem ko so imeli starejši bolniki čas do napredovanja bolezni 7,5 meseca. Rezultatov te študije z našimi rezultati ne moremo neposredno primerjati, saj je bilo zdravljenje bolnikov različno, tako je lahko sočasno zdravljenje z radioterapijo pri naših bolnikih in uporaba drugih shem prispevala k daljšem času do napredovanja bolezni. Statistično značilno razliko smo ugotovili v skupini bolnikov z omejeno obliko bolezni, in sicer so imeli mlajši bolniki daljši čas do napredovanja bolezni (slabih 24 mesecev) kot starejši bolniki (dobrih 11 mesecev). Možna razlaga zato, je v tem, da mlajši bolniki bolj pogosto prejemajo shemo EP in radioterapijo tumorja, prejmejo več krogov kemoterapije, torej prejmejo optimalno zdravljenje, ki ga tudi boljše prenašajo (manj neželenih učinkov), zaradi tega imajo daljši čas do napredovanja bolezni.

S statistično analizo smo ovrednotili tudi druge dejavnike, ki bi lahko vplivali na čas do napredovanja bolezni neodvisno od starosti. Ugotovili smo, da na čas do napredovanja bolezni vpliva razširjenost bolezni, in sicer imajo bolniki z omejeno obliko bolezni bistveno daljši čas do napredovanja bolezni (20 mesecev) od bolnikov z razširjeno obliko bolezni (slabih 8 mesecev). Ta ugotovitev je v skladu s podatki iz literature, po kateri je razširjenost bolezni eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov (23).

Vpliv na čas do napredovanja bolezní ima tudi število metastaz. Daleč najdaljši čas do napredovanja bolezní imajo bolniki, ki nimajo nobenega organa zajetega z zasevki, torej bolniki z omejeno obliko bolezní, ki nimajo zaseženih mediastinalnih bezgavk.

Iz literature vemo, da je eden pomembnejših prognostičnih dejavnikov telesna zmogljivost bolnika (23,25). Mi povezave med telesno zmogljivostjo bolnika in časom do napredovanja bolezní nismo ugotovili. To je lahko posledica enotnosti ocene telesne zmogljivosti znotraj skupine, deloma pa tudi omejitve retrospektivne študije pri pridobivanju teh podatkov.

Ugotovili smo tudi vpliv spremljajočih bolezní. Bolniki, ki smo imeli po Charlsonovem indeksu komorbidnosti, stopnjo komorbidnosti enako 0 ali 1, so imeli najdaljši čas do napredovanja bolezní, medtem ko so imeli bolniki s stopnjo komorbidnosti 2, 3 ali več bistveno krajši čas do napredovanja bolezní. Torej lahko zaključimo, da je vpliv spremljajočih bolezní prav tako pomemben, kot starost sama, za čas do napredovanja bolezní.

Pri primerjavi časa do napredovanja bolezní ob prejetju različnih shem kemoterapije smo ugotovili naslednje: bolniki, ki so prejeli shemo EP, imajo najdaljši čas do napredovanja bolezní, in sicer slabih 16 mesecev, medtem ko imajo bolniki, ki so prejeli shemo CEV, čas do napredovanja bolezní dobrih šest mesecev. Razlika je bila statistično značilna, nanjo pa lahko poleg razlike v učinkovitosti shem, vpliva tudi izbira sheme pri posameznemu bolniku, saj se shemo CEV izbere pri bolnikih s slabšo prognozo.

Ugotovili smo tudi vpliv števila krogov kemoterapije. Čas do napredovanja bolezní se povečuje s številom krogov kemoterapije, a le do šest prejetih krogov. Bolniki, ki so prejeli več kot šest krogov kemoterapije imajo krajši čas do napredovanja bolezní. Možna razlaga zato je, da so ti bolniki, prejeli več kot šest krogov kemoterapije, ker ni bilo odgovora na začetne kroge in so bili že v osnovi rezistentni na zdravljenje. Po smernicah, se priporoča zdravljenje s štirimi do šestimi krogi kemoterapije, medtem ko so za vzdrževalno terapijo številne študije pokazale, da minimalno podaljša trajanje odziva (7).

Ugotovili smo tudi vpliv nefrotoksičnosti na čas do napredovanja bolezní, in sicer so bolniki, ki so tekom zdravljenja doživeli nefrotoksičnost stopnje 3-4 imeli bistveno krajši čas do napredovanja bolezní kot bolniki, ki so doživeli stopnjo nefrotoksičnosti 0 ali 1-2. Možna razlaga za tak rezultat, je v tem, da bolnik, ki ima najhujšo stopnjo nefrotoksičnosti, lahko dobi nižji odmerek citostatikov, lahko se mu prestavi krog kemoterapije ali pa se mu zamenja shema kemoterapije. Vsi ti dejavniki pa vplivajo na učinkovitost zdravljenja, poleg tega je

večina bolnikov, ki so imeli nefrotoksičnost tekom zdravljenja starejših bolnikov. Za starejše bolnike smo ugotovili statistično značilen krajši čas do napredovanja bolezni, poleg tega pa slabšo ledvično funkcijo pred začetkom zdravljenja, ki tudi vpliva na pojav nefrotoksičnosti tekom zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so poleg kemoterapije prejeli tudi radioterapijo tumorja, smo opazili več kot štiri-krat daljši čas do napredovanja bolezni, torej tudi radioterapija tumorja vpliva na čas do napredovanja bolezni. Priključitev radioterapije tumorja pri zdravljenju omejene oblike bolezni, je tudi po podatkih iz literature dejavnik, ki pomembno pripomore k daljšemu času do napredovanja bolezni (23).

Ugotovili smo tudi povezanost časa do napredovanja bolezni in odziva na kemoterapijo. Če smo po zaključenem zdravljenju ugotovili dober odziv na kemoterapijo, smo pričakovali, da bo čas do napredovanja bolezni daljši, kot če bi ugotovili napredovalo bolezen.

Preživetje

Obe starostni skupini, sta dosegli pričakovano srednje preživetje, in sicer ugotovljeno preživetje starejših bolnikov je 13 mesecev in mlajših bolnikov 21 mesecev. Razlika je bila statistično značilna. Številne študije si niso edine, ali je starost prognostični dejavnik pri drobnoceličnem pljučnem raku ali ne. Preverili smo tudi, ali obstajajo razlike znotraj skupine bolnikov z omejeno obliko bolezni. Pri mlajših bolnikih z omejeno obliko bolezni smo ugotovili srednje preživetje 32 mesecev, medtem ko je pri starejših bolnikih z omejeno obliko bolezni to dvakrat krajše, in sicer dobrih 16 mesecev. Tudi tu smo ugotovili statistično značilne razlike med mlajšimi in starejšimi bolniki. Znotraj skupine bolnikov z razširjeno obliko bolezni smo ugotovili, da imajo mlajši bolniki preživetje slabih 13 mesecev, starejši bolniki pa 10 mesecev. Razlike niso bile statistično značilne.

Srednje preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni je bilo dobrih 27 mesecev, medtem ko je bilo pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni slabih 12 mesecev. Pri omejeni obliki bolezni je po podatkih iz literature srednje preživetje od 14 do 20 mesecev in pri razširjeni obliki bolezni le od 9 do 11 mesecev (7). Če primerjamo naše rezultate s podatki iz literature, ugotovimo da imajo bolniki z omejeno obliko bolezni, vključeni v našo raziskavo daljše preživetje, kljub temu da smo pri njih ugotovili slabši odziv na zdravljenje kot je naveden v literaturi. Bolniki,

vključeni v našo raziskavo, kljub slabšemu odzivu živijo dlje. Najverjetnejši razlog za tak rezultat, je dejstvo, da so bili naši bolniki zdravljeni v obdobju od 2002 do 2007, podatki iz literature pa segajo v leto 1999. V tem času je medicina pri zdravljenju rakavih bolnikov napredovala, in omogočila bolnikom kvalitetnejše in daljše življenje z rakom.

Poleg vpliva starosti smo preverili še vpliv nekaterih drugih dejavnikov, ki so bili v literaturi opisani kot prognostični. Ugotovili smo vpliv razširjenosti bolezni in števila metastaz na preživetje, kar so ugotovile večinoma vse obstoječe študije (23).

Tudi vpliv sheme kemoterapije je bil statistično značilen, in sicer so imeli bolniki, ki so prejeli shemo EP več kot dva-krat daljše preživetje od bolnikov, ki so prejeli shemo CEV.

Ugotovili smo značilen vpliv nefrotoksičnosti na preživetje. Bolniki, ki so doživeli najhujšo stopnjo nefrotoksičnosti, so imeli za več kot tri-krat krajše preživetje od bolnikov, ki tekom zdravljenja niso nikoli imeli nefrotoksičnosti. Možna razlaga za tak rezultat je enaka kot pri času do napredovanja bolezni.

Pri bolnikih, ki so poleg kemoterapije prejeli tudi radioterapijo tumorja, smo ugotovili statistično značilno daljše preživetje. Bolniki, ki so prejeli radioterapijo tumorja so imeli srednje preživetje 25 mesecev, medtem ko so imeli bolniki, ki radioterapije niso prejeli srednje preživetje le dobrih 11 mesecev. Razlika je bila statistično značilna in kaže na to, da radioterapija izboljša preživetje bolnikov, ki jo prejmejo, vendar je ta rezultat delno tudi posledica izbire bolnikov za radioterapijo tumorja. Bolniki, ki so jo prejeli, so bili mlajši in imeli so omejeno obliko bolezni. Po podatkih iz literature radioterapija tumorja izboljša preživetje pri bolnikih z omejeno obliko bolezni (7).

Ugotovili smo tudi povezanost odziva na kemoterapijo in preživetjem, kar smo tudi pričakovali. Dejstvo je, da če je odziv po kemoterapiji dober, lahko pričakujemo tudi daljše preživetje.

Glede na dobljene rezultate iz univariatnih analiz lahko povzamemo, da je starost povezana s preživetjem in s časom do napredovanja bolezni pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. Poleg starosti so s časom do napredovanja bolezni povezane spremljajoče bolezni. Pričakujemo, da se te dejavnike upošteva pri celostni obravnavi bolnika pred odločitvijo o izbranemu načinu zdravljenja. Rezultati naše raziskave potrjujejo priporočila slovenskih in evropskih smernic, ki predvidevajo različno obravnavo bolnikov glede na obliko bolezni in priporočajo zdravljenje s

shemo EP in radioterapijo pri vseh bolnikih z omejeno obliko bolezni v ustreznem zdravstvenem stanju. V naši študiji je bilo namreč tako zdravljenje povezano z daljšim preživetjem. Pojav toksičnosti se pri naših bolnikih ni razlikoval v številu prestavljenih krogov kemoterapije in številu hospitalizacij zaradi neželenih učinkov, čeprav so imeli starejši bolniki bolj pogosto izraženo anemijo in nefrotoksičnost. Zato rezultati naše raziskave ne povezujejo starosti z večjo toksičnostjo kemoterapije, ki bi zahtevala manj agresivno zdravljenje teh bolnikov. Seveda lahko na vse opisane povezave vplivajo poleg starosti tudi drugi dejavniki, kot so oblika bolezni in samo zdravljenje. Tako so bili, na primer starejši bolniki z omejeno obliko bolezni manj agresivno zdravljeni od mlajših, te razlike pa so bile manjše pri razširjeni obliki bolezni. Vpliv tega součinkovanja je predstavljen v naslednjem poglavju.

5.8. ANALIZA PODSKUPINE BOLNIKOV, KI SO PREJELI SHEMO EP

Zaradi zgoraj opisane povezave drugih dejavnikov s spremljanimi kliničnimi izidi smo razlike med starostnimi skupinami želeli ovrednotiti tudi z njihovim upoštevanjem z multivariatno analizo. Zaradi poznanega vpliva razširjenosti bolezni in izbrane sheme kemoterapije (poleg tega je bilo premalo bolnikov, ki so prejeli shemo CEV), smo analizo naredili v podskupinah bolnikov.

Omejena oblika bolezni

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili povezavo starosti in Charlsonovega indeksa komorbidnosti z **odzivom na zdravljenje**, kar je ohranilo značilnost tudi pri multivariatni analizi ob upoštevanju števila krogov kemoterapije in radioterapije tumorja. To pomeni, da imajo starejši bolniki in bolniki z več spremljajočimi boleznimi slabši odziv na zdravljenje, kar je v nasprotju z drugimi študijami. Številne druge študije ugotavljajo, da starejši bolniki pogosteje prejmejo nižje odmerke citostatikov, pogosteje se jim predstavijo krogi kemoterapije in pogosteje ne prejmejo radioterapije tumorja, tako ne prejmejo

optimalnega zdravljenja, kar se odraža tudi na slabšem odzivu. Torej ugotavljajo, da starost sama ne prinaša slabšega odziva, ampak dejavniki, ki jih staranje prinaša s seboj. Študija, ki je vključevala 174 bolnikov z omejeno obliko drobnoceličnega pljučnega raka (35) je ugotovila negativen vpliv starosti in stopnje komorbidnosti na odziv na zdravljenje, a le z univariatno analizo. Z multivariatno analizo je ugotovila, da na slabši odziv na zdravljenje vpliva slabša telesna zmogljivost in manj agresivna terapija pri starejših in ne starost. Bolniki, vključeni v našo raziskavo, so imeli podobno telesno zmogljivost in prejeli so podobne odmerke citostatikov, zato za ta dva dejavnika nismo ugotovili povezave z odzivom.

Opazili smo, da se povezanost radioterapije tumorja pri bolnikih z omejeno obliko bolezni približuje statistični značilnosti pri multivariatni analizi, pri analizi z univariatno analizo pa nima nikakršnega vpliva na odziv, kar kaže na to, da je radioterapija tumorja sama povezana z odzivom na zdravljenje, pri univariatni analizi pa se povezava radioterapije tumorja z odzivom prekrije z drugimi dejavniki. Torej, kjer stanje bolnika omogoča, bi bilo potrebno, bolniku z omejeno obliko bolezni, nuditi možnost zdravljenja z radioterapijo tumorja.

Pri univariatni analizi **časa do napredovanja bolezni** pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo ugotovili statistično značilen vpliv starosti, Charlsonovega indeksa komorbidnosti, števila krogov kemoterapije in radioterapije tumorja. Razlogi za takšne rezultate so podobni kot pri celotni skupini bolnikov. Z multivariatno analizo smo potrdili statistično značilen vpliv Charlsonovega indeksa komorbidnosti, števila prejetih krogov kemoterapije in radioterapije tumorja, poleg tega pa tudi vpliv pojava nefrotoksičnosti tekom zdravljenja. Torej starost ni dejavnik, ki bi lahko vplival na krajši čas do napredovanje bolezni. Ker so starejši bolniki v naši raziskavi imeli višjo stopnjo komorbidnosti ter so prejeli manjše število krogov kemoterapije, manj pogosto so bili zdravljeni z radioterapijo in se je pri njih tekom zdravljenja večkrat pojavila nefrotoksičnost, smo lahko z univariatno analizo dobili statistično značilen vpliv starosti, ki pa ob upoštevanju še drugih dejavnikov ni več statistično značilen.

Glede na dobljene rezultate bi bilo pri izbiri terapije bolj smiselno upoštevati Charlsonov indeks komorbidnosti kot pa starost bolnika. Kjer stanje bolnika omogoča, bi bilo potrebno, bolniku z omejeno obliko bolezni, nuditi možnost zdravljenja z radioterapijo tumorja in možnost zdravljenja s kemoterapijo z vsaj šestimi krogi, starejše bolnike bi morali obravnavati enako kot mlajše.

Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili povezavo Charlsonovega indeksa komorbidnosti, števila prejetih krogov kemoterapije in radioterapije tumorja s **preživetjem**. Z multivariatno analizo smo potrdili le povezanost Charlsonovega indeksa komorbidnosti in radioterapije tumorja, poleg teh dveh dejavnikov pa smo ugotovili tudi statistično značilen vpliv pojava nefrotoksičnosti. V literaturi nismo nikjer zasledili, da bi kateri od neželenih učinkov vplival na preživetje, zato nas ta rezultat preseneča. Vpliv stopnje komorbidnosti in radioterapije tumorja je bil pričakovan pri omejeni obliki bolezni, saj so ga ugotovile tudi druge študije. Na podlagi dobljenih rezultatov lahko zaključimo, da bi bilo v klinični praksi bolj smiselno upoštevati spremljajoče bolezni bolnika in ne starosti.

Dobljeni rezultati iz univariatnih analiz kažejo na to, da je starost povezana s časom do napredovanja bolezni in preživetjem pri bolnikih z omejeno obliko bolezni. Z multivariatno analizo te povezave nismo potrdili, vendar le pri skupini bolnikov, ki so prejeli shemo EP. Torej lahko povzamemo, da so s časom do napredovanja bolezni in preživetjem pri bolnikih z omejeno obliko bolezni, če so zdravljeni z enako shemo kemoterapije, povezani spremljajoče bolezni, pojav nefrotoksičnosti in radioterapija tumorja. Kot kažejo izsledki naše raziskave, je starost povezana le z odzivom na zdravljenje pri bolnikih z omejeno obliko bolezni, ki so prejeli shemo EP.

Razširjena oblika bolezni

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni nismo ugotovili statistično značilne povezave med **odzivom na zdravljenje** in nobenim analiziranim dejavnikom. Tudi v drugih študijah niso ugotovili vpliva dejavnikov na odziv na zdravljenje pri razširjeni obliki bolezni.

Pri analizi **časa do napredovanja bolezni** smo ugotovili statistično značilno povezanost z radioterapijo tumorja, in sicer tako z univariatno, kot z multivariatno analizo.

Pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni smo z univariatno analizo ugotovili le povezavo med pojavom anemije tekom zdravljenja in **preživetjem**, vendar statistično značilne povezanosti z multivariatno analizo nismo potrdili.

Dobljeni rezultati iz univariatnih analiz kažejo na to, da starost ni povezana z nobenim kliničnim izidom pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni, kar smo potrdili tudi z rezultati

multivariatne analize. Vpliv na čas do napredovanja bolezni pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni ima le radioterapija tumorja. Vse kaže na to, da je bolezen tako agresivna, da nobeden od dejavnikov ne vpliva na izide zdravljenja.

6. SKLEP

Namen naše raziskave je bil raziskati razlike v učinkovitosti in toksičnosti kemoterapije pri različno starih bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom.

Glede na rezultate naše raziskave lahko zaključimo:

- starostni skupini se razlikujeta v agresivnosti zdravljenja (izbira sheme, radioterapija tumorja, število prejetih krogov kemoterapije), razlika je značilna samo pri omejeni obliki bolezni,
- starostni skupini se ne razlikujeta v odzivu na zdravljenje, vendar je starost neposredno povezana z odzivom na zdravljenje s shemo EP v multivariatni analizi bolnikov z omejeno obliko bolezni,
- starostni skupini se razlikujeta v času do napredovanja bolezni, mlajši bolniki so v univariatni analizi imeli značilno daljši čas do napredovanja bolezni. Ta razlika ni neposredno povezana s starostjo bolnika, temveč z drugimi dejavniki bolnikovega zdravstvenega stanja in razlikami v zdravljenju, saj v multivariatni analizi starost ni bila značilno povezana s časom do napredovanja bolezni,
- starostni skupini se razlikujeta v preživetju, mlajši bolniki so v univariatni analizi imeli značilno daljše preživetje od starejših bolnikov. Ta razlika ni neposredno povezana s starostjo bolnika, temveč z drugimi dejavniki bolnikovega zdravstvenega stanja in razlikami v zdravljenju, saj v multivariatni analizi starost ni bila značilno povezana s preživetjem,
- starostni skupini se ne razlikujeta v številu hospitalizacij zaradi neželenih učinkov,
- starostni skupini se ne razlikujeta v številu prestavljenih krogov kemoterapije.

7. LITERATURA

1. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D et al.: Interna medicina, 3. izdaja, Littera Picta, Ljubljana, 2005: 348-354.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2005, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo 2008.
3. Zwitter M et al.: Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč. Marec 2006. Dostopno na <http://www.onko-i.si>, dne 8.12.2008
4. Kern I: Respiratorna citopatologija invazivno odvzetih vzorcev. 4. golniški simpozij, Bolnišnica Golnik - KOPA, oktober 2005.
5. Debeljak A, Triller N, Kecelj P et al.: Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Zdrav Vestn 2001; 70: 751-70.
6. National Collaborating Centre for Acute Care: Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London, February 2005
7. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small cell lung cancer, V2.2009
8. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. et al.: Pharmacology, 5th Edition, Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003: 693-710.
9. Pajk B: Neželeni učinki systemskega zdravljenja raka. Onkologija za prakso, leto XI, številka 2, december 2007: 131-138
10. Sweetman SC (ed): Martindale, The Complete Drug Reference 36. (online), London, Pharmaceutical Press. Dostopno na <http://www.medicinescomplete.com>, dne 8.12.2008
11. Debevec L, Triller N, Debeljak A: Izvajanje kemoterapije, klinična pot, obrazec 102-001. Bolnišnica Golnik – KOPA 2007
12. National Health and Medicinal Research Council: Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer. March 2004: 117-125
13. Hinson, Perry: Small Cell Lung Cancer. Ca Cancer J Clin 1993; 43: 216-225
14. Debevec L, Debeljak A: Predpisovanje standardne kemoterapije bolnikom s pljučnim rakom, Navodila specializantom. Bolnišnica Golnik – KOPA 2007

15. Cheng S., Evans W.K. et al.: Chemotherapy for Relapsed Small Cell Lung Cancer: A clinical practice Guideline. Report Date: August 2, 2006
16. Pliva: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cisplatin Pliva koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje 10mg / 20 ml. Dostopno na <http://www.zdravila.net>, dne 8.12.2008
17. Pajk B: Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. Onkologija za prakso, leto XI, številka 2, december 2007: 131-138
18. Virant I, Sonc M, Čufer T: Farmakologija protitumornih učinkovin s poudarkom na interakcijah. Onkologija 2007: X, 1: 27-33
19. Pliva: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Endoxan 1g prašek za raztopino za infundiranje. Dostopno na <http://www.zdravila.net>, dne 8.12.2008
20. Petek D.: Vloga zdravnika družinske medicine pri podpornem zdravljenju bolnikov z rakom. 7. Fajdigovi dnevi 2005
21. Knez L, Jošt M: Antiemetična terapija pri nadzorovanju slabosti in bruhanja pri kemoterapiji v bolnišnici Golnik. Seminar iz farmakoterapije, 2007
22. ASCO Guidelines for Antiemetics in Oncology: Update 2006
23. Yip D., Harper P.G.: Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. Lung Cancer 2000; 28: 173-185
24. Safont, Artal-Cortes, Sirera et al.: Retrospective study of efficacy and toxicity on patients older than 70 years within a randomized clinical trial of two cisplatin-based combinations in patients with small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009; 63: 83-87
25. Bremnes, Sundstrom, Aasebo et al.: The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from randomized multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer 2003; 39: 303-313
26. Quoix, Breton, Daniel et al.: Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study. Annals of Oncology 2001; 12: 957-962
27. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al.: Cisplatin and etoposide regimen is superior to Cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in SCLC. J Clin Oncol 2002; 20(24): 4665-72
28. Siu, Shepherd, Murray et al.: Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology 1996; 14: 821-828

29. Lee SM, James LE, Qian W et al.: Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etopozide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax*. 2009 Jan; 64(1): 75-80
30. Wedding U., Honecker F. et al.: Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer control* 2007; 14: 44-56
31. Balducci L.: Lung cancer in the elderly: so many patients, so little time. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 322-32
32. Rossi A., Maione P. et al.: Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist* 2005; 10: 399-411
33. Wolf M, Holle R, Hans K, et al: Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer: the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63: 986-92
34. Osterlind K, Andersen PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46: 4189-94
35. Ludbrook, Truong, MacNeil et al.: Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? A community-based population analysis. *Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55: 1321-1330
36. Chute, Vezon et al.: Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Centre Institute. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 901-912
37. WHO handbook for reporting results for cancer treatment. Geneva, World Health Organization, 1979
38. Jian Li, Chun-Hua Dai, Ping Chen et al.: Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. Humana Press Inc. 2009
39. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H et al.: 2006 update of recommendations for use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205
40. Charlson M.E., Pompei P. et al. : A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-383
41. Klasa R.J., Murray N. and Coldman A. J.: Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499-508

42. Fukuoka, Furuse, Saijo et al.: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83(12): 855-861