

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRA GABRIČ

**VREDNOTENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA BOLNIKOV S
PLJUČNIM RAKOM V POVEZAVI Z VARNOSTJO SISTEMSKEGA
ZDRAVLJENJA PRVEGA REDA**

**EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LUNG
CANCER IN RELATION TO SAFETY OF FIRST LINE SYSTEMIC
TREATMENT**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., ter somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med., spec..

Zahvala

Za strokovno pomoč, usmerjanje in možnost izdelave diplomske naloge se zahvaljujem mentorju profesorju dr. Alešu Mrharju, mag. farm..

Za nasvete in strokovno pomoč se zahvaljujem tudi somentorici profesorici dr. Tanji Čufer, dr. med., spec..

Izredna zahvala gre delovni mentorici Nanči Čebrov Lipovec, mag. farm., za ves njen trud, pomoč, čas in hkrati še dobro voljo. Prav tako gre zahvala ostalim zaposlenim v lekarni za dobro delovno vzdušje.

Za pomoč pri statistiki in pregled diplomske naloge se zahvaljujem docentu dr. Igorju Locatelliju, mag. farm..

Za oceno diplomskega dela se zahvaljujem tudi profesorju dr. Samu Kreftu, mag. farm..

Velika zahvala tudi vsem bolnikom, ki so bili pripravljeni sodelovati v naši raziskavi in so omogočili izdelavo te diplomske naloge.

Hvala staršem in Mojci za potrpljenje med izpitnimi obdobji, hvala Gašperju za vse besede (in pice) spodbude in hvala vsem »ta luštnim« - z vami so bila študentska leta nepozabna.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., ter somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med., spec..

Petra Gabrič

Ljubljana, junij 2014

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

VSEBINA

VSEBINA.....	I
KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VII
SEZNAM OKRAJŠAV PO ABECEDNEM SEZNAMU	IX
1. UVOD	1
1.1. PLJUČNI RAK	1
1.1.1. DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA	1
1.1.2. ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA.....	1
1.1.3. ZAMEJITEV	2
1.1.4. TIPI PLJUČNEGA RAKA.....	2
1.1.5. STANJE BOLNIKOVE ZMOGLJIVOSTI	3
1.1.6. METODE ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA.....	3
1.1.7. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKAVIH OBOLENJ.....	4
1.1.7.1. SPLOŠNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI	5
1.1.7.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NDPR.....	6
1.1.7.3. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DPR.....	6
1.1.7.4. CITOSTATIKI V UPORABI.....	6
1.1.7.5. NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	7
1.1.8. PALIATIVNA OSKRBA.....	10
1.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA	10
1.2.1. DEFINICIJA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA.....	10
1.2.2. RAZLOGI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	12
1.2.3. PROGNOŠTIČNA VLOGA OCENE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	12

1.2.4. MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA.....	13
1.2.4.1. INSTRUMENTI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	13
1.2.4.2. NAJPOGOSTEJE UPORABLJANI INSTRUMENTI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	14
2. NAMEN IN CILJI.....	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1. IZVEDBA RAZISKAVE	17
3.2. ZBIRANJE PODATKOV.....	18
3.3. MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	19
3.3.1. SPLOŠNA NAVODILA ZA OCENJEVANJE VPRAŠALNIKOV	19
3.3.2. MANJKAJOČI PODATKI	22
3.3.3. VREDNOTENJE TEŽAV SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	23
3.3.4. INTERPRETACIJA SPREMEMB REZULTATOV VPRAŠALNIKOV	24
3.4. VREDNOTENJE VARNOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA.....	24
3.5. STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV	25
4. REZULTATI.....	26
4.1. SPLOŠNI PODATKI O BOLNIKI IN PODATKI O NJIHOVEM ZDRAVSTVENEM STANJU TER ZDRAVLJENJU.....	26
4.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA TEKOM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA.....	28
4.3. VARNOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	32
4.3.1. SKUPINA BOLNIKOV Z NEŽELENIMI DOGODKI.....	34
4.4. PRIMERJAVA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA IN VARNOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA.....	35
4.4.1. PRIMERJAVA SPLOŠNIH ZNAČILNOSTI BOLNIKOV IN VARNOSTI NJIHOVEGA ZDRAVLJENJA GLEDE NA SPREMEMBO SPLOŠNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	35
4.4.2. PRIMERJAVA ZAČETNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA BOLNIKOV GLEDE NA POTEK ZDRAVLJENJA.....	37

4.4.3 PRIMERJAVA SPLOŠNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA PRED IN PO NEŽELENEM DOGODKU	39
5. RAZPRAVA	45
5.1. SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	45
5.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM	46
5.3. VARNOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	48
5.4. POVEZAVA MED KAKOVOSTJO ŽIVLJENJA IN VARNOSTJO SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	49
5.5. OMEJITVE RAZISKAVE	53
5.6. POMEN ZA NADALJNJO KLINIČNO PRAKSO IN RAZISKOVANJE	53
6. ZAKLJUČEK	55
7. LITERATURA	56
8. PRILOGE	i

KAZALO SLIK

Slika 1: Determinante, ki vplivajo na KŽ	11
Slika 2: Število bolnikov po krogih zdravljenja	26
Slika 3: Časovni trendi kategorij funkcioniranja	28
Slika 4: Časovni trendi kategorij akutnih težav	29
Slika 5: Časovni trendi kategorij subakutnih ter poznih težav	29
Slika 6: Spremembe kategorij KŽ med začetno oceno in oceno pred 3. krogom.....	30
Slika 7: Spremembe kategorij KŽ med začetno oceno in oceno pred 6. krogom.....	31
Slika 8: Število NU tekom systemskega zdravljenja (dogodki)	33
Slika 9: Število hospitalizacij zaradi NU (dogodki)	34
Slika 10: Primerjava bolnikov z ali brez neželenega dogodka	37
Slika 11: Povezava med splošno KŽ pred začetkom zdravljenja in starostjo.....	39
Slike 12: Trendi splošne KŽ za posameznega bolnika z označenimi neželenimi dogodki	40

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Najpogostejši NU systemskega zdravljenja	8
Preglednica II: Pregled vprašanj iz vprašalnika EORTC QLQ-C30 po sklopih	20
Preglednica III: Pregled vprašanj iz vprašalnika EORTC QLQ-LC13 po sklopih	21
Preglednica IV: Razdelitev vprašanj iz obeh vprašalnikov med kategorije	23
Preglednica V: Splošni podatki o bolnikih, o njihovem zdravstvenem stanju ter zdravljenju	27
Preglednica VI: Podatki o varnosti systemskega zdravljenja glede na bolnike.....	33
Preglednica VII: Skupina bolnikov z neželenimi dogodki in razlogi za uvrstitev v to skupino za posameznega bolnika	35
Preglednica VIII: Primerjava bolnikov glede na splošno KŽ glede na splošne značilnosti bolnikov in varnost systemskega zdravljenja	36
Preglednica IX: Primerjava začetne KŽ bolnikov glede na splošne značilnosti bolnikov in varnost systemskega zdravljenja	38
Preglednica X: Spremembe KŽ pred in po neželenem dogodku	40

POVZETEK

Uvod in namen: Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v svetu in pri malo več kot polovici bolnikov je že ob diagnozi prisotna napreduvala oblika bolezni. Zdravljenje razsejane bolezni je sistemsko, domet pa zazdravitev. Srednja preživetja bolnikov z razsejanim pljučnim rakom so še vedno slaba in znašajo okoli 10 do 12 mesecev. Prav zaradi tega je kakovost bolnikovega življenja še toliko bolj pomembna. Namen naše raziskave je bil ovrednotiti kakovost življenja bolnikov s pljučnim rakom v povezavi z varnostjo sistemskega zdravljenja.

Metode: V raziskavo smo vključili 36 bolnikov z razsejanim pljučnim rakom, pri katerih je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje prvega reda na bazi platine. Bolnike smo sledili največ 6 krogov. Tekom zdravljenja smo vrednotili bolnikovo kakovost življenja (z uporabo vprašalnika EORTC QLQ-C30 skupaj z modulom za pljučni rak - EORTC QLQ-LC13) in varnost sistemskega zdravljenja (z ocenjevanjem pojavnosti neželenih učinkov, s pogostnostjo hospitalizacij, zamikanj krogov in prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov). Glede na parametre varnosti smo oblikovali skupino bolnikov z neželenimi dogodki (vključevala je 11 od skupno 36 bolnikov). S statističnimi metodami (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, hi-kvadrat test in Spearmanova korelacija rangov) smo ovrednotili ali začetna kakovost življenja vpliva na potek zdravljenja ter ali so se bolniki razlikovali glede na spremembo kakovosti življenja tekom zdravljenja.

Rezultati: Z rezultati naše raziskave nismo uspeli dokazati povezave med spremembo splošne kakovosti življenja tekom zdravljenja ali začetno kakovostjo življenja ter varnostjo sistemskega zdravljenja ali splošnimi značilnostmi bolnikov. Tekom zdravljenja sta se splošna kakovost življenja bolnikov in funkcionalni sklopi kakovosti življenja izboljševala. Zaznali smo pričakovan porast subakutnih ter poznih težav in upad akutnih težav. Neželeni učinki višje stopnje so se pojavili pri 8 bolnikih (22 %), zaradi resnih neželenih učinkov so zdravljenje prekinili 3 bolniki (8 %), 5 bolnikov (14 %) je zaradi zapletov potrebovalo dodatno bolnišnično oskrbo, 3 bolniki (8 %) pa so imeli prestavljena vsaj 2 kroga zdravljenja. Posamezen neželen dogodek praviloma ni vodil v poslabšanje kakovosti življenja pri posamezniku. Vključeni bolniki so povprečno dobili 4 kroge zdravljenja (z razponom 1–6 krogov).

Zaključki: Povezave med kakovostjo življenja ter varnostjo sistemskega zdravljenja na podlagi opazovanj nismo uspeli dokazati, najverjetneje zaradi majhnega števila vključenih

bolnikov, ki pa se je s krogi zdravljenja še zmanjševalo. Očitno težave, ki jih povzroča bolezen sama in njeno zdravljenje daleč prevladajo nad težavami zaradi neželenih dogodkov tekom zdravljenja. Prav tako nismo uspeli potrditi napovedne vrednosti splošne kakovosti življenja pred pričetkom zdravljenja. Tekom sistemskega zdravljenja se je splošna kakovost življenja bolnikov z razsejanim pljučnim rakom izboljšala, kar je pri sistemskega zdravljenju in pogosto neugodni prognozi še posebej pomembno.

ABSTRACT

Introduction and aims: Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide with the majority of patients presenting with advanced disease at the time of diagnosis. Treatment of advanced disease is systemic with only limited effect expected. Median survival rates of patients with advanced lung cancer are still poor at around 10 to 12 months. Precisely because of that is quality of patient's life even more important. The aim of our research was to evaluate quality of life in patients with lung cancer in relation to safety of first line systemic treatment.

Methods: We enrolled 36 patients with advanced lung cancer who have started with first line platinum-based systemic treatment. Patients were followed up to the maximum of 6 cycles. During the treatment we have evaluated patient's quality of life (using questionnaire EORTC QLQ-C30 together with lung cancer module EORTC QLQ-LC13) and safety of systemic treatment (with evaluation of occurrence of adverse effects, occurrence of hospitalizations, shifts of cycles of chemotherapy and discontinuations due to adverse events). Based on the parameters of safety we formed a group of patients with adverse events (involving 11 out of 36 patients). With statistics methods (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, chi-square test and Spearman's rank correlation) we evaluated whether initial quality of life influences the course of treatment and whether patients differ upon difference in quality of life during treatment.

Results: Main findings of our research show that we were unable to prove a link between the change in the global quality of life during treatment or initial global quality of life and safety of systemic therapy or the general characteristics of the patients. Global quality of life and functional domains of quality of life during treatment are improving. We observed an expected increase in subacute and late difficulties and decrease in acute difficulties. Adverse effects of higher rates occurred in 8 patients (22 %), due to severe adverse events 3 patients discontinued treatment (8 %), 5 patients (14 %) needed extra hospital admissions and 3 patients (8 %) had at least 2 cycles of chemotherapy shifted. A single adverse event generally did not lead to a deterioration of quality of life in an individual. Patients received on average 4 cycles of therapy (range 1-6 cycles).

Conclusions: We could not prove a link between quality of life and safety of systemic treatment on the basis of observations, most likely due to the small number of patients enrolled that even decreased with the course of treatment. Apparently difficulties that are

caused by the illness and the treatment itself far overcome the difficulties owing to adverse events during treatment. Also, we were unable to confirm the predictive value of initial global quality of life. During systemic treatment global quality of life was improving, which is especially important in patients with advanced lung cancer receiving systemic treatment that has only limited overall prognosis.

SEZNAM OKRAJŠAV PO ABECEDNEM SEZNAMU

CCI	<i>angl.</i> Charleson Comorbidity Index = Charlsonov indeks komorbidnosti
CTCAE	<i>angl.</i> Common Toxicity Criteria for Adverse Events = poenoteni kriteriji toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov
DPR	drobnocelični pljučni rak
ECOG	<i>angl.</i> Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	<i>angl.</i> European Organization for Research and Treatment of Cancer = Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka
EORTC QLQ-C30	<i>angl.</i> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 = jedrni vprašalnik s 30 vprašanji o kakovosti življenja, ki ga je razvila EORTC
EORTC QLQ-LC13	<i>angl.</i> European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer module 13 = vprašalnik s 13 vprašanji o kakovosti življenja – modul za pljučni rak, ki ga je razvila EORTC
KŽ	kakovost življenja
NDPR	nedrobnocelični pljučni rak
NU	neželen učinek
PS	<i>angl.</i> Performance Status = stanje bolnikove zmogljivosti
RS	<i>angl.</i> Raw Score = neobdelan rezultat
S/B	slabost in/ali bruhanje
TNM	<i>angl.</i> tumor, lymph nodes, metastases = tumor, bezgavke, metastaze
WHO	<i>angl.</i> World Health Organization = Svetovna zdravstvena organizacija

1. UVOD

1.1. PLJUČNI RAK

1.1.1. DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je maligni tumor, ki se prične razvijati v pljučnem tkivu, običajno v celicah sapnic. Je najpogostejši med malignimi tumorji, ki se pojavijo na pljučih. Glavni vrsti sta **nedrobnocelični pljučni rak** (NDPR) in **drobnocelični pljučni rak** (DPR) [1,4].

Pljučni rak je v svetovnem merilu na prvem mestu glede na incidenco in je vodilni vzrok umrljivosti med rakavimi obolenji (podatki za leto 2008) [10]. Za Slovenijo podatki za leto 2009 kažejo, da predstavlja pljučni rak 9,8 % vseh rakavih obolenj (12,7 % pri moških in 6,3 % pri ženskah) in se tako uvršča na 4. mesto po pogostnosti pri obeh spolih. Incidenca pri moških je stabilna, pri ženskah pa strmo narašča zaradi sprememb v kadilskih navadah med spoloma v zadnjih desetletjih [2,3]. V Sloveniji na leto zbolijo že več kot 1.000 bolnikov [20]. Pljučni rak je eden izmed rakavih obolenj z najslabšo prognozo. Relativna stopnja 5-letnega preživetja je 11,9 % pri moških, 17,0 % pri ženskah (podatek za leto 2009) in se je v zadnjih 15 letih podaljšala le za 2,2 % [3,20]. Stopnja 5-letnega preživetja močno upada z višjim stadijem bolezni, za stadij IV znaša le 2 % [32]. Obdobje preživetja je relativno kratko. Pri približno polovici bolnikov je že ob diagnozi prisotna razsejana oblika bolezni, ki je neozdravljiva, zato je možna le zazdravitev in je prognoza neugodna. Zaradi tega je kakovost bolnikovega življenja še toliko bolj pomembna.

1.1.2. ETIOLOGIJA IN KLINIČNA SLIKA

Med dejavniki višjega tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje prepričljivo na prvem mestu, pripišemo mu lahko okoli 90 % vseh primerov. Kajenje zvišuje tveganje za pljučnega raka za 5- do 10-krat. Na nastanek pljučnega raka ima dokazan vpliv tudi vrsta dejavnikov v delovnem ali bivalnem okolju ter družinska obremenjenost [2,4,5,13].

Pljučni rak v zgodnjih stadijih bolnikom ne povzroča težav in večina jih ima že ob odkritju bolezni simptome in klinične znake napredovale bolezni. Ti so posledica raščanja tumorja v prsnem košu, njegove razširjenosti, oddaljenih zasevkov, različnih paraneoplastičnih

sindromov ali njihove kombinacije. Prvi simptomi pljučnega raka so neznatni, najpogostejši je kašelj. **Lokalna rast tumorja** lahko povzroči krvavo obarvan izmeček (hemoptize), izkašljevanje gnoja, težko dihanje, klinične znake pljučnice, bolečino v prsih, vratu ali v rami. **Širjenje tumorja v okolico** lahko povzroči bolečine v prsnem košu ali plevralni izliv. Prizadetost povratnega živca povzroči hripavost. Zaradi pritiska tumorja oz. povečanih bezgavk na zgornjo votlo veno se lahko pojavi sindrom zgornje votle vene, zaradi pritiska na požiralnik pa težave pri požiranju (disfagija). Temu lahko dodamo še številne simptome, ki jih povzročajo **oddaljeni zasevki**. Pljučni rak pogosto in zgodaj, ko je še majhen, zaseva. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje v jetra, kosti, možgane, nadledvične žleze in tudi v druge pljučne režnje [2,4,5,19]. **Paraneoplastični sindromi** se pojavljajo pri 10-20 % bolnikov s pljučnim rakom (predvsem pri DPR), klinični znaki ter simptomi so neznatni in nastanejo zaradi nastajanja biološko aktivnih peptidov, citokinov in protiteles v tumorskem tkivu [5].

1.1.3. ZAMEJITEV

Zamejitev obsega opis anatomskega obsega bolezni. Opravimo jo na podlagi izvidov različnih preiskav le ob prvi ugotovitvi bolezni in je kasneje ne spreminjamo. Pomembna je za izbiro zdravljenja in določanje prognoze. V uporabi je mednarodni **TNM** (*angl.* tumor, lymph nodes, metastases) **sistem anatomske klasifikacije** pljučnega raka (priloga 1) razvit pri American Joint Committee on Cancer. Kratica T označuje velikost in razširjenost primarnega tumorja, N zaseženost bezgavk in M prisotnost oddaljenih zasevkov [5,19]. TNM sistem velja predvsem za NDPR, pri bolnikih z DPR pa se je zaradi manjše vloge operativnega zdravljenja uveljavil enostavnejši 2-stopenjski sistem, razvit pri Veterans Administration Lung Cancer Study Group. Bolnike razvršča med tiste z omejeno boleznijo (bolezen omejena na eno polovico prsnega koša vključno z regionalnimi bezgavkami) ali z razširjeno boleznijo (bolezen razširjena nad omejeno obliko) [2,14,19]. Na osnovi TNM klasifikacije razvrstimo bolnike v **stadije bolezni (I - IV)** (priloga 2).

1.1.4. TIPI PLJUČNEGA RAKA

Dva glavna tipa pljučnega raka (NDPR in DPR) ločimo glede na mikroskopsko preiskavo rakavih celic [1]. NDPR predstavlja več kot 85 % vseh primerov pljučnega raka, DPR le

približno 15 %. Več kot polovica bolnikov z NDPR ima že ob diagnozi stadij boleznii IIIb ali IV. Med pozitivne prognostične dejavnike bolnikov z NDPR sodijo diagnoza boleznii v zgodnjem stadiju, dobro stanje bolnikove zmogljivosti (*angl.* performance status - PS 0-2) in ohranjanje telesne mase [11,12,19]. DPR se od NDPR se razlikuje po hitrejši rasti, večjemu deležu tumorskih celic, ki vstopajo v celično delitev in zgodnejšemu razvoju razsejane oblike boleznii. DPR je sicer visoko občutljiv na kemoterapijo, a se v večini primerov bolezen ponovi ali napreduje. Prav zato imajo bolniki z DPR slabšo prognozo, dolgoročno preživetje je redko [12].

1.1.5. STANJE BOLNIKOVE ZMOGLJIVOSTI

Za oceno splošnega stanja bolnika, ki vpliva na izbiro zdravljenja in prognozo, se običajno uporabljajo lestvice za ocenjevanje stanja bolnikove zmogljivosti (*angl.* **Performance Status - PS**). Ocena splošnega stanja ni vezana le na posledice rakavega obolenja, ampak obsega opis splošnega stanja, pridruženih boleznii, pokretnosti, stanja zavesti ter prevladujočih simptomov boleznii. Najpogosteje se uporablja lestvica Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* WHO) oz. ECOG (*angl.* Eastern Cooperative Oncology Group), ki razlikuje 6 stopenj, ali pa starejša lestvica Karnofsky, ki vsebuje 11 stopenj (priloga 3) [2,5].

Stanje bolnikove zmogljivosti nam pove, kateri bolniki so v zadovoljivem splošnem zdravstvenem stanju in bodo imeli od kemoterapije verjetno največ koristi. Najprimernejši kandidati za sistemsko zdravljenje so bolniki s PS 0 in 1. Ti lahko dosežejo podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja (KŽ). Pri bolniki s PS 2 običajno pride do izboljšanja simptomov, ne pa tudi do znatnega podaljšanja preživetja. Za bolnike s PS 3 ali 4 pa je bolj primerno simptomatsko zdravljenje [19].

1.1.6. METODE ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Zdravljenje rakave boleznii je kompleksno in vključuje različne pristope kot so **kirurško zdravljenje**, obsevanje z ionizirajočimi žarki (**radioterapija**) ter **sistemsko zdravljenje**. Možno je tudi **kombinirano zdravljenje** z več pristopi hkrati oz. v določenemu zaporedju. Temu pa moramo dodati še ustrezno **podporno in simptomatsko zdravljenje** [2].

Najpomembnejši dejavnik, ki odloča o metodi zdravljenja, je razširjenost bolezni. Načrtovanje zdravljenja je individualno za vsakega bolnika, načrt zdravljenja sprejme multidisciplinarni konzilij. Upoštevajo vrsto rakave bolezni (DPR ali NDPR), anatomsko razširjenost bolezni, glede na možnost uporabe tarčnih zdravil pa tudi molekularno-biološke lastnosti tumorja (t.i. tumorju prilagojeno zdravljenje) in dejavnike s strani bolnika, kot so stanje zmogljivosti ter spremljajoče bolezni (t.i. bolniku prilagojeno zdravljenje) [2,4].

1.1.7. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKAVIH OBOLENJ

Sistemsko zdravljenje raka pomeni uporabo učinkovin (citostatikov, bioloških in hormonskih zdravil) z namenom delovati na vse rakave celice v telesu. Je nepogrešljivo pri zdravljenju rakave bolezni, ki ni več omejena na eno področje in se je razširila po organizmu. **Namen** je preprečitev delitve rakastih celic in njihovega prodiranja v druga tkiva. Sistemske zdravljenje rakave bolezni uporabljamo, kadar lokalni načini zdravljenja (operativno zdravljenje ali radioterapija) niso možni ali se izkažejo za neučinkovite lahko pa sistemske zdravljenje pridružimo lokalnim načinom zdravljenja. Poznamo neoadjuvantno ali predoperativno zdravljenje (sistemske zdravljenje uvedemo pred kirurškim ali obsevanjem; omogoča zmanjšanje tumorja in s tem boljšo resektabilnost), adjuvantno ali dopolnilno zdravljenje (sistemske zdravljenje sledi lokalnim načinom zdravljenja; zmanjša tveganje za ponovitev tumorja in možnost razsoja) ter sistemske zdravljenje razsejane bolezni (namen je doseči zazdravitev, ublažitev simptomov in podaljšanje življenja). **Prvi red** sistemskega zdravljenja pomeni prvo, standardno zdravljenje z zdravili, ki imajo dokazano največjo učinkovitost in varnost pri izbrani populaciji bolnikov in zato predstavljajo prvo izbiro zdravljenja [2,22].

Še vedno več kot polovico bolnikov s pljučnim rakom diagnosticiramo v napredovalem stadiju bolezni. Kemoterapija na bazi platine predstavlja standardno zdravljenje teh bolnikov, vendar ima omejen domet, njeno trajanje pa omejuje toksičnost citostatikov [32]. Na sistemske zdravljenje sicer odgovori veliko bolnikov (okoli 80 % bolnikov z DPR in okoli 30 do 50 % z NDPR), vendar pa je zazdravitev kratkotrajna in pri obeh vrstah pljučnega raka v povprečju traja le okoli 5 mesecev, srednje preživetje pa okoli 10 do 12 mesecev [20,22].

1.1.7.1. SPLOŠNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI

Večina običajnih citostatikov deluje v prvi vrsti na delitev celic, saj učinkujejo na sintezo makromolekul v celici (kot so deoksiribonukleinska kislina (DNK), ribonukleinska kislina (RNK) in beljakovine) ali pa na njihovo delovanje. Če je učinek citostatika dovolj močan, del rakastih celic propade zaradi neposrednega učinka citostatika na celico ali zaradi sproženja mehanizmov programirane celične smrti. Ker zaradi delovanja enega odmerka citostatika odmre le del celic, je treba odmerke ponavljati. Zdravljenje je učinkovito, če je število uničenih tumorskih celic večje od števila novonastalih celic.

Kombinacije citostatikov imajo pogosto boljši protitumorski učinek, kot če ista zdravila apliciramo zaporedno. S tem preprečimo nastanek rezistentnih klonov, citotoksično lahko hkrati delujemo na mirujoče in deleče se celice, kombinacija dveh učinkovin preko istih biokemičnih poti pa potencira delovanje posamezne učinkovine [2].

Potek zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolniki v zadovoljivem splošnem zdravstvenem stanju, krvni ter biokemični pregledi morajo dovoljevati aplikacijo kemoterapije. Teste ponavljamo pred vsakim krogom kemoterapije skupaj s celovitim pregledom bolnika [30]. Glede na stopnjo toksičnosti in pojavnost neželenih učinkov (NU) je morda potrebno prilagoditi odmerke ali odložiti krog kemoterapije do normalizacije, spremeniti shemo zdravljenja, lahko se celo zaradi resnih NU, neuspeha zdravljenja, slabe telesne zmogljivosti ali želje bolnika odločimo za zaključek kemoterapije in nadaljevanje simptomatskega zdravljenja [17]. Zdravljenje poteka ambulantno ali v sklopu krajše hospitalizacije, v ciklih enkrat ali dvakrat na 21 ali 28 dni. S potekom zdravljenja v krogih ima tudi telo na voljo dovolj časa za okrevanje, saj si normalne celice opomorejo hitreje kot maligne [22].

Odmerjanje

Sistemsko zdravljenje rakave bolezni je med zahtevnejšimi farmakološkimi zdravljenji zaradi uporabe zdravil z ozkim terapevtskim oknom, resnimi NU in velike variabilnosti odziva na zdravila pri posameznih bolnikih [2]. Že manjše povišanje plazemske koncentracije citostatikov nad terapevtsko je lahko povezano z zapleti in resnimi NU. Zato jih odmerjamo individualno, glede na bolnikovo telesno površino ob upoštevanju delovanja jeter in ledvic. Citostatike praviloma dajemo intravensko, v obliki infuzij, saj ima večina citostatikov zelo slabo biološko uporabnost. Enako kombinacijo citostatikov dobi bolnik, ki se na zdravljenje odziva, 4- do največ 6-krat [9,14,18].

1.1.7.2. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NDPR

Pri bolnikih z NDPR najpogosteje uporabljamo sistemsko zdravljenje za zniževanje stadija bolezni, s čimer dosežemo operabilnost bolnika (neoadjuvantna kemoterapija) ali dopolnilno pri lokalnih načinih zdravljenja (adjuvantna kemoterapija). Zgolj sistemsko zdravljenje je metoda izbora zdravljenja pri bolnikih z **razsejano obliko NDPR** (stadij **IIIb ali IV**) in ustreznim stanjem zmogljivosti (**PS 0-1**) [18]. Kemoterapija na osnovi platine v primerjavi s simptomatskim zdravljenjem podaljša preživetje, olajša simptome in izboljša KŽ pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom [18,19]. Po svetovnih in slovenskih smernicah zdravljenja NDPR so danes standardno citostatsko zdravljenje dvojčki enega od citostatikov tretje generacije (npr. gemcitabin, vinkristin, docetaksel, etopozid) ter cisplatina ali karboplatina. Kombinacije imajo izrazito prednost pred zdravljenjem v monoterapiji, uporaba več kot 2 učinkovin hkrati pa ne predstavlja dodatnih prednosti [5,11,19]. Poleg citostatskega zdravljenja so pri sistemskemu zdravljenju NDPR učinkovite tudi specifične *tarčne terapije*. Tarčno zdravljenje je zdravljenje z biološkimi tarčnimi zdravili, ki delujejo na točno določen molekularni označevalec v rakavi celici. Tarčna zdravila odpirajo nove možnosti zdravljenja NDPR. Z uvedbo biološkim lastnostim tumorja prilagojenega tarčnega zdravljenja se je tudi preživetje bolnikov z NDPR začelo izboljševati [20].

1.1.7.3. SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DPR

Za razliko od NDPR pa je sistemsko zdravljenje osnovni način zdravljenja pri **vseh bolnikih z DPR** [12]. Lokalno zdravljenje je primerno le izjemoma, saj imajo kar tri četrtine bolnikov z DPR že ob odkritju bolezni prisotne metastaze [18]. Kemoterapija v primerjavi s simptomatskim zdravljenjem podaljša preživetje in izboljša KŽ [12,19]. DPR velja za tumor, ki je občutljiv na različne kombinacije citostatikov, danes znana tarčna zdravila pa niso učinkovita [2]. Učinkovite so tako sheme v monoterapiji kot različne kombinacije citostatikov [12]. Pri drobnoceličnem karcinomu v **omejeni** ali **razsejani** obliki smernice priporočajo cisplatin - etopozid kot standardno shemo zdravljenja [18].

1.1.7.4. CITOSTATIKI V UPORABI

Učinkovine sodijo v heterogeno skupino zdravil z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Delimo jih glede na mehanizem citotoksičnega delovanja ali glede na njihov izvor. Cisplatin in karboplatin sta alkilirajoča citostatika, pemetreksed sodi med antimetabolite,

etopozid pa je učinkovina naravnega izvora [2]. Vključeni bolniki so prejeli kombinacije teh citostatikov, zagotovo pa so prejeli cisplatin ali karboplatin.

Cisplatin je planarna, koordinacijska spojina s platino. Ustvarja znotraj- in med-verižne kovalentne povezave z DNK, RNK in proteini, kar privede do mutacije ali smrti celice. Ima visoko stopnjo emetogenosti, slabost in/ali bruhanje (S/B) se pojavita v več kot 90 % primerov in lahko vztrajata do 7 dni. Toksični učinki na ledvice (poškodba ledvičnih tubulov, elektrolitske motnje), kostni mozeg (mielosupresija in posledično pancitopenija) in ušesa (tinitus, okvare ali izguba sluha) se pojavijo pri tretjini bolnikov, učinki so običajno odvisni od odmerka in kumulativni. Z veliko pogostnostjo se lahko pojavijo tudi periferne nevropatije in izguba okusa (posledici nevrotoksičnosti). **Karboplatin** je analog cisplatina, ima podobno delovanje in kaže učinkovitost, primerljivo s cisplatinom. Njegova glavna prednost v primerjavi s cisplatinom je manjša pogostnost NU in manj izražena nefrotoksičnost, S/B se pojavita le pri približno polovici bolnikov. Najresnejši NU, ki omejuje velikost odmerka je mielotoksičnost. Je tudi nevrotoksičen in ototoksičen [2,6,22].

1.1.7.5. NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Vsa sistemska zdravljenja lahko spremljajo NU, ki pa jih, če jih predvidimo, lahko v veliki meri preprečimo oz. uspešno zdravimo. NU pri kemoterapiji so posledica citotoksičnega delovanja citostatikov ne le na maligne celice, ampak tudi na hitro deleče se celice zdravih tkiv (celice kostnega mozga, gastrointestinalnega trakta, las in spolne celice) [2,15]. Na pojav NU pri bolniku poleg vrste in odmerka citostatika vplivajo tudi bolnikove lastnosti, kot so stanje bolnikove zmogljivost, starost, razširjenost rakave bolezni, zajetje kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov prek katerih se zdravila presnavljajo ter izločajo in medsebojno delovanje citostatikov z drugimi zdravili [2].

NU sistemskih zdravil za zdravljenje raka razdelimo v 3 skupine (preglednica I):

1. akutne in zgodnje, ki nastopijo v nekaj minutah ali urah,
2. subakutne, ki jih opažamo po nekaj dneh in
3. pozne, ki se lahko pojavijo po nekaj tednih, mesecih ali letih [2].

Preglednica I: Najpogostejši NU sistemskega zdravljenja [15]

Akutni in zgodnji	Subakutni	Pozni
- Preobčutljivostne reakcije - Motnje ritma - Hipo-/hipertenzija - Ekstravazacija - Slabost/bruhanje - Gripozno stanje - Sindrom hitrega razpada tumorja	- Mukozitis - Zaprtje - Akutna odpoved ledvic - Zavora kostnega mozga - Periferna nevropatija - Anoreksija - Kronična utrujenost	- Alopecija - Hiperpigmentacija kože - Izpuščaj - Okvara organov - Zmanjšana reproduktivna sposobnost - Teratogenost

Vse NU sistemskega zdravljenja spremljamo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja ovrednotimo. Za vrednotenje NU uporabljamo poenotene kriterije CTCAE (*angl.* Common Toxicity Criteria for Adverse Events), na podlagi katerih ločimo več stopenj, od blagih do življenje ogrožajočih (stopnje 0 do 4) ter smrt zaradi NU (stopnja 5) [2,17].

Neželeni učinki na prebavila

Med pogostejšimi NU, ki jih navajajo bolniki po kemoterapiji, sta slabost in/ali bruhanje. S/B močno vplivata na vsakdanje življenje, bolnikovo KŽ ter tudi na sprejemanje zdravljenja s kemoterapijo [21]. Glede na čas pojavljanja poznamo akutno (prvih 24 ur po aplikaciji citostatikov) in kasno (po več kot 24 urah) S/B. Anticipatorna S/B se pojavita že pred dajanjem citostatikov in sta navadno psihogeno pogojena. S/B, ki se pojavita kljub antiemetični zaščiti in zahtevata dodatno zdravljenje, imenujemo prebijajoča S/B [2]. O refraktorni S/B govorimo, če se pojavita med zaporednimi cikli kemoterapije. Stopnja in trajanje S/B sta odvisna od emetogenosti citostatika, njegovega odmerka in načina dajanja, pa tudi od starosti, spola in lastnosti posameznika. Citostatike glede na verjetnost pojava S/B delimo v 4 skupine: z visoko (npr. cisplatin), srednjo (npr. karboplatin), nizko (npr. etopozid, pemetreksed, gemcitabin) in zelo nizko stopnjo emetogenosti [2,21].

Nekateri citostatiki (npr. etopozid, pemetreksed) lahko povzročijo vnetje sluznice (mukozitis) tako v ustih (stomatitis), predelu požiralnika (ezofagitis), želodca (gastritis) ali na predelu črevesne sluznice, kar se izrazi z drisko. Stomatitis se sprva kaže z rdečino,

pozneje pa se lahko razvijejo razjede, ki se lahko okužijo z bakterijami ali glivami. Pojavi se lahko zaprtje. Pogosta je tudi izguba apetita [2].

Zavora delovanja kostnega mozga - mielosupresija

Posledica delovanja citostatikov (npr. pemetrekseda, gemcitabina, etopozida) na kostni mozeg je zavora dozorevanja krvnih celic in zato znižano število eritrocitov (anemija), trombocitov (trombocitopenija) in levkocitov oz. nevtrofilcev (nevtropenija) v krvi. Navadno je prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic, najpogosteje pa se pojavi nevtropenija [2]. To pri bolniku z rakom pomeni dodatno tveganje za okužbo. Če se hkrati pojavi temperatura nad 38,5 °C ali temperatura 38 °C traja več kot eno uro ali jo izmerimo dvakrat ali večkrat v 12 urah, govorimo o febrilni nevtropeniji. To je urgentno stanje zaradi možnosti zapletov kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske, katerih smrtnost je (kljub izkustvenemu zdravljenju) še vedno več kot 50-odstotna [2,15].

Anemija je najpogosteje posledica rakave bolezni, je pa tudi pogost NU sistemskega zdravljenja. Simptomi, ki jih povzroča anemija, so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika. Kažejo se kot splošna utrujenost, težave s strani srca in žilja (palpitacije, dispneja, hipotenzija) ter centralnega živčevja (glavobol, vrtoglavica, zaspanost) [2].

Neželeni učinki na sečila

Citostatiki z izraženim toksičnim delovanjem na ledvice (npr. cisplatin, v manjši meri tudi pemetreksed) lahko neposredno okvarijo glomerulno in tubulno funkcijo ledvic ali pa do tega pride posredno, zaradi hitrejšega razpada tumorja [2,9,22].

Neželeni učinki na kožo

Kot posledica citostatskega zdravljenja (npr. gemcitabin) se lahko pojavijo kožne spremembe, najpogosteje preobčutljivostni izpuščaji, hiperpigmentacija, fotosenzitivnost ali izguba las. Alopecija je nedvomno NU, ki mnoge bolnike najbolj psihično prizadene. Pojavi se 2 do 4 tedne po uporabi za lasne folikle toksičnega citostatika (npr. etopozida). Izguba las je začasna, odvisna pa je od vrste citostatika, odmerka in načina aplikacije [2].

Neželeni učinki na živčevje

Ti se kažejo s prizadetostjo centralnega živčevja, ki je redka (akutna ali kronična encefalopatija), in s pogostejšimi NU na periferno živčevje (polinevropatija). Znaki periferne nevropatije so parastezije rok in nog, lahko tudi mišične bolečine, težave pri hoji in senzorične motnje [2].

Kronična utrujenost

Med zdravljenjem s citostatiki je pogosta tudi kronična utrujenost, ki se kaže kot utrujenost, motnje spanja, pomanjkanje energije in apetita, depresija, zmanjšana potrpežljivost ter slabo počutje. Kronična utrujenost ni le posledica specifičnega zdravljenja ali napredovanja bolezni, ampak so temu nemalokrat pridruženi se psihični in socialni vzroki. Tak bolnik poleg specifičnega zdravljenja potrebuje tudi pogovor, bližino in pomoč svojcev, lažja opravila in telesno dejavnost ter pogostejši počitek [15].

1.1.8. PALIATIVNA OSKRBA

Po morebitnem neuspehu sistemskega zdravljenja, ponovitvi ali napredovanju bolezni, ko se rak razširi po telesu, prizadene vitalne organe in je onkološko zdravljenje izčrpano, se pojavi vedno več simptomov. Ti so vedno bolj raznoliki in zapleteni. Ker na bolezen, ki te simptome povzroča, ne moremo več vplivati, jih je potrebno ublažiti z dodatnimi ukrepi. Paliativna ali **blažilna oskrba** je aktivna, celostna obravnava bolnika z neozdravljivo boleznijo. Namen je izboljšanje KŽ bolnikov in pri tem upoštevati vse bolnikove potrebe kot tudi pomagati svojcem med boleznijo [2,16]. Najpogostejši simptomi napredovalega raka so bolečina, oslabeledost in utrujenost, neješčnost, hujšanje, kaheksija, zaprtje, dehidracija, oteženo dihanje in delirij. Pojavijo psihosocialne motnje kot so strah, žalost, vznemirjenost ter finančna ogroženost [2].

1.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA

1.2.1. DEFINICIJA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Kakovost življenja je multidimenzionalen koncept. Definicije pogosto poudarjajo komponente zadovoljstva z življenjem ter vključujejo vse dimenzije življenja, ki vplivajo na posameznika [23,27]. Je bolnikovo osebno dožemanje zdravstvenega stanja in vpliva bolezni ter njenega zdravljenja. Gre za zapleteno kombinacijo vpliva posameznikovih pričakovanj, izkušenj in dožemanj na njegovo fizično, psihološko in socialno funkcijo. Vključuje lahko tudi vidike splošnega zdravja, vloge posameznika v družbi, čustvenega in kognitivnega funkcioniranja ter eksistencialna vprašanja [24,26,27]. KŽ je torej posameznikovo dožemanje okoliščin v povezavi z njegovimi željami, cilji in pričakovanji

ter vključuje najmanj fizične, funkcionalne, psihološke in socialne vidike bolezni ter njenega zdravljenja [25].

KŽ ne le, da različnim ljudem različno pomeni, ampak se tudi spreminja s časom glede na trenutno situacijo posameznika [27]. Pričakovanja glede zdravja in sposobnost za soočanje z omejitvami ter nezmožnostmi lahko zelo vplivajo na posameznikovo doživetje zdravja in zadovoljstva z življenjem, zato lahko imata dva posameznika z enako stopnjo zdravja zelo različno KŽ [26]. Do razlik pride tudi zaradi pomena, ki ga posameznim težavam pripišejo bolniki – nekateri majhnim težavam pripisujejo velik pomen in obratno [25].

KŽ je večplasten pojem izpeljan iz osebnega doživljanja življenja kot celote in zajema mnogo več kot samo bolnikovo obolenje in zdravljenje. Vendar nas v zdravstvu pogosto zanima kako bolezen in njeno zdravljenje vpliva na vse vidike bolnikovega življenja, kar lahko ocenimo s posameznikovo **kakovostjo življenja v povezavi z zdravjem** (*angl. health-related quality of life*). Ta je bolj usmerjena kot KŽ in obravnava tiste vidike KŽ, na katere vplivata bolezen in zdravstveni ukrepi [23,24,25,27]. Zdravje tudi po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ni zgolj odsotnost bolezni, ampak stanje popolnega telesnega, duhovnega in socialnega blagostanja [16].

Determinante, ki vplivajo na KŽ lahko razdelimo v 3 kategorije in sicer determinante v povezavi s splošnim zdravjem (telesne, socialne in psihološke), determinante povezane z boleznijo in tiste, ki so posledica zdravljenja (slika 1) [24].



Slika 1: Determinante, ki vplivajo na KŽ

1.2.2. RAZLOGI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Razlogov za merjenje KŽ je več [27]. Do sredine 1980 je bilo glavno merilo za ocenjevanje učinkovitosti kemoterapije kvantiteta bolnikovega življenja. Uspešnost zdravljenja v onkologiji še danes najpogosteje merimo z zmanjšanjem tumorja, s časom do napredovanja bolezni ter celokupnim preživetjem, ki pa niso nujno kazalci olajšanja simptomov. Sedaj je že jasno, da je poleg ocenjevanja terapevtskih učinkov potrebno vključiti tudi bolnikovo mnenje [30]. Ni pomembna le dolžina preživetja, temveč tudi v kakšnem stanju je ta čas bolnik fizično, psihično, socialno in čustveno [25]. Sprejemljiva KŽ je za bolnika pogosto pomembnejša od objektivnih sprememb [24]. Psihološki učinek diagnoze raka in fizični učinek bolezni ter zdravljenja imata precejšen vpliv na bolnikovo KŽ. Zdravljenje lahko povzroči ozdravitev, podaljša življenje ali nadzoruje simptome, obenem pa ima ponavadi tudi toksične učinke. Bolniki z možno ozdravljivo boleznijo so običajno pripravljene sprejeti začasno poslabšanje KŽ ob potencialni možnosti podaljšanja življenja. Drugače pa je pri bolnikih s kroničnimi ali neozdravljivimi boleznimi. Ker ozdravitev ni možna, se cilji zdravljenja spremenijo v izboljševanje dobrega počutja in KŽ ter lajšanje simptomov. Pri bolnikih z razsejanim rakom se kemoterapija pogosteje uporablja za zazdravitev in ima manjši vpliv na podaljšanje preživetja, zato je njen glaven vpliv na KŽ. Tako postane KŽ še posebej pomembna in ocenjevanje le-te bi zato moralo biti eden izmed enakovrednih ciljev študij, ki preučujejo zdravljenje rakavih bolezni. Kemoterapija lahko izboljša KŽ z zmanjšanjem simptomov ali pa jo poslabša zaradi zdravljenjem povezanih toksičnih učinkov [23,24,27]. Zato je potrebno skrbno premisliti ali pričakovane koristi kemoterapije pretehtajo nevšečnosti in NU takega zdravljenja [25]. Vplivov zdravljenja na KŽ ne smemo zanemariti le, ker je te vplive težko meriti [26].

1.2.3. PROGNOŠTIČNA VLOGA OCENE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Pri rakavih bolnikih ima ocena KŽ pred začetkom in sprememba le-te med zdravljenjem pomembno prognošično vlogo pri napovedovanju preživetja. Več študij je potrdilo, da so ocene KŽ, ki jih podajo bolniki sami in ocene stanja bolnikove zmogljivosti (PS) zanesljivi napovedniki preživetja, predvsem splošna KŽ in fizično počutje. Ocena KŽ nam poda tudi informacije o uspešnosti zdravljenja in odzivu na terapijo. Bolniki z boljšo splošno KŽ pred začetkom zdravljenja se bolje počutijo tudi tekom zdravljenja [24,27,28].

1.2.4. MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

KŽ je subjektiven pojem, zato je za ustrezno oceno ključnega pomena, da jo ocenijo bolniki sami. Zdravniki, drugo medicinsko osebje ali svojci slabo ovrednotijo bolnikovo mnenje o njihovi KŽ. Številne študije so potrdile, da se lahko oceni KŽ opazovalca in bolnika močno razlikujeta, primerjave podajo zelo nizke korelacije [28]. Ocena opazovalcev je lahko pristranska, ker ti pogosto podcenijo psihološke vidike, precenijo pa pomembnost očitnih simptomov in fizičnih znakov.

KŽ je multidimenzionalen koncept, zato ga moramo tudi meriti z multidimenzionalnimi instrumenti, saj nam ti nam podajo bolj natančno oceno. Posamezno vprašanje o splošni KŽ je preveč ohlapno in nespecifično za samostojno uporabo, koristno pa je lahko kot del celotnega vprašalnika [27,28].

1.2.4.1. INSTRUMENTI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Za merjenje KŽ je razvitih veliko instrumentov. Obstaja veliko zanesljivih in veljavnih vprašalnikov za ocenjevanje z zdravjem povezane KŽ, nobeden pa ni standarden za uporabo v vseh situacijah. Izbira najprimernejšega instrumenta je odvisna od populacije ter izida, ki nas zanima, namena ocenjevanja in lastnosti instrumenta samega [23]. Vprašalniki so sestavljeni iz serij vprašanj, ki so po tematiki razporejena v različne sklope. Instrument, ki vsebuje področja, ki se nanašajo na fizično, socialno in čustveno blagostanje ter bi ustrezal naslednjim kriterijem, bi bil idealen:

- Področje, ki ga vprašalnik zajema, mora biti primerno za nameravano uporabo.
- Za pravilno oceno moramo vključiti vidike KŽ, ki so za bolnika pomembni.
- Instrument mora biti kratek, dovolj preprost in razumljiv, saj nizka komplanca poraja dvome o tem, ali so rezultati bolnikov, ki so ga izpolnili reprezentativni.
- Vprašalnik mora biti validiran [23,24].

Bolniki najpogosteje podajo svoje odgovore s pomočjo Likertove kategorične lestvice, ki je lahko štiri- (od sploh ne do zelo) ali sedem-stopenjska (od zelo slabo do odlično). Bolnik oceni kategorije po intenzivnosti ali pogostnosti. V uporabi pa je tudi vizualna analogna lestvica (*angl.* Visual Analogue Scale). Obe metodi sta enakovredni, validirani, zanesljivi in odzivni na spremembe [24].

1.2.4.2. NAJPOGOSTEJE UPORABLJANI INSTRUMENTI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

V zgodnjih raziskavah so KŽ enačili s funkcijskim statusom in jo merili s **Karnofsky PS lestvico** (ocenjuje le 3 dimenzije zdravstvenega stanja - aktivnost, zmožnost za delo in samooskrba) ali z lestvico **ECOG PS** (vsebuje še dimenzijo funkcionalnega delovanja). Lestvici nista validirani in imata zelo slabo ponovljivost rezultatov. Uporabni sta za pridobivanje informacij o bolnikovem odzivu na zdravljenje, sicer merita le ozko področje KŽ. Pogosteje za ocenjevanje z zdravjem povezane KŽ uporabljamo splošne ali usmerjene vprašalnike. Poročanje bolnikov o svoji KŽ preko različnih vprašalnikov je trenutno prevladujoča metoda ocenjevanja KŽ v študijah sistemskega zdravljenja raka [23,24,25].

Splošni (ali generični) vprašalniki

Namenjeni so za splošno uporabo, ne glede na vrsto bolezni ali zdravstveno stanje bolnika. Poudarjajo merjenje splošnega zdravja in predpostavljajo, da slabše zdravstveno stanje pomeni slabšo KŽ. To je slabost teh vprašalnikov, saj se posamezniki lahko različno odzovejo na podobne stopnje poslabšanja. Prednost splošnih vprašalnikov pa je, da lahko zaradi njihove široke uporabnosti pridobimo normativne podatke za populacijo, s katerimi nato medsebojno primerjamo rezultate bolne z zdravo populacijo [23,27]. *Primeri* generičnih vprašalnikov so npr. Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), EuroQol (EQ-5D), Patient Generated Index (PGI) in mnogi drugi [27].

Usmerjeni vprašalniki

Ostaja več vrst usmerjenih vprašalnikov. Poznamo za bolezen specifične vprašalnike (usmerjeni v težave in učinke povezane z boleznijo ali njenim zdravljenjem), za stanje specifične vprašalnike (ocenjujejo specifična stanja kot so bolečina, utrujenost in depresija) in za zdravljenje specifične vprašalnike (ocenjujejo težave, ki se pojavljajo pri določeni obliki zdravljenja) [23].

Za ocenjevanje KŽ bolnika z rakom je sestavljenih veliko za **bolezen specifičnih vprašalnikov**. Nekateri so namenjeni samo določeni vrsti rakavega obolenja, nekateri pa s širitvijo splošnega jedrnega vprašalnika z dodatnimi moduli postanejo specifični za določene vrste raka [23]. Med slednje sodi tudi **European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Questionnaire 30 (QLQ-C30)** (priloga 4). Preveden je v veliko jezikov in je najpogosteje uporabljan vprašalnik za vrednotenje KŽ v multinacionalnih kliničnih študijah rakavih obolenj. Izkazuje zadovoljive

do odlične psihometrične lastnosti, 8 od 9 funkcionalnih domen dosega minimalne standarde za zanesljivost. Za najšibkejšega se je izkazal sklop, ki ocenjuje vlogo posameznika v družbi, saj je med krajšimi v vprašalniku. Pri večini meritev je sposoben zaznati razlike v učinkovitosti terapij, med bolniki z različnim PS in z različno toksičnostjo terapije. Je odziven na spremembe skozi čas. Rezultati študij podpirajo dejstvo, da je vprašalnik EORTC QLQ-C30 zanesljiv in validiran instrument [27,30].

Vprašalnik EORTC QLQ-C30 je sestavljen iz 30 vprašanj, ki se nanašajo na pretekli teden. Ta so razdeljena v 9 sklopov: 5 na področju funkcionalnosti (telesno, čustveno, kognitivno in socialno funkcioniranje ter opravljanje funkcij), 3 za najpogostejše simptome (utrujenost, bolečina, S/B) in eno o splošnem zdravstvenem stanju ter KŽ. Pridruženo je tudi večje število samostojnih vprašanj o najpogostejših simptomih o katerih poročajo bolniki z rakom (dispneja, izguba apetita, nespečnost, zaprtje in diareja) ter vprašanje o finančnih težavah. Bolniki odgovarjajo s pomočjo Likertove štiri-stopenjske lestvice, le pri vprašanjih o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ je ta lestvica sedem-stopenjska. Pri funkcionalnih sklopih in sklopu o splošnem zdravstvenem stanju ter KŽ pomeni višja vrednost boljšo raven funkcioniranja, pri vprašanjih o simptomih pa višje vrednosti pomenijo večjo izraženost simptomatike [27,30].

Vprašalnik EORTC QLQ-C30 lahko dopolnimo z moduli za posamezne vrste raka (**EORTC Disease- or Treatment-Specific Modules**). S tem dobimo podrobnejše informacije, ki so pomembne pri populaciji bolnikov z določeno vrsto rakavega obolenja. Dodatki vsebujejo vprašanja o simptomih povzročenih s specifično lokacijo tumorja in o NU povzročenih s terapijo določenega rakavega obolenja [27,31]. Trenutno je na voljo 15 modulov za različne lokacije rakavih obolenj, mnoge še razvijajo [31].

Quality of life Questionnaire Lung Cancer module 13 (QLQ- LC13) (priloga 5) obsega 13 vprašanj, ki se nanašajo na minuli teden, in je namenjen za uporabo pri bolnikih s pljučnim rakom, ki se zdravijo sistemsko in/ali z radioterapijo. Vključuje vprašanja o najpogostejših simptomih povezanih s pljučnim rakom (kot je kašelj, hemoptize, dispneja, bolečina) in o NU zdravljenja (boleča usta ali jezik, težave pri požiranju, periferne nevropatije, alopecija). Na vprašanja bolniki odgovarjajo s pomočjo Likertove štiri-stopenjske lestvice. Dodatek je bil preizkušen skupaj z jedrnim vprašalnikom [31].

Primeri usmerjenih vprašalnikov so še Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G), Functional Living Index – Cancer Scale (FLIC), Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) in mnogi drugi [23,25].

2. NAMEN IN CILJI

Namen naše raziskave je ovrednotiti kakovost življenja bolnikov s pljučnim rakom v povezavi z varnostjo sistemskega zdravljenja prvega reda.

Cilja naloge sta:

- preučiti povezavo med kakovostjo življenja bolnikov s pljučnim rakom in varnostjo sistemskega zdravljenja prvega reda v celotnem obdobju zdravljenja ter
- preučiti povezavo med kakovostjo življenja v povezavi z bolnikovimi lastnostmi (demografske in klinične značilnosti bolnika).

Zanimalo nas je:

- ali imajo bolniki s pojavom več neželenih dogodkov slabšo kakovost življenja,
- ali se neželeni dogodki v večji meri pojavijo pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti in z več komorbidnostmi,
- ali slabša kakovost življenja ob začetku zdravljenja vodi v pojav neželenih dogodkov.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. IZVEDBA RAZISKAVE

Raziskavo smo opravljali v Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik (Klinika Golnik). Klinika Golnik je terciarna ustanova za diagnostiko in zdravljenje bolnikov s pljučnimi, alergijskimi in ostalimi internističnimi boleznimi. Poleg klinične dejavnosti opravljajo tudi raziskovalno in pedagoško dejavnost, njihova onkološka dejavnost pa je usmerjena k zdravljenju in zgodnjemu odkrivanju pljučnega raka.

Načrtovanje raziskave in ciljna populacija

Raziskava je bila zastavljena kot nerandomizirana retro- in prospektivna raziskava pri bolnikih s potrjenim pljučnim rakom, pri katerih je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje na bazi platine prvega reda v Kliniki Golnik. Vključevanje bolnikov v raziskavo je potekalo od oktobra 2012 do junija 2013. Želeli smo vključiti 50 bolnikov, od tega smo pričakovali, da bo bolnikov z DPR približno 20, bolnikov z NDPR pa okoli 30.

Kriteriji vključitve

V raziskavo so bili vključeni bolniki:

- s potrjeno diagnozo pljučnega raka (DPR ali NDPR),
- pri katerih je bilo za zdravljenje rakavega obolenja uvedeno sistemsko zdravljenje (kemoterapija) na bazi platine prvega reda,
- z razsejano boleznijo stadija III ali IV,
- starejši od 18 let,
- ki so sposobni pisnega in govornega sporazumevanja v slovenskem jeziku.

Kriteriji izključitve

V raziskavo nismo vključili bolnikov, ki:

- so bili ali bodo zdravljeni z operativno odstranitvijo tumorja (adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje),
- so predhodno že bili zdravljeni sistemsko za raka pljuč,
- niso zmožni ali pripravljeni izpolniti vprašalnika.

Umik bolnika iz raziskave

Bolnika smo trajno umaknili iz raziskave, če je:

- bolnik preklical privolitev ali odklanjal nadaljnje sodelovanje,

- prišlo do prekinitve sistemskega zdravljenja ali spremembe načina zdravljenja pred zaključenim 6. krogom zdravljenja. Bolnike smo sledili do največ 6. kroga sistemskega zdravljenja.

Pred vključitvijo v raziskavo so bili vsi bolniki seznanjeni z namenom in potekom raziskave, pridobljen je bil njihov ustni pristanek. Sodelovanje v raziskavi je bilo prostovoljno, bolniki so lahko kadarkoli izstopili iz raziskave, brez potrebe pojasnjevanja vzroka.

3.2. ZBIRANJE PODATKOV

Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnikove zdravstvene dokumentacije Klinike Golnik: iz bolnišnične podatkovne baze Birpis in popisov bolnikov.

Splošni podatki

O bolnikih smo zbrali naslednje podatke:

- Kratica imena in priimka bolnika, bolnišnična matična številka, spol in starost.
- Tip pljučnega raka: DPR ali NDPR.
- Razširjenost rakavega obolenja: zabeležili smo si TNM klasifikacijo ob postavitvi diagnoze in na podlagi te opredelili stadij bolezni.
- Število z zasevki zajetih organov.
- Stanje zmogljivosti (PS): tega zdravnik onkolog oceni (po ECOG lestvici) pred vsakim krogom sistemskega zdravljenja.
- Pridružene bolezni: vrednotili smo jih s Charlsonovim indeksom komorbidnosti (*angl.* Charleson Comorbidity Index - CCI). Gre za skupno prognostično oceno spremljajočih bolezni, ki so prisotne pri posamezniku. Dobimo ga s seštevanjem stopenj, ki so z določeno težo pripisane določenim boleznim [33].
- Kadilski status: bolnikove kadilske navade smo ocenili kot nekadilec, bivši kadilec in aktivni kadilec. Bivši kadilec je oseba, ki ni kadila v zadnjih 6 mesecih.

Podatki o zdravljenju

O sistemskega zdravljenju rakavega obolenja smo zbrali naslednje podatke:

- Shema zdravljenja: bolniki so prejeli eno od 6 shem zdravljenja in sicer shemo, ki je vsebovala cisplatin (cisplatin-etopozid, cisplatin-gemcitabin ali cisplatin-pemetreksed) ali

shemo, ki je vsebovala karboplatin (karboplatin-etopozid, karboplatin-gemcitabin ali karboplatin-pemetreksed).

- Število prejetih krogov sistemskega zdravljenja.
- Datum vsakega kroga zdravljenja.

3.3. MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Kakovost življenja smo vrednotili z uporabo slovenske različice vprašalnika EORTC QLQ-C30 verzija 3.0 (priloga 4) skupaj z modulom za pljučni rak - EORTC QLQ-LC13 (priloga 5), ki sta prevedena s strani EORTC Quality of Life skupine ter ob zaprositvi dostopna na njihovih spletnih straneh. Za ta instrument smo se odločili, ker se osredotoča na fizične vidike in NU sistemskega zdravljenja ter ima razvit dodatek za pljučni rak. Za namen raziskave smo bolnike prosili za sodelovanje pri izpolnjevanju vprašalnikov. Bolniki so oba vprašalnika izpolnjevali hkrati pred pričetkom vsakega kroga zdravljenja, torej dan pred aplikacijo kemoterapije.

3.3.1. SPLOŠNA NAVODILA ZA OCENJEVANJE VPRAŠALNIKOV

Pridobljene podatke iz vprašalnikov smo ovrednotili v skladu z priročnikom EORTC QLQ-C30, ki vsebuje navodila za ocenjevanje QLQ vprašalnikov [31].

Vprašalnik EORTC QLO-C30

Ta vprašalnik vključuje 30 vprašanj, ki so razdeljena v 5 sklopov vprašanj iz področja funkcioniranja, 3 sklope vprašanj o simptomih, en sklop o splošnem zdravstvenem stanju ter KŽ in 6 samostojnih vprašanj (preglednica II). Vsak sklop vsebuje različna vprašanja, nobeno se ne ponovi v več kot enem sklopu.

Za merilo KŽ ob pričetku zdravljenja in spremembo le-te med zdravljenjem smo upoštevali sklop o splošni KŽ in zdravstvenem stanju (vprašnji 29 in 30 EORTC QLQ-C30 vprašalnika). Tako smo se odločili, ker je ta sklop najbolj splošen, zajema celotno KŽ v povezavi z zdravjem in dobimo s tem za oceno KŽ le en rezultat.

Preglednica II: Pregled vprašanj iz vprašalnika EORTC QLQ-C30 po sklopih

	Število vprašanj	Razpon vprašanj	Zaporedna št. vprašanj ¹
Splošno zdravstveno stanje / KŽ			
Splošno zdravstveno stanje / KŽ	2	6	29, 30
Funkcionalni sklopi			
Fizično funkcioniranje	5	3	1, 2, 3, 4, 5
Opravljanje funkcij	2	3	6, 7
Čustveno funkcioniranje	4	3	21, 22, 23, 24
Kognitivno funkcioniranje	2	3	20, 25
Socialno funkcioniranje	2	3	26, 27
Sklopi vprašanj in samostojna vprašanja o simptomih			
Utrujenost	3	3	10, 12, 18
Slabost in bruhanje	2	3	14, 15
Bolečina	2	3	9, 19
Dispneja	1	3	8
Nespečnost	1	3	11
Izguba apetita	1	3	13
Zaprtje	1	3	16
Diareja	1	3	17
Finančne težave	1	3	28

¹ – gre za zaporedna števila vprašanj v vprašalniku EORTC QLQ-C30 verzija 3.0

Legenda: KŽ pomeni kakovost življenja

Princip ocenjevanja je enak za sklope kot za samostojna vprašanja:

1. Najprej izračunamo povprečje vseh vprašanj (I_1, I_2, \dots do I_n), ki sodijo v posamezen sklop; to je neobdelan rezultat (*angl.* Raw Score – RS).

$$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

2. Za standardizacijo in lažjo interpretacijo rezultatov se vsi linearno pretvorijo v lestvico od 0 do 100; dobimo **oceno**. Za izračun ocen sledimo spodnjim enačbam (Enačbe 1), za funkcionalne sklope se enačba malo razlikuje od tistih za izračun ocen o simptomih ali splošnem zdravstvenem stanju in KŽ. Višja vrednost ocene lahko pomeni boljšo raven funkcioniranja ali večjo izraženost simptomatike.

Enačbe 1: Enačbe za izračun ocen vprašalnikov

Funkcionalni sklopi $ocena = [1 - (RS - 1) / razpon] \times 100$

Sklopi vprašanj ali samostojna vprašanja o simptomih $ocena = [(RS - 1) / razpon] \times 100$

Splošno zdravstveno stanje / KŽ $ocena = [(RS - 1) / razpon] \times 100$

Razpon je razlika med največjo in najmanjšo možno vrednostjo odgovora. Vprašalnik EORTC QLQ-C30 je zasnovan tako, da imajo vsa vprašanja enega sklopa enak razpon. Zato je razpon stopenj odgovorov enak razponu neobdelanega rezultata. Na večino vprašanj bolniki odgovarjajo s 4-stopenjsko lestvico (od 1 do 4), torej je razpon 3. Le vprašanja o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ imata lestvico sedmih možnih odgovorov in razpon 6 [31].

Vprašalnik EORTC QLQ-LC13

Vključuje en sklop vprašanj za oceno dispneje in vrsto samostojnih vprašanj o najpogostejših simptomih povezanih z rakom pljuč, o NU zdravljenja ter o bolečini (preglednica III).

Preglednica III: Pregled vprašanj iz vprašalnika EORTC QLQ-LC13 po sklopih

	Število vprašanj	Razpon vprašanj	Zaporedna št. vprašanj
Sklopi vprašanj in samostojna vprašanja o simptomih			
Dispneja	3	3	3, 4, 5
Kašelj	1	3	1
Hemoptize	1	3	2
Boleča usta, jezik	1	3	6
Disfagija	1	3	7
Periferna nevropatija/parestezija	1	3	8
Alopecija	1	3	9
Bolečine v prsih	1	3	10
Bolečine v roki ali rami	1	3	11
Bolečine drugod po telesu	1	3	12

Princip ocenjevanja je identičen načinu ocenjevanja sklopov vprašanj ali samostojnih vprašanj o simptomih vprašalnika EORTC QLQ-C30 [31].

Pri ocenjevanju vprašalnikov smo morali nekatere odgovore označiti kot neveljavne, najpogosteje, če so bolniki pri enem odgovoru obkrožili 2 številki ali eno številko in zraven še besedo, ki ni ustrezala obkroženi številki. V takih primerih smo zapisali, da podatek manjka, saj kaže na nerazumevanje oz. ni jasno razvidno kateri odgovor je pravi.

3.3.2. MANJKAJOČI PODATKI

Ločimo 2 vrsti manjkajočih podatkov, na katere naletimo pri zbiranju vprašalnikov: lahko manjka odgovor na eno ali več vprašanj ali pa je manjkajoč celoten vprašalnik.

Manjkajoči odgovori

Za vstavljanje manjkajočih odgovorov obstaja več metod, saj analiza le popolnoma rešenih vprašalnikov in izključitev tistih z manjkajočimi podatki pomeni veliko izgubo statistične moči zaradi premajhnega vzorca. Poleg tega, da s tem vključimo dodaten kriterij izključitve, lahko, da so zato rezultati manj zanesljivi in vzorec bolnikov nereprezentativen. Namen nadomeščanja manjkajočih podatkov je vstavljanje vrednosti, ki ohranijo razmerja med vprašanji v sklopih in najboljše zrcalijo najverjetnejšo pravo vrednost. Pri multidimenzijskih instrumentih za ocenjevanje KŽ se najpogosteje uporablja enostavna metoda vstavljanja, ki predpostavlja, da je manjkajoč odgovor enak povprečju obstoječih odgovorov. Rezultat izračunamo, tako da manjkajoč/-e odgovor/-e spregledamo ob izpolnjenemu pogoju, da je v posameznemu sklopu vprašanj prisotnih vsaj polovica vseh odgovorov. S to metodo ne moremo nadomestiti manjkajočih odgovorov pri samostojnih vprašanjih, kot tudi če v sklopu manjka več kot polovica odgovorov. V tem primeru označimo, da odgovor manjka [27,31]. To metodo vstavljanja manjkajočih odgovorov smo uporabili tudi v naši raziskavi.

Manjkajoči vprašalniki

Ti predstavljajo večji problem kot manjkajoči odgovori. Razvitih je več statističnih metod za vstavljanje najverjetnejših vrednosti. Uporabimo lahko podatke drugih »podobnih« bolnikov, vrednosti prejšnjih ali kasnejših ocen KŽ istega bolnika ali kombinacijo obojega [27,31]. V naši raziskavi manjkajočih vprašalnikov nismo nadomeščali.

3.3.3. VREDNOTENJE TEŽAV SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Za prikaz trendov ocen KŽ in sicer kategorij funkcioniranja, akutnih težav ter subakutnih in poznih težav smo vprašanja iz obeh vprašalnikov razdelili med kategorije kot je prikazano v spodnji preglednici (preglednica IV).

Preglednica IV: Razdelitev vprašanj iz obeh vprašalnikov med kategorije

<u>Celokupna ocena</u>		
<u>Vprašalnik</u>		<u>Št. vprašanja¹</u>
EORTC QLQ-C30	Fizično funkcioniranje	1, 2, 3, 4, 5
	Opravljanje funkcij	6, 7
	Čustveno funkcioniranje	21, 22, 23, 24
	Kognitivno funkcioniranje	20, 25
	Socialno (družbeno) funkcioniranje	26, 27
	Splošno zdravstveno stanje / KŽ	29,30
<u>Akutne težave</u>		
<u>Vprašalnik</u>		<u>Št. vprašanja¹</u>
EORTC QLQ-C30	Izguba apetita	13
	Slabost in bruhanje	14,15
	Zaprtje	16
	Diareja	17
	<u>Subakutne in pozne težave</u>	
<u>Vprašalnik</u>		<u>Št. vprašanja¹</u>
EORTC QLQ-C30	Utrujenost	10,12,18
	Nespečnost	11
EORTC QLQ-LC13	Periferna nevropatija/parestezija	8
	Alopecija	9

¹ – gre za zaporedna števila vprašanj v vprašalniku EORTC QLQ-C30 verzija 3.0

Legenda: EORTC QLQ-C30 pomeni jedrni vprašalnik s 30 vprašanji o kakovosti življenja, ki ga je razvila EORTC; EORTC QLQ-LC13 pomeni vprašalnik s 13 vprašanji o kakovosti življenja – modul za pljučni rak, ki ga je razvila EORTC; KŽ pomeni kakovost življenja

3.3.4. INTERPRETACIJA SPREMEMB REZULTATOV VPRAŠALNIKOV

Za interpretacijo sprememb rezultatov vprašalnikov med krogi zdravljenja smo uporabili lestvico, ki definira za 5 do 10 točk različno oceno od izhodiščne kot relativno majhno spremembo. Razlika za 10 do 20 točk od izhodišča pomeni zmerno spremembo in razlika za več kot 20 točk veliko spremembo. Šele to razliko bolnik s svojega stališča zazna kot klinično pomembno spremembo. Razlike so možne v smeri izboljšanja ali poslabšanja, meje pa so za oba primera enake [38].

3.4. VREDNOTENJE VARNOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Varnost systemskega zdravljenja smo ocenjevali na 4 načine in vsak od teh 4 načinov vrednotenja varnosti je pomenil **neželen dogodek** tekom zdravljenja:

1. Ocenjevanje pojavnosti neželenih učinkov pri posameznemu bolniku: Pred vsakim krogom zdravljenja morebiten pojav NU ovrednotimo, bolnik o njih poroča zdravniku ali medicinski sestri. Za vrednotenje NU so v uporabi poenoteni kriteriji toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov CTCAE, ki jih je razvil ameriški Nacionalni inštitut za rakava obolenja (NCI). Resnost NU ocenimo s stopnjami izraženosti od 0 do 4, od blagih do življenje ogrožajočih, ter stopnjo 5, ki pomeni smrt zaradi NU. Med NU o katerih bolnik poroča medicinski sestri sodijo alopecija, spremembe na koži, izguba apetita, slabost, bruhanje, obstipacija, driska, vnetje ustne sluznice in utrujenost ter morebitne druge, ki so se pojavili. Neželene učinke kot so nevtropenija, febrilna nevtropenija, trombocitopenija, nevtoksičnost, anemija pa s pomočjo CTCAE kriterijev oceni zdravnik. Zanimale so nas vse stopnje pojava NU, kot neželen dogodek pa smo upoštevali pojav NU gradusa 3, 4 ali 5.

2. Hospitalizacije zaradi NU pri posameznemu bolniku: Beležili smo hospitalizacije bolnika zaradi NU, ki so se pojavili kot posledica systemskega zdravljenja (npr. febrilna nevtropenija, nevtropenija in okužbe, anemija, podaljšana S/B...). Kot hospitalizacijo smo šteli tiste bolnišnične obravnave zaradi katerih se je bolnik pred naročenim datumom vrnil v našo oz. katerokoli drugo ustanovo ali je moral po aplikaciji kemoterapije ostati hospitaliziran dlje kot običajne 3 dni. Med te hospitalizacije nismo šteli tistih po zaključku systemskega zdravljenja 1. reda (več kot 3 tedne kasneje), ki so bile potrebne zaradi poslabšanja stanja oz. napredovanja bolezni.

3. Prestavljanje krogov aplikacije sistemskega zdravljenja pri posameznemu bolniku: med krogi zdravljenja je običajno 21 dni premora. Če se je ta čas podaljšal smo to zabeležili skupaj z razlogom, ki je najpogosteje pojav NU ali splošno neugodno stanje bolnika za aplikacijo kemoterapije. Kot neželen dogodek smo šteli, če je imel bolnik prestavljena vsaj 2 kroga zdravljenja. Kot prestavljen krog kemoterapije nismo šteli zamikov zaradi npr. praznikov.

4. Prekinitve sistemskega zdravljenja zaradi NU pri posameznemu bolniku: Če je bolnik moral sistemsko zdravljenje prekiniti zaradi pojava NU smo to zabeležili kot varnostni dogodek.

Glede na to ali se je neželen dogodek pri posameznemu bolniku tekom sistemskega zdravljenja pojavil ali ne smo oblikovali **skupino bolnikov z neželenimi dogodki**.

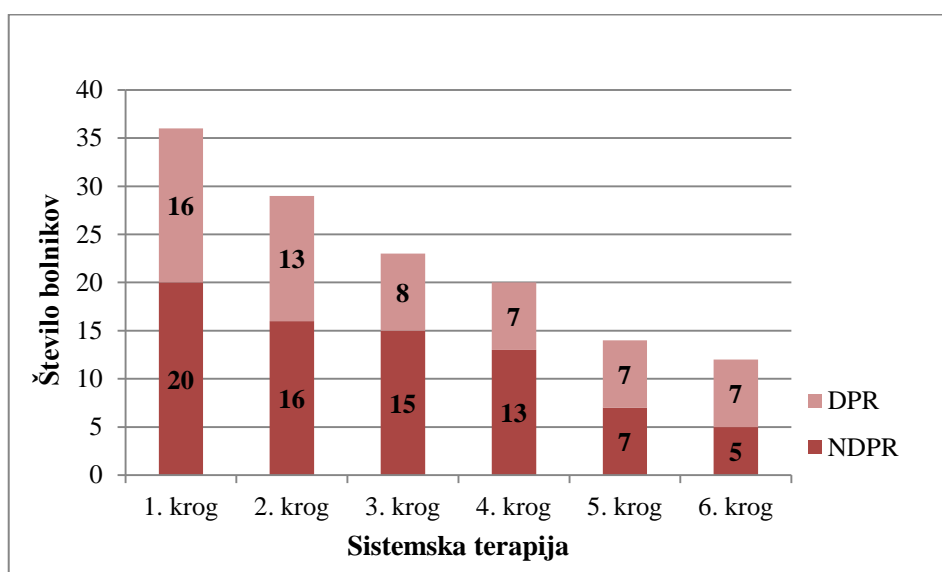
3.5. STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Podatke smo vnesli v podatkovno bazo ter jih analizirali s statističnim programskim paketom IBM SPSS Statistics za Windows verzija 20.0. Za prikaz zbranih podatkov smo uporabili metode opisne statistike (aritmetična sredina, mediana, mere razpršenosti in frekvenčne porazdelitve, standardna deviacija). Za primerjavo različnih skupin bolnikov smo uporabili neparametrični Mann – Whitney U test ali Kruskal – Wallis test. Za kategorične spremenljivke smo uporabili hi-kvadrat test. V primeru, da so bile vrednosti pričakovanih frekvenc manjše od 5 smo upoštevali Fisher-jev natančni test verjetnosti (Fisher's exact test). Za primerjavo dveh zveznih spremenljivk pa smo uporabili Spearmanov test korelacije. Pri vseh testih smo upoštevali obojestransko tveganje, kot statistično značilne povezave pa smo opredelili tiste z vrednostjo $p < 0,05$ (5 % tveganje) [7,8].

V raziskavo je bilo vključenih 36 bolnikov, vendar je bila analiza primerjave splošnih značilnosti bolnikov in varnosti njihovega zdravljenja glede na spremembo splošne KŽ možna le pri 30 bolnikih. Tu nismo mogli vključiti bolnikov, ki so prejeli le en krog sistemskega zdravljenja, saj zanje ni bilo možno izračunati spremembe v splošni KŽ, ker smo imeli zanje le eno oceno KŽ. Prav tako je bila analiza primerjave začetne KŽ bolnikov glede na potek zdravljenja mogoča le pri 32 bolnikih, saj nismo mogli vključiti 4 bolnikov za katere nimamo začetne ocene splošne KŽ.

4. REZULTATI

V raziskavo smo vključili 36 bolnikov, od tega je bilo 20 bolnikov z NDPR in 16 z DPR. Od celotnega vzorca je pred zaključenim 6. krogom sistemsko zdravljenje zaključilo 24 bolnikov (15 bolnikov z NDPR in 9 z DPR). Pregled števila bolnikov po prejetih krogih zdravljenja je na spodnji sliki (slika 2). Vključeni bolniki so povprečno dobili 4 kroge zdravljenja (z razponom 1 – 6 krogov).



Slika 2: Število bolnikov po krogih zdravljenja

4.1. SPLOŠNI PODATKI O BOLNIKIH IN PODATKI O NJIHOVEM ZDRAVSTVENEM STANJU TER ZDRAVLJENJU

Med bolniki, ki smo jih vključili v našo raziskavo, je bila približno polovica žensk. Povprečna starost vseh bolnikov je znašala 64 let (z razponom 50-78 let). Več kot polovica vključenih bolnikov je aktivnih kadilcev. Polovica bolnikov je imela z zasevki zajeta več kot 2 organa, približno polovica pa stopnjo komorbidnosti ocenjeno po CCI 1. Med vključenimi bolniki je bilo številčno največ bolnikov z oceno stanja zmogljivosti PS 1 pred začetkom zdravljenja. Bolniki so bili pogosteje kot s karboplatinom zdravljeni s shemami, ki so vključevale cisplatin. Splošni podatki o bolnikih in podatki o njihovem zdravstvenem stanju ter zdravljenju so prikazani v spodnji preglednici (preglednica V).

Preglednica V: Splošni podatki o bolnikih, o njihovem zdravstvenem stanju ter zdravljenju

	n=36
Spol [n (%)]	
Ženske	19 (52,8)
Moški	17 (47,2)
Starost [leta]	
Povprečje (razpon)	64 (50-78)
Kadilski status [n (%)]	
Nekadilec	2 (5,6)
Kadilec	20 (55,5)
Bivši kadilec	14 (38,9)
Število z zasevki zajetih organov [n (%)]	
1 organ	6 (16,7)
2 organa	12 (33,3)
> 2 organa	18 (50,0)
Komorbidnosti – CCI [n (%)]	
0	13 (36,1)
1	17 (47,2)
2	6 (16,7)
PS pred začetkom zdravljenja [n (%)]	
PS 0	5 (13,9)
PS 1	25 (69,4)
PS ≥ 2	6 (16,7)
Shema zdravljenja: cis- ali karboplatin [n (%)]	
Shema s cisplatinom	26 (72,2)
Shema s karboplatinom	10 (27,8)

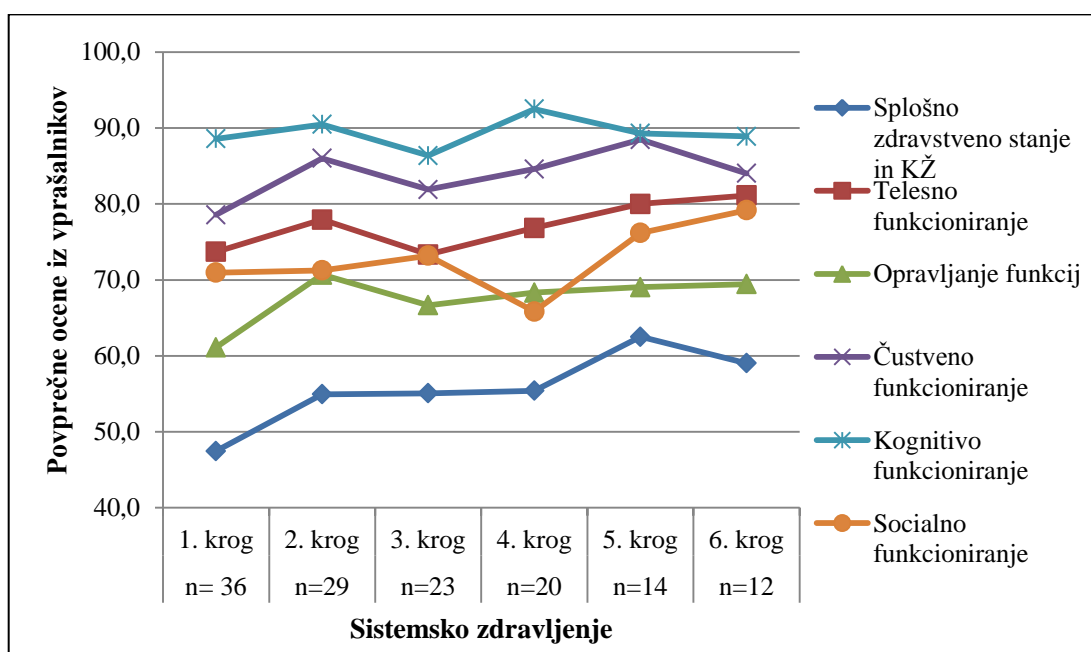
Legenda: CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti; PS pomeni stanje bolnikove zmogljivosti (*angl.* performance status)

4.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA TEKOM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Skupno smo zbrali 133 vprašalnikov, 4 vprašalniki so bili manjkajoči (3,0 %), manjkajočih odgovorov iz vseh vprašalnikov za vse bolnike pa je bilo 47 (0,8 %).

Ocene KŽ bolnikov tekom celotnega zdravljenja so prikazane na spodnjih slikah. Prikazane so ocene iz kategorij funkcioniranja (celokupna ocena), kategorij akutnih težav in kategorij subakutnih ter poznih težav zdravljenja. Časovne trende spreminjanja prikazujejo slike 3 - 5. Sliki 6 in 7 pa prikazujeta razlike v odgovorih bolnikov na vprašanja iz izbranih kategorij. Razlike smo izračunali glede na spremembo odgovorov med začetno oceno KŽ ter oceno pred 3. krogom in pred 6. krogom.

Časovni trendi kažejo, da se ocene kategorij funkcioniranja med sistemskim zdravljenjem rahlo izboljšujejo. Največ nihanja je opaziti pri socialnem funkcioniranju, vendar so vse povprečne vrednosti ves čas dokaj visoko (nad 60). Najnižje od vseh je ocenjena kategorija splošnega zdravstvenega stanja in KŽ, je pa tudi pri tej opazna rast tekom zdravljenja.

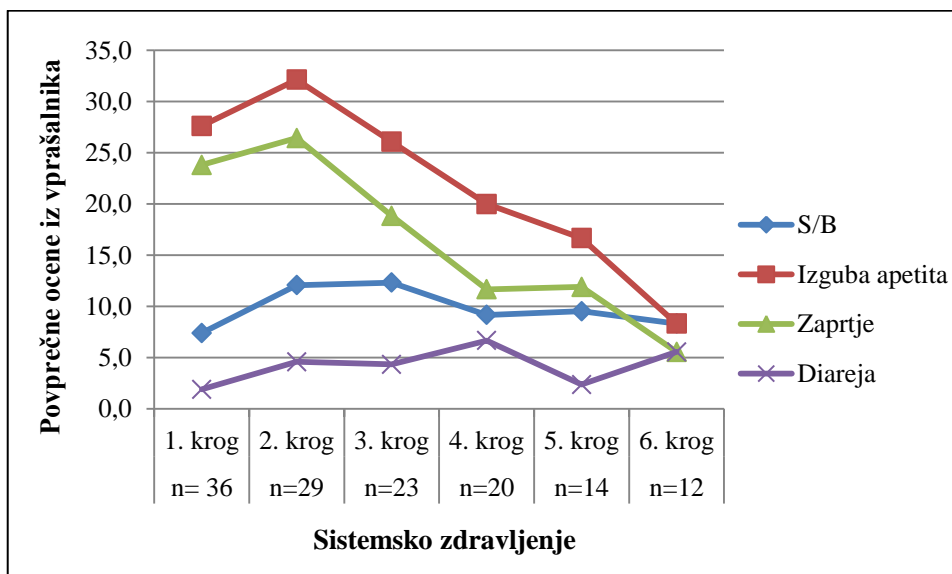


Slika 3: Časovni trendi kategorij funkcioniranja

(pri tem je 100 najvišja možna ocena funkcioniranja in 0 najnižja možna ocena)

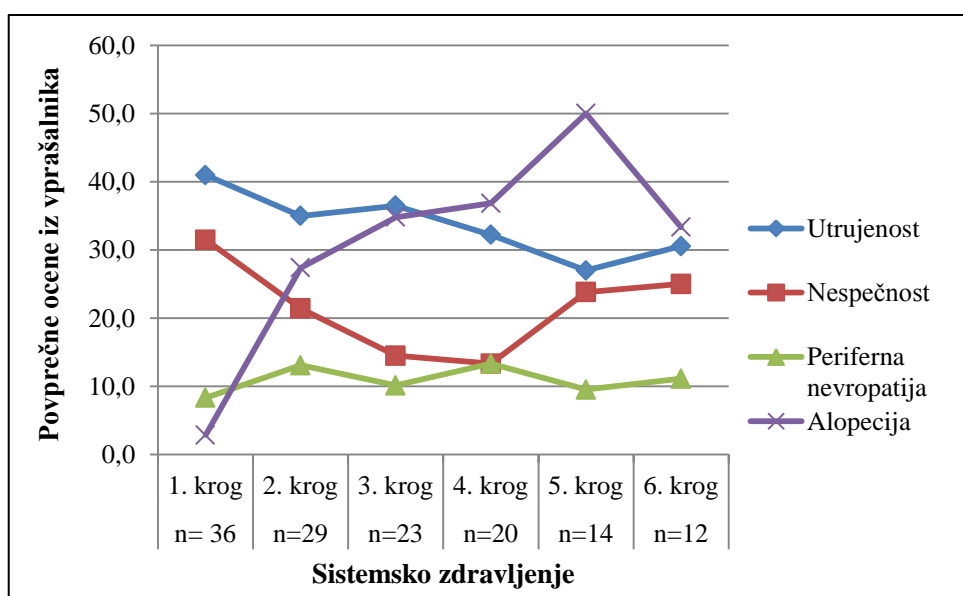
Za razliko od kategorij funkcioniranja, kjer višje vrednosti pomenijo boljše raven funkcioniranja, pa velja pri težavah opomniti, da višje vrednosti pomenijo večjo izraženost simptomatike in kažejo na slabše stanje. Pri akutnih težavah vidimo, da sta bili tekom

zdravljenja izguba apetita in zaprtje postopoma vedno manj izraženi (velik padec), S/B ter diareja pa enako ali v zelo majhni meri bolj izraženi (zelo rahla rast). Med subakutnimi ter poznimi težavami pa je slika bolj razgibana. Tekom systemskega zdravljenja je vedno bolj izražena alopecija, ki močno narašča, vendar potem po 5. krogu tudi pade. Izraženost utrujenosti in nespečnosti se zmanjšuje, a nespečnost proti koncu zdravljenja znova poraste. Najmanj sprememb je opaziti pri periferni nevropatiji.



Slika 4: Časovni trendi kategorij akutnih težav

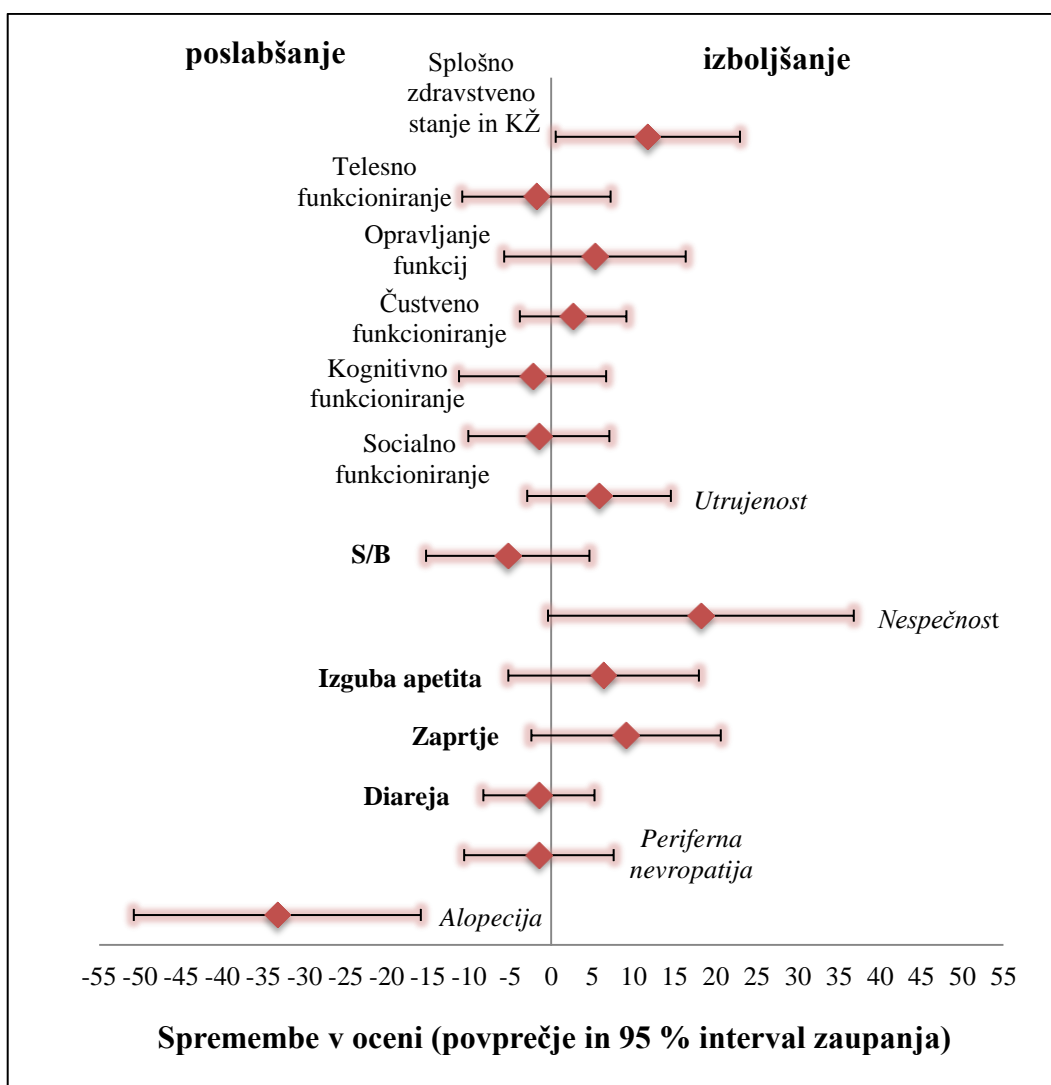
(pri tem 100 pomeni najvišjo možno izraženo simptomatiko in 0 najnižjo možno izraženo)



Slika 5: Časovni trendi kategorij subakutnih ter poznih težav

(pri tem 100 pomeni najvišjo možno izraženo simptomatiko in 0 najnižjo možno izraženo)

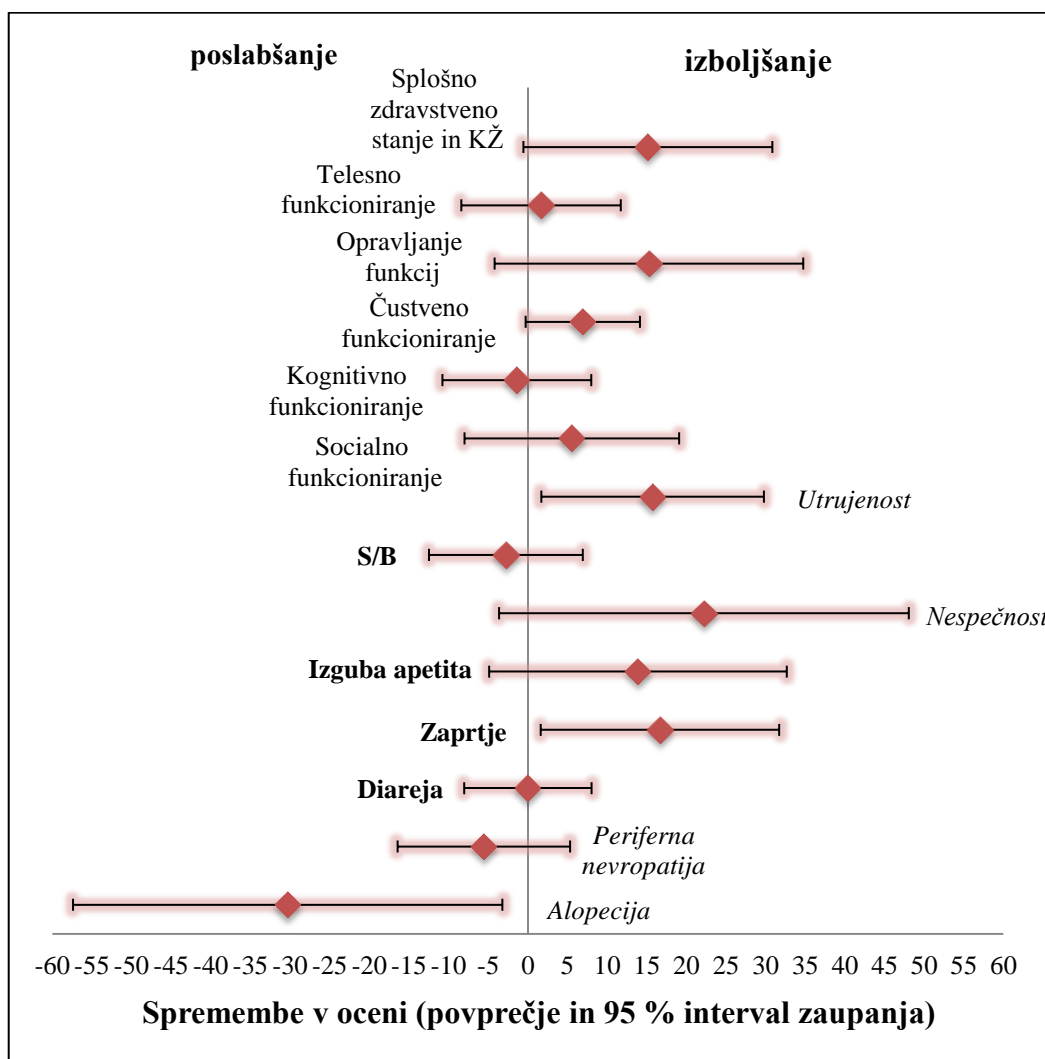
Slika (slika 6), ki prikazuje spremembe ocen pred pričetkom zdravljenja in 3. krogom, kaže, da se je splošno zdravstveno stanje in KŽ izboljšala toliko, da kaže zmerno spremembo, kategorija opravljanja funkcij se je malo izboljšala, pri ostalih kategorijah funkcioniranja pa sprememb ni. Utrujenost, izguba apetita in zaprtje so kategorije, ki so se glede na začetno stanje izboljšale (in dosegajo mejo majhne spremembe), medtem ko sta se S/B malo poslabšala. Do zmernega izboljšanja je prišlo pri nespečnosti, do velikega poslabšanja pa pri alopeciji.



Slika 6: Spremembe kategorij KŽ med začetno oceno in oceno pred 3. krogom

Legenda: KŽ pomeni kakovost življenja, S/B pomeni slabosti in/ali bruhanje; težave, ki so zapisane **odebeljeno** so akutne težave, tiste zapisane *poševno* subakutne in pozne, ostale pa so kategorije celokupnega funkcioniranja.

Slika (slika 7), ki kaže spremembe ocen pred začetkom zdravljenja in 6. krogom, pa nam pove, da sta se kategoriji splošnega zdravstvenega stanja in KŽ ter opravljanja funkcij izboljšali zmerno, kategoriji čustvenega in družabnega funkcioniranja malo, pri ostalih kategorijah pa sprememb ni. Periferna nevropatija se je malo poslabšala, do zmernega izboljšanja je prišlo pri izgubi apetita, zaprtju ter utrujenosti. Kategoriji, ki sta dosegli mejo za veliko spremembo sta v smeri izboljšanja nespečnost in v smeri poslabšanja alopecija.



Slika 7: Spremembe kategorij KŽ med začetno oceno in oceno pred 6. krogom

Legenda: KŽ pomeni kakovost življenja, S/B pomeni slabosti in/ali bruhanje; težave, ki so zapisane **odebeljeno** so akutne težave, tiste zapisane *poševno* subakutne in pozne, ostale pa so kategorije celokupnega funkcioniranja.

4.3. VARNOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Podatki o varnosti systemskega zdravljenja so zbrani v spodnji preglednici (Preglednica VI) in na slikah (Sliki 8 in 9). Medtem ko so podatki v preglednici podani glede na bolnike, slike prikazujejo dogodke.

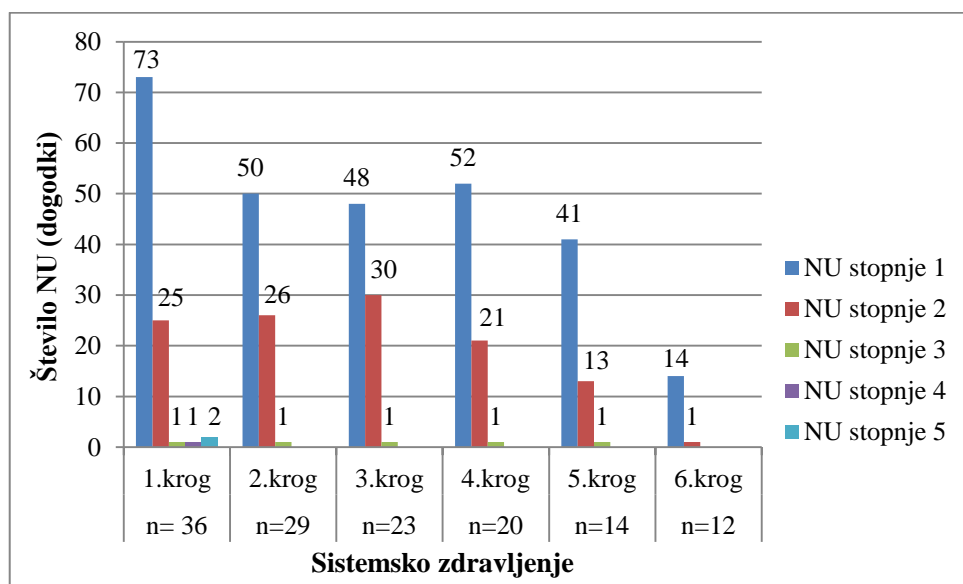
Med NU so se najpogosteje pojavili NU stopnje 1, sledijo NU stopnje 2, redkejši so bili NU stopnje 3 (5 primerov; trikrat nevtropenija in dvakrat anemija), le v enem primeru se je pojavil NU stopnje 4 (in sicer nevtropenija) ter v dveh primerih NU gradus 5 (v obeh smrt zaradi febrilne nevtropenije) (slika 8). Tako so se NU višje stopnje (gradus 3, 4 ali 5) tekom zdravljenja pojavili pri 8 bolnikih. Za 2 bolnika podatkov nimamo, saj sta umrla že po 1. krogu zdravljenja. Zaradi posledic systemskega zdravljenja je bolnišnično obravnavo potrebovalo 5 bolnikov, od tega sta bila 2 bolnika tekom zdravljenja hospitalizirana dvakrat (slika 9). Najpogosteje so bolniki potrebovali bolnišnično oskrbo zaradi febrilne nevtropenije (2 bolnika), zaradi pojava okužbe/pljučnice (2 bolnika) ali zaradi podaljšane S/B (1 bolnik). Med zdravljenjem sta bila dva kroga systemske terapije prestavljena pri 3 bolnikih, največkrat je bil prestavljen 4. krog. Vzrok temu je bila najpogosteje hematološka toksičnost in sicer nevtropenija in anemija. Med drugimi razlogi za zamik aplikacije systemske terapije je bila še prisotnost okužbe. Systemsko zdravljenje so zaradi NU morali prekiniti 3 bolniki (v 2 primerih zaradi hude S/B, izgube apetita ter izgubljanja telesne mase, v enem primeru pa zaradi zapletov s ponavljajočo se anemijo).

Pri zbiranju podatkov o varnosti je bilo veliko manjkajočih podatkov predvsem pri ocenjevanju NU po CTCAE kriterijih. Največ jih je manjkalo po 1. krogu (celotna ocena NU je manjkala za 4 bolnike in za 3 ocena NU, ki jih zapiše medicinska sestra) ter po 6. krogu (manjkalo je 8 ocen NU v celoti). Veliko število manjkajočih podatkov je najverjetneje posledica, da bolniki zaključijo systemsko zdravljenje in se NU retrospektivno ne ocenjuje več.

Preglednica VI: Podatki o varnosti sistemskega zdravljenja glede na bolnike

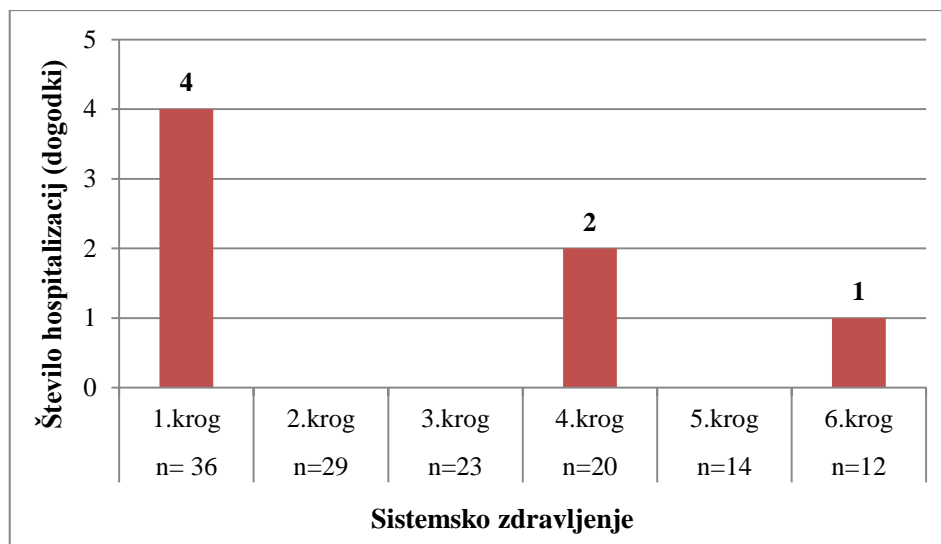
	n =36
NU – najvišja stopnja pri posameznemu bolniku tekom zdravljenja [n (%)]	
Število bolnikov z najvišjo stopnjo NU gradus 1	7 (19,4)
Število bolnikov z najvišjo stopnjo NU gradus 2	19 (52,8)
Število bolnikov z najvišjo stopnjo NU gradus 3	5 (13,9)
Število bolnikov z najvišjo stopnjo NU gradus 4	1 (2,7)
Število bolnikov z najvišjo stopnjo NU gradus 5	2 (5,6)
Število bolnikov za katere nimamo podatka	2 (5,6)
Število bolnikov, ki so potrebovali hospitalizacijo zaradi NU [n (%)]	
Število bolnikov, ki so potrebovali hospitalizacijo	5 (13,9)
Število bolnikov, ki so imeli prestavljena vsaj 2 kroga zdravljenja [n (%)]	
Število bolnikov, ki so imeli prestavljena vsaj 2 kroga	3 (8,3)
Število bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi NU [n (%)]	
Število bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi NU	3 (8,3)

Legenda: NU pomeni neželen učinek



Slika 8: Število NU tekom sistemskega zdravljenja (dogodki)

(stopnje ocenjene po CTCAE kriterijih)



Slika 9: Število hospitalizacij zaradi NU (dogodki)

4.3.1. SKUPINA BOLNIKOV Z NEŽELENIMI DOGODKI

Glede na parametre ocenjevanja varnosti sistemskega zdravljenja smo oblikovali skupino bolnikov z neželenimi dogodki. Vanjo smo vključili bolnike, ki so bili tekom zdravljenja hospitalizirani, se je pri njih pojavil NU gradusa 3, 4 ali 5, bolnike, ki so morali s sistemskim zdravljenjem prekiniti zaradi NU ali so imeli med zdravljenjem prestavljena vsaj 2 kroga kemoterapije. Dodatno bolnišnično obravnavo je potrebovalo 5 bolnikov, NU višjega gradusa se je pojavil pri 8 bolnikih, 3 bolniki so morali sistemsko zdravljenje prekiniti zaradi NU in prav tako 3 bolniki pa so imeli med zdravljenjem prestavljena vsaj 2 kroga zdravljenja. Od skupno 36 bolnikov smo tako zaradi zgoraj naštetih razlogov v skupino bolnikov z neželenimi dogodki vključili 11 bolnikov (Preglednica VII). Število bolnikov v tej skupini ni kar seštevek posameznih neželenih dogodkov, saj je imelo tekom zdravljenja 9 bolnikov 2 neželena dogodka oz. razloga za uvrstitev v to skupino, le 3 bolniki pa enega.

Preglednica VII: Skupina bolnikov z neželenimi dogodki in razlogi za uvrstitev v to skupino za posameznega bolnika

Bolnik	Razlog
1.	NU gradus 4
2.	hospitalizacija + NU gradus 5
3.	hospitalizacija + NU gradus 5
4.	NU gradus 3 + prestavljena 2 kroga systemskega zdravljenja
5.	NU gradus 3 + prestavljena 2 kroga systemskega zdravljenja
6.	NU gradus 3
7.	hospitalizacija + prekinitev zdravljenja zaradi NU
8.	NU gradus 3
9.	hospitalizacija + prekinitev zdravljenja zaradi NU
10.	hospitalizacija + prestavljena 2 kroga systemskega zdravljenja
11.	NU gradus 3 + prekinitev zdravljenja zaradi NU

Legenda: NU pomeni neželen učinek

4.4. PRIMERJAVA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA IN VARNOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

4.4.1. PRIMERJAVA SPLOŠNIH ZNAČILNOSTI BOLNIKOV IN VARNOSTI NJIHOVEGA ZDRAVLJENJA GLEDE NA SPREMEMBO SPLOŠNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Med seboj smo primerjali skupini bolnikov, ki se jim je splošna KŽ izboljšala ali ostala enaka in tiste, ki se jim je poslabšala. Kot poslabšanje smo upoštevali znižanje ocene za 10 ali več točk v odgovoru sklopa vprašanj o splošni KŽ in zdravstvenemu stanju (vprašanja 29 in 30 EORTC QLQ-C30 vprašalnika) od začetne ocene kadarkoli tekom zdravljenja. Želeli smo pogledati ali se bolniki razlikujejo glede na splošne značilnosti (starost, stanje zmogljivosti pred začetkom zdravljenja, tip pljučnega raka, prisotne komorbidnosti) ali glede na varnost systemskega zdravljenja (skupina bolnikov z neželenimi dogodki). Tu nismo zajeli bolnikov, ki so prejeli le en krog systemskega zdravljenja, saj zanje ni možno izračunati spremembe v splošni KŽ, ker imamo zgolj eno oceno KŽ. Takih je bilo 6 bolnikov, izmed teh pa sta bila tudi 2 bolnika iz skupine

bolnikov z neželenimi dogodki, tako da se je skupno število bolnikov v tej skupini iz 11 znižalo na 9. Trideset bolnikov, ki so prejeli vsaj 2 kroga zdravljenja in smo jih vključili v to analizo so povprečno prejeli 4 kroge zdravljenja (z razponom 2 – 6 krogov).

Zaradi odsotnosti statistično značilnih razlik ne moremo privzeti niti da sta si skupini bolnikov, ki se jim je splošna KŽ izboljšala ali ostala enaka ter poslabšala različni niti podobni, lahko, da razlik le nismo uspeli zaznati zaradi majhnega vzorca (preglednica VIII). Za nesignifikantno se je izkazala tudi primerjava bolnikov glede na pojav neželenega dogodka, presenetljivo se je splošna KŽ pri več bolnikih z neželenim dogodkom izboljšala ali ostala enaka (7 bolnikov) kot poslabšala (2 bolnika).

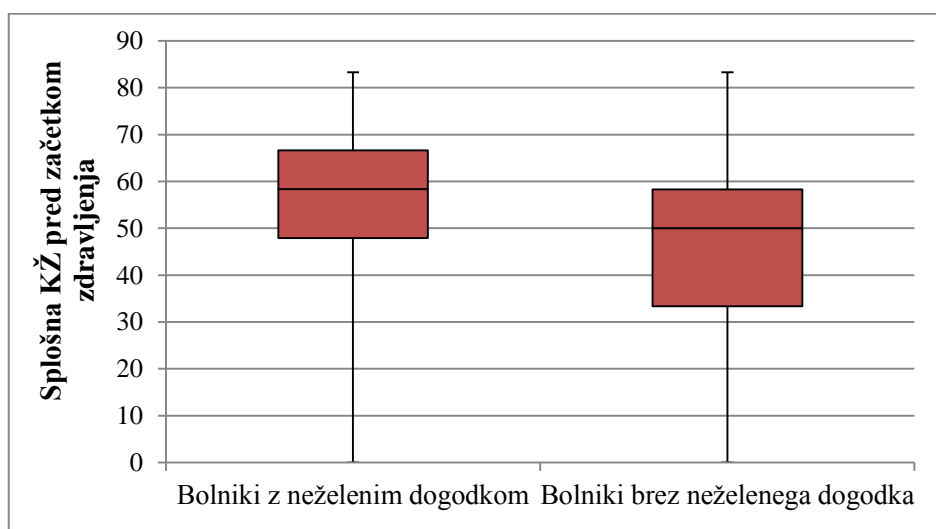
Preglednica VIII: Primerjava bolnikov glede na splošno KŽ glede na splošne značilnosti bolnikov in varnost sistemskega zdravljenja

n = 30	Bolniki, ki se jim je splošna KŽ izboljšala ali ostala enaka (n = 20)	Bolniki, ki se jim je splošna KŽ poslabšala (n = 10)	Statistični test
Starost [leta] <i>povprečje (razpon)</i>	63 (50 – 78)	64 (50 – 74)	Mann – Whitney test; $p = 0,88$
PS [n (%)]			Mann – Whitney test; $p = 0,48$
PS 0	3 (15,0)	2 (20,0)	
PS 1	14 (70,0)	8 (80,0)	
PS 2	3 (15,0)	0 (0)	
Tip pljučnega raka [n (%)]			hi-kvadrat test; $p = 1,00$
NDPR / DPR	11 (55,0) / 9 (45,0)	5 (50,0) / 5 (50,0)	
CCI [n (%)]			Mann – Whitney test; $p = 0,71$
0	7 (35,0)	4 (40,0)	
1	11 (55,0)	3 (30,0)	
2	2 (10,0)	3 (30,0)	
Bolnik je imel neželen dogodek [n (%)]			hi-kvadrat test; $p = 0,68$
Da / Ne	7 (35,0) / 13 (65,0)	2 (20,0) / 8 (80,0)	

Legenda: KŽ pomeni kakovost življenja; PS pomeni stanje bolnikove zmogljivosti (*angl.* performance status); NDPR pomeni nedrobnocelični pljučni rak; DPR pomeni drobnocelični pljučni rak; CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti

4.4.2. PRIMERJAVA ZAČETNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA BOLNIKOV GLEDE NA POTEK ZDRAVLJENJA

Bolnike smo primerjali tudi glede na njihovo splošno KŽ pred pričetkom zdravljenja z različnimi parametri njihovih splošnih lastnosti ter varnosti zdravljenja (starost, stanje zmogljivosti pred začetkom zdravljenja, tip pljučnega raka, prisotne komorbidnosti ter pojav neželenih dogodkov). Kot začetno KŽ smo upoštevali odgovor sklopa vprašanj o splošni KŽ in zdravstvenemu stanju (vprašanji 29 in 30 EORTC QLQ-C30 vprašalnika). Tu nismo zajeli bolnikov za katere nimamo začetne ocene splošne KŽ (taki so bili 4 bolniki). Izmed teh 4 bolnikov so bili tudi 3 bolniki iz skupine bolnikov z neželenimi dogodki, tako da se je skupno število bolnikov v tej skupini iz 11 znižalo na 8. V to analizo smo vključili 32 bolnikov, ki so povprečno prejeli 4 kroge zdravljenja (z razponom 1 – 6 krogov). Razliko v splošni KŽ med bolniki, ki so ali niso imeli neželen dogodek tekom systemskega zdravljenja kaže slika 10, slika 11 pa povezavo med starostjo in splošno KŽ. Rezultati (Preglednica IX) kažejo, da zaradi odsotnosti statistično značilnih razlik ne moremo privzeti niti da sta se bolniki razlikujejo glede na parametre njihovih splošnih lastnosti ter varnosti zdravljenja, niti da so si podobni, lahko, da razlik le nismo uspeli zaznati zaradi majhnega vzorca. Splošna KŽ je bila pri večini bolnikov z neželenim dogodkom tekom zdravljenja celo višja kot pri bolnikih, ki tekom zdravljenja niso imeli neželenega dogodka (mediana 58,3 v primerjavi s 50,0), vendar pa z enakim razponom.

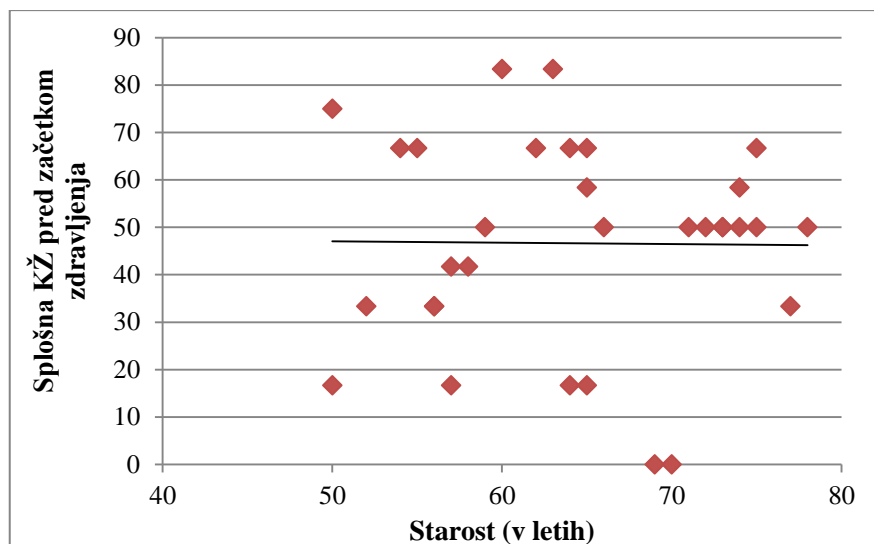


Slika 10: Primerjava bolnikov z ali brez neželenega dogodka glede na splošno KŽ pred začetkom zdravljenja

Preglednica IX: Primerjava začetne KŽ bolnikov glede na splošne značilnosti bolnikov in varnost sistemskega zdravljenja

n = 32	Splošna KŽ in zdravstveno stanje pred začetkom zdravljenja [mediana (razpon)]	Statistični test
	50,0 (0 – 83,3) (standardna deviacija = 22,0)	Spearmanova korelacija rangov;
Starost [leta]	65,4 (50 – 78) (standardna deviacija = 8,4)	$r_s = 0,03$ $p = 0,99$
PS		Kruskal - Wallis test;
PS 0 (n = 5)	66,7 (16,7 – 66,7)	$p = 0,73$
PS 1 (n = 23)	50,0 (0 – 83,3)	
PS 2 (n = 4)	45,8 (33,3 – 50,0)	
Tip pljučnega raka		Mann – Whitney test;
NDPR (n = 19)	50,0 (0 – 83,8)	$p = 0,13$
DPR (n = 13)	58,3 (16,7 – 83,3)	
CCI		Kruskal - Wallis test;
0 (n = 12)	41,7 (0 – 83,3)	$p = 0,71$
1 (n = 15)	50,0 (0 – 83,3)	
2 (n = 5)	50,0 (41,7 – 66,7)	
Bolniki so imeli neželen dogodek		Mann – Whitney test;
Da (n = 8)	58,3 (0 – 83,3)	$p = 0,27$
Ne (n = 24)	50,0 (0 – 83,3)	

Legenda: KŽ pomeni kakovost življenja; PS pomeni stanje bolnikove zmogljivosti (*angl.* performance status); NDPR pomeni nedrobnocelični pljučni rak; DPR pomeni drobnocelični pljučni rak; CCI pomeni Charlsonov indeks komorbidnosti



Slika 11: Povezava med splošno KŽ pred začetkom zdravljenja in starostjo

4.4.3 PRIMERJAVA SPLOŠNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA PRED IN PO NEŽELENEM DOGODKU

Pri bolnikih iz skupine z neželenimi dogodki smo tudi primerjali splošno KŽ pred in po neželenem dogodku. Kot neželene dogodke smo upoštevali pojav NU gradusa 3, 4 ali 5, hospitalizacije in prestavljene kroge zdravljenja. Skupno je bilo takih dogodkov 21 pri 11 bolnikih. Kot dogodke prekinitve zdravljenja zaradi NU tu nismo vključili, saj po prekinitvi zdravljenja tudi ocene KŽ za posameznega bolnika nimamo. Poslabšanje je pomenilo znižanje ocene za 10 ali več točk v odgovoru na sklop vprašanj o splošni KŽ in zdravstvenemu stanju (vprašanji 29 in 30 EORTC QLQ-C30 vprašalnika) pred pojavom neželenega dogodka od ocene po dogodku. Pri polovici dogodkov razlike nismo mogli izračunati bodisi zaradi manjkajočih odgovorov ali vprašalnikov in tako posledično manjkajoče ocene splošne KŽ. Neželeni dogodki in trendi KŽ za posameznega bolnika so prikazani na slikah 12.

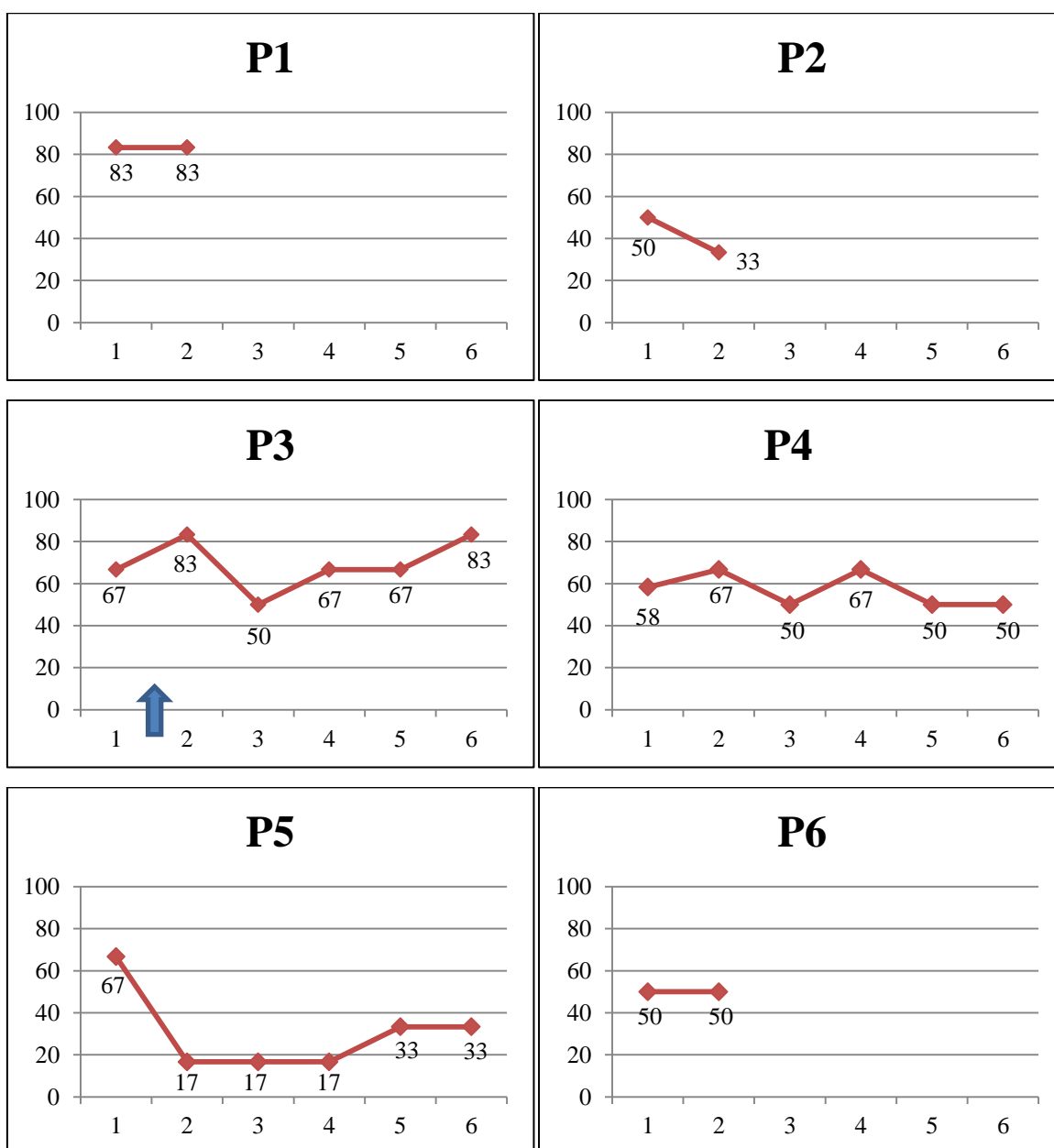
Rezultati (preglednica X in slike 12) kažejo, da je le po enem neželenem dogodku prišlo do poslabšanja KŽ, medtem kot je v večini primerov KŽ ostala enaka ali se celo izboljšala.

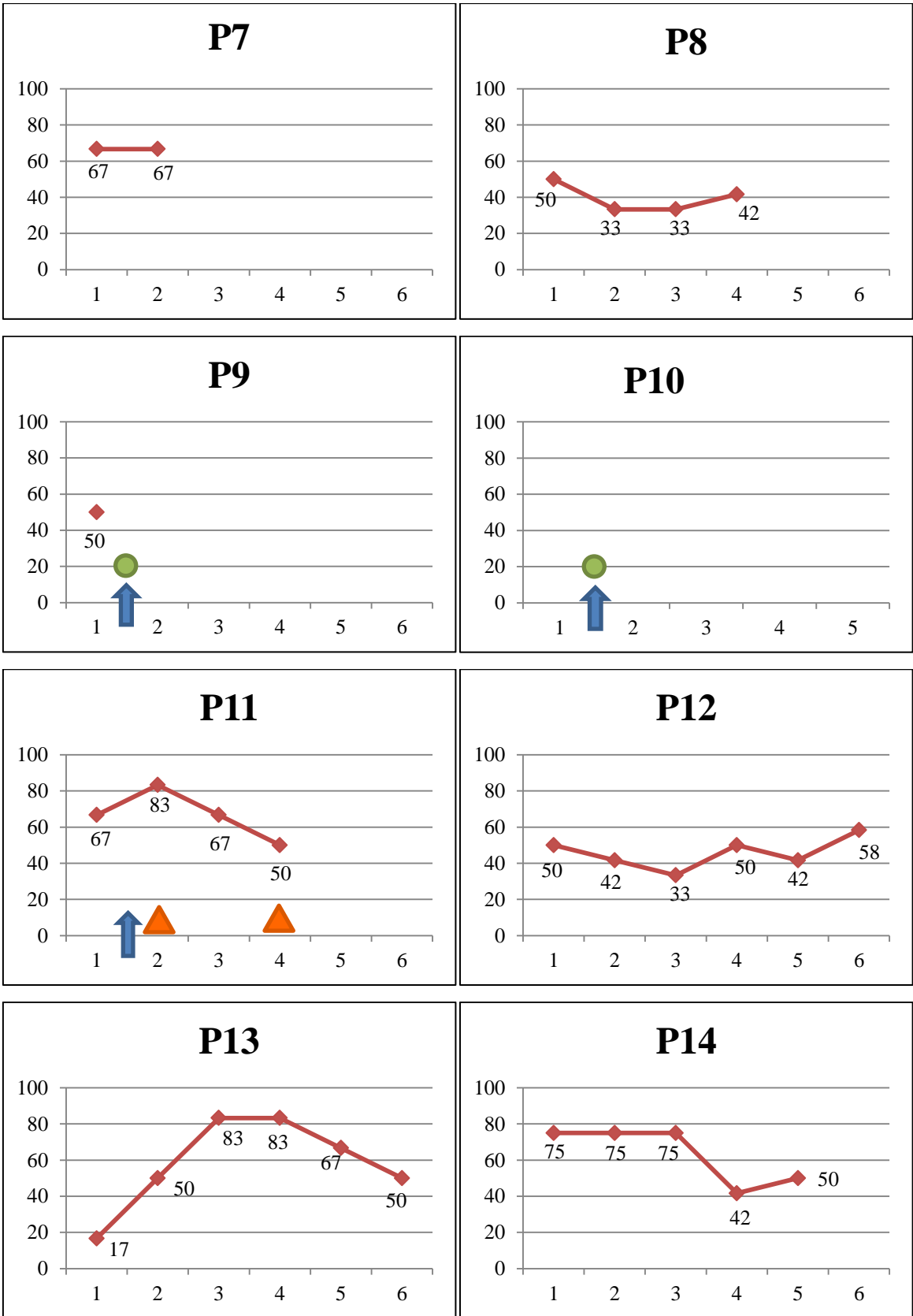
Preglednica X: Spremembe KŽ pred in po neželenem dogodku

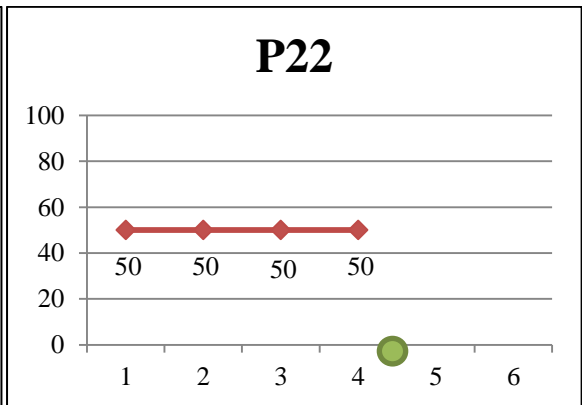
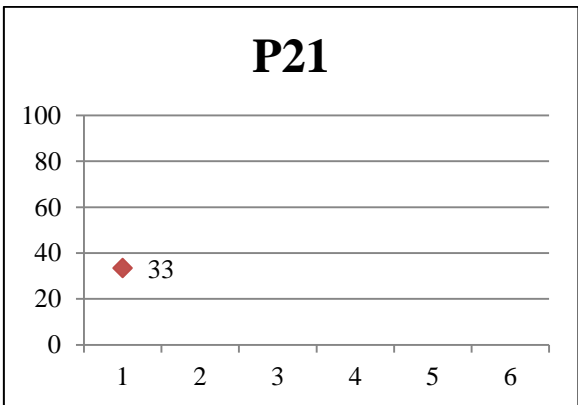
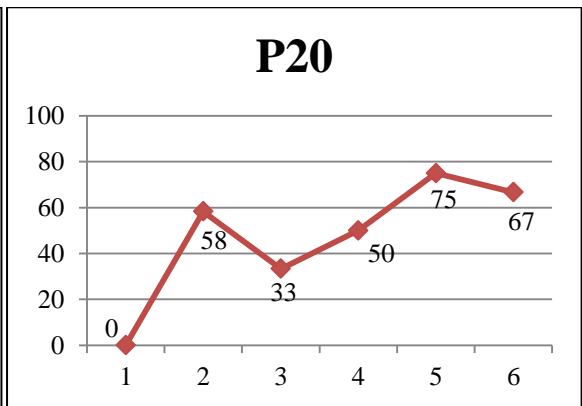
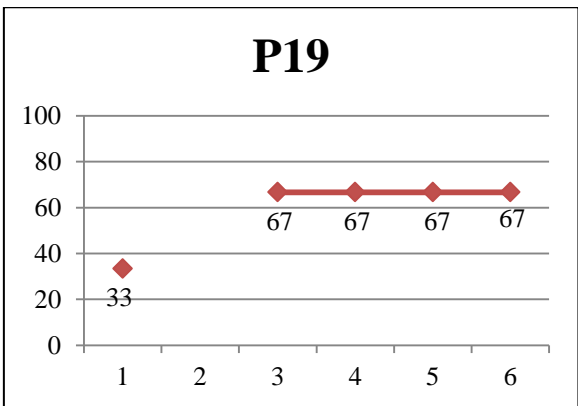
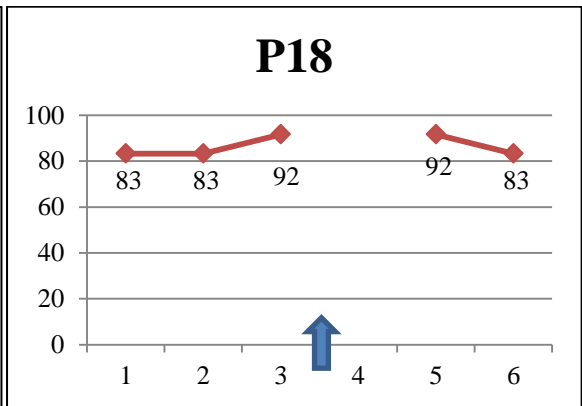
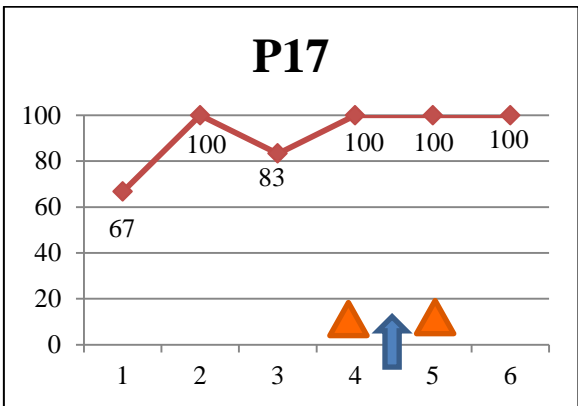
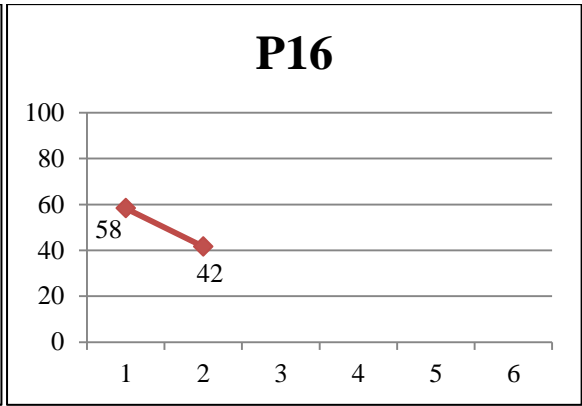
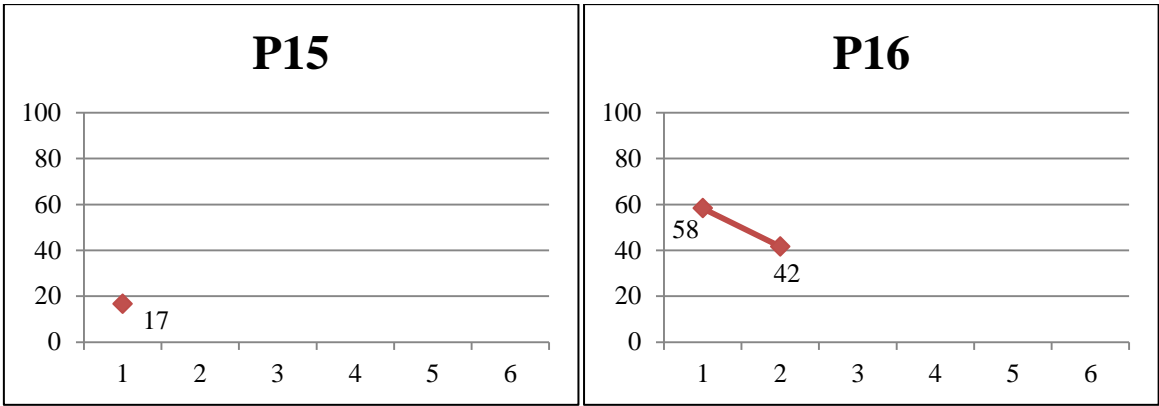
	n = 21
Število dogodkov po katerih se je ocena KŽ poslabšala [n]	1
Število dogodkov po katerih se je ocena KŽ izboljšala ali ostala enaka [n]	10
Število dogodkov pri katerih spremembe ne moremo oceniti [n]	10

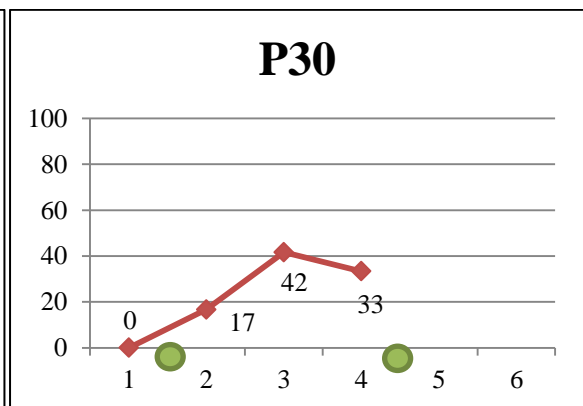
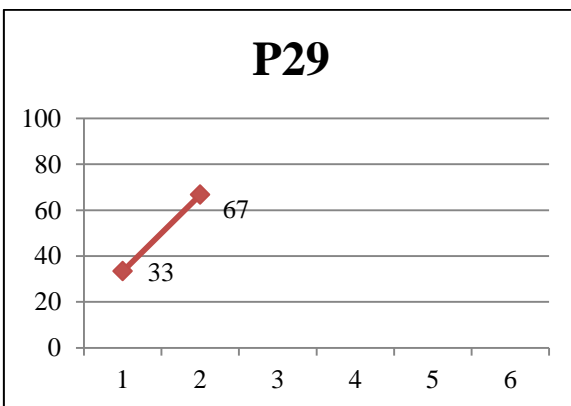
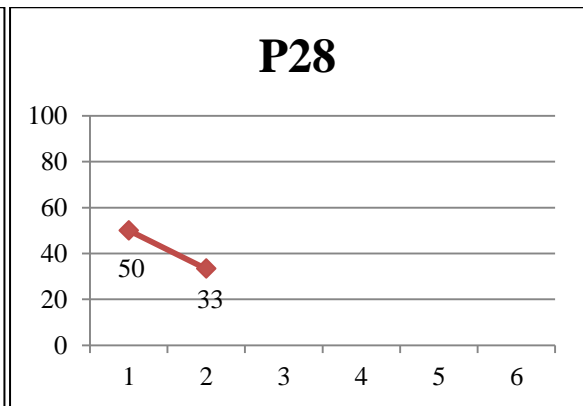
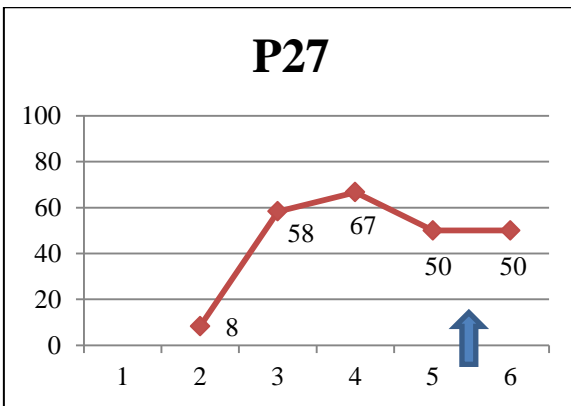
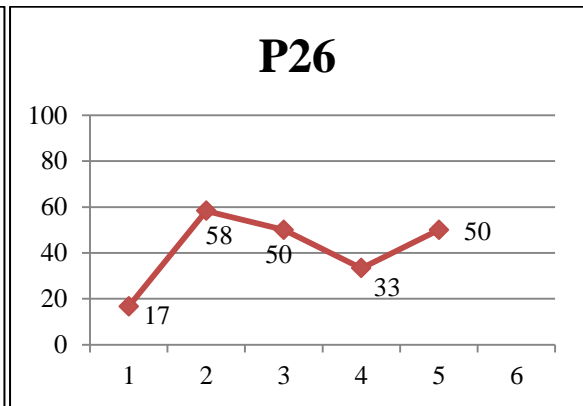
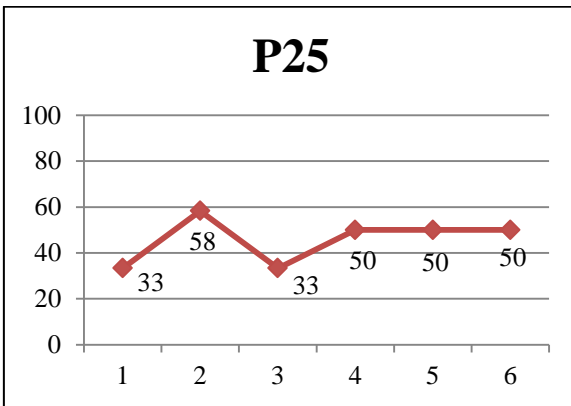
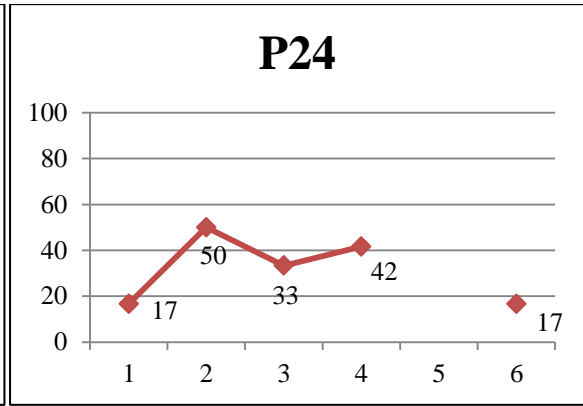
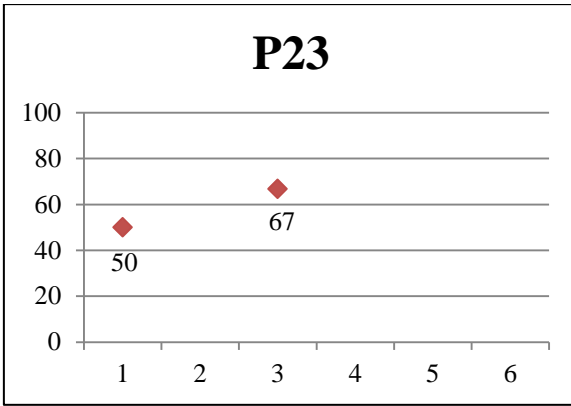
Slike 12: Trendi splošne KŽ za posameznega bolnika z označenimi neželenimi dogodki

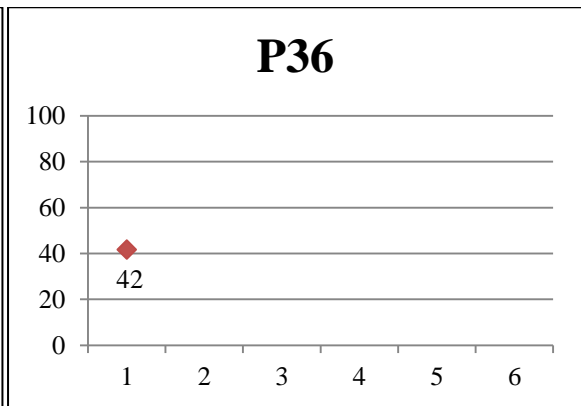
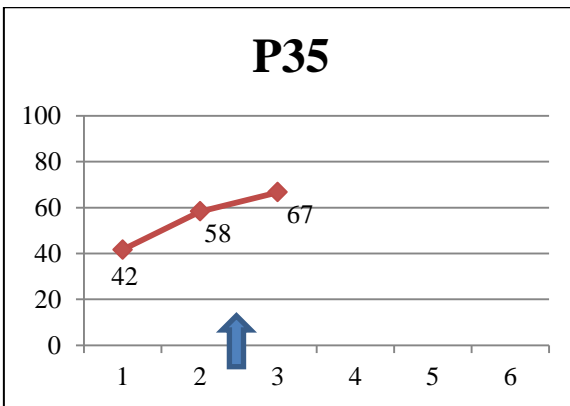
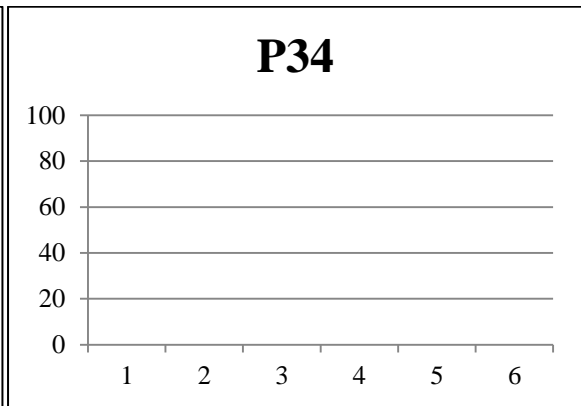
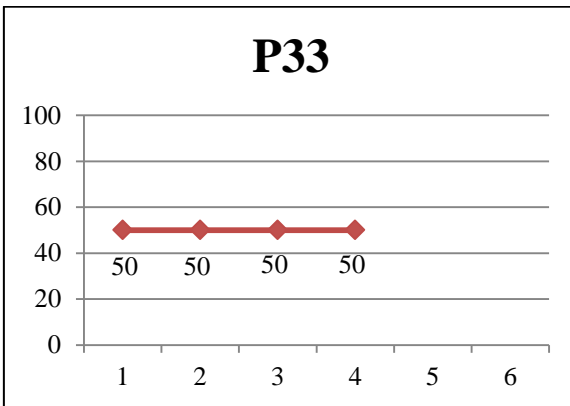
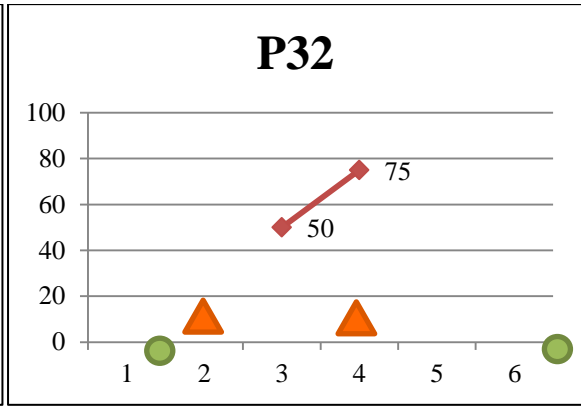
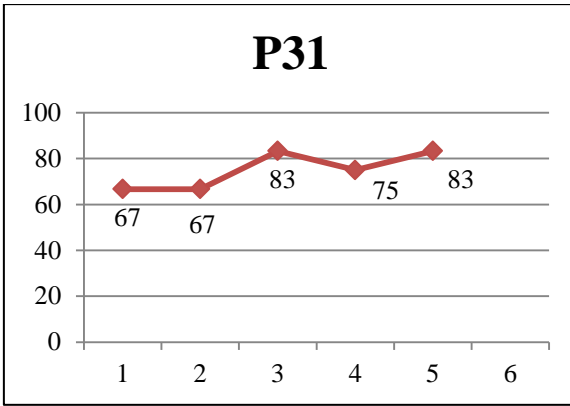
Legenda: ↑ pomeni NU gradusa 3, 4 ali 5; ● pomeni hospitalizacija; ▲ pomeni prestavljen krog zdravljenja











5. RAZPRAVA

Z našo raziskavo smo želeli ovrednotiti KŽ bolnikov s pljučnim rakom v povezavi z varnostjo sistemskega zdravljenja prvega reda. Ugotovili smo, da splošna KŽ pred začetkom zdravljenja ni povezana z demografskimi ali kliničnimi značilnostmi bolnika kot tudi sprememba splošne KŽ ni povezana s pojavom neželenih dogodkov. Prav tako se skupini bolnikov s poslabšanjem ali izboljšanjem splošne KŽ tekom zdravljenja ne razlikujeta glede na splošne značilnosti ali parametre varnosti sistemskega zdravljenja. Tako nismo uspeli potrditi podatkov preteklih študij, ki pravijo, da ima ocena KŽ pred začetkom zdravljenja pomembno prognostično vlogo pri rakavih bolnikih [24,27,28]. Posamezen neželen dogodek praviloma ni vodil v poslabšanje KŽ pri posamezniku. Opazili pa smo, da se funkcionalni sklopi KŽ med sistemskim zdravljenjem večinoma izboljšujejo. Izboljšanje smo opazili tudi pri splošni KŽ, kar je za bolnika, ki prejema sistemsko zdravljenje in je večinoma soočen z neugodno prognozo še posebej pomembno. Zaznali smo pričakovan porast kroničnih težav in upad akutnih težav.

Poudariti je potrebno, da je bila zasnova naše raziskave raziskovalnega namena. Število vključenih bolnikov je bilo majhno in se je s krogi zdravljenja še zmanjševalo, kar je potrebno imeti v mislih ob interpretaciji rezultatov in zaključkov.

5.1. SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V vzorec smo zajeli več žensk kot je bilo pričakovano, saj podatki registra za Slovenijo kažejo, da je bilo v letu 2009 na novo diagnosticiranih primerov raka na sapnicah in pljučih pri moških 885 (73,2 %) in 324 (26,8 %) pri ženskah. Delež žensk v naši raziskavi je tako višji (52,8 %), verjetno ker incidenca pri ženskah strmo narašča, medtem ko se je pri moških ustalila in se v zadnjih letih postopno manjša [3].

Pričakovano smo vključili starejšo populacijo, saj se pljučni rak pogosteje pojavlja pri starejših, vrh incidence doseže med 70. in 75. letom [2,5,29,39]. Ogroženost z rakom je povezana s staranjem in več kot polovica bolnikov pri nas zboli po 64. letu [3]. S starostjo narašča tudi število prisotnih komorbidnosti (izmed vključenih bolnikov jih ima približno polovica pridruženo vsaj eno bolezen, 16,7 % vključenih bolnikov tudi 2), te pa lahko direktno vplivajo na pojavnost NU in oceno KŽ [39].

Od vseh vključenih bolnikov je bilo kar 94 % bolnikov aktivnih ali bivših kadilcev in le 2 nekadilca, kar sovпада z dejstvom, da je kajenje ključni dejavnik višjega tveganja za nastanek pljučnega raka [5]. To velja tudi za bivše kadilce (teh je bilo med vključenimi bolniki 39 %), saj škodljivost kajenja traja še dve desetletji po prenehanju kajenja [13].

Bolniki so imeli večinoma dobro stanje zmogljivosti (PS) in ta podatek ne preseneča. Pri bolnikih s PS 2 ali več so tveganja sistemskega zdravljenja lahko večja od koristi, zato se pri teh bolnikih za zdravljenje praviloma ne odločamo. Dobro stanje zmogljivosti je eden od pogojev za aplikacijo kemoterapije [17,20].

Bolniki so pogosteje kot karboplatin prejeli cisplatin. Analize nakazujejo prednost cisplatina pred karboplatinom, zato se ta, če ni pomembnih kontraindikacij (npr. oslabljen ledvična funkcija, srčno popuščanje oz. omejitve vnosa tekočin, naglušnost), predpisuje prednostno [5].

Ob pregledu števila prejetih krogov kemoterapije vidimo, da število bolnikov do 6. kroga zdravljenja upada (12 od 36 bolnikov; 33 % vseh bolnikov vključenih v raziskavo). To predstavlja svojevrsten problem pri ocenjevanju KŽ v kliničnih študijah. Poročajo, da znotraj prvih 3 mesecev manj kot 50 % bolnikov še pripravljenih izpolniti vprašalnik o KŽ, s podaljševanjem obdobja ocenjevanja KŽ pa ta odstotek le še strmo upada [35]. To sovпада z našim izpadom bolnikov tekom raziskave. Razvidno je tudi, da so več krogov kemoterapije prejeli bolniki z DPR kot z NDPR. Vzrok je morda v tem, da je DPR tumor, ki je bolj kemosenzitivni [12]; na zdravljenje s kemoterapijo odgovori več bolnikov z DPR (80 % bolnikov) kot bolnikov z NDPR (okoli 30 – 50 % bolnikov) [20].

5.2. KAKOVOST ŽIVLJENJA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM

Ocena KŽ in težav iz vprašalnikov

Bolnik, ki prejema kemoterapijo, doživlja mnogo sočasnih fizičnih in psihičnih težav zdravljenja, ki tekom zdravljenja predstavljajo zapleteno sliko. Težave so lahko konstantne ali ciklične, pojavijo se lahko akutno ali so posledica počasne akumulacije možnih kroničnih težav [36].

Vpliv rakave bolezni in njenega zdravljenja je običajno večji na kategorije funkcioniranja (to so telesno, čustveno, kognitivno in socialno funkcioniranje ter opravljanje funkcij) kot na splošno KŽ, se pa vpliv tekom zdravljenja zmanjšuje. To je razvidno tudi iz naših rezultatov, saj je v časovnih trendih kategorij celokupne ocene KŽ opaziti rahlo izboljšanje

različnih kategorij funkcioniranja tekom sistemskega zdravljenja. To je lahko posledica boljšega nadzora NU tekom zdravljenja ali učinkovitosti zdravljenja, vendar so kakršnakoli predvidevanja glede psiholoških in socialnih področij KŽ zapletena, zato jih je težko napovedati [36].

Tipične akutne težave kemoterapije so ciklične in najbolj izražene v dneh med ali takoj po citotoksični terapiji ter običajno izzvenijo po 5 do 10 dneh. Običajno se tudi obseg akutnih težav tekom zdravljenja zmanjšuje. To ciklično spreminjanje akutnih težav se le slabo odseva v rezultatih, ki smo jih o različnih težavah zdravljenja pridobili iz vprašalnikov. Časovni trend kaže rahel porast do 2. kroga in nato upadanje vseh akutnih težav do 6. kroga. Slaba zaznavnost akutnih težav v naši raziskavi je v veliki meri posledica zbiranja vprašalnikov pred začetkom vsakega kroga sistemskega zdravljenja. To je sicer najbolj priročen čas za zbiranje podatkov, saj je bolnik navzoč na oddelku, vendar ne zajame klinično najpomembnejšega obdobja za ocenjevanje teh težav. Večina resnih akutnih težav, ki so posledica prejšnjega kroga kemoterapije, namreč ni več prisotnih. Poleg tega večina vprašalnikov (tudi vprašalnika EORTC QLQ-C30 in LC13) definira relativno kratek časovni okvir (npr. prejšnji teden), ker so retrospektivne ocene z daljšimi časovnimi okvirji manj zanesljive [36]. Vzrok majhne zaznave cikličnega nihanja akutnih težav v naši raziskavi je verjetno tudi proces spremembe odziva (*angl.* response shift). Bolnik se tekom zdravljenja postopoma prilagodi trenutni situaciji, sprejme diagnozo ter začne lažje prenašati težave, ki so posledica potrebnega zdravljenja. Tako bolnik s časom bremena težav ne dojema več isto kot ko so se ti prvič pojavili in jih zato tudi nižje oceni [36]. Padeč pojavnosti težav tekom zdravljenja pa je lahko posledica tudi boljšega uravnavanja le-teh s podporno terapijo.

Za razliko od akutnih težav pa se kronične težave tekom zdravljenja počasi kopičijo, so lahko stalno prisotne in se lahko počasi pojavljajo v vedno večji meri. To smo zaznali v časovnem trendu alopecije, ki močno narašča, medtem ko za utrujenost in nespečnost od začetka pada in nato niha, pri periferni nevropatiji pa trend ostaja približno enak. So pa v splošnem običajno akutne težave izražene bolj kot kronične [36].

Vzrok tako velikim spremembam pri vrednotenju alopecije do 3. in do 6. kroga je morda velik odstotek vključenih ženskih bolnic, ki jih ta NU zdravljenja za razliko od starejših moških (ki so se morda že sprijaznili z izgubljanjem las) bolj prizadene. Prav tako je čas diagnoze in začetek zdravljenja za bolnika zelo stresno obdobje [36], zato smo tekom zdravljenja verjetno opazili veliko izboljšanje nespečnosti do 6. kroga.

5.3. VARNOST SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Sistemsko zdravljenje s protirakavimi zdravili vselej spremljajo NU [32]. Čeprav zdravila s tako ozkim terapevtskim oknom, kot ga imajo citostatiki, odmerjamo glede na telesno površino, ob upoštevanju delovanja jeter in ledvic, so koncentracije aktivne učinkovine pri posamezniku zelo različne. To pa povzroči tudi različno stopnjo NU pri posameznemu bolniku [9]. Na razvoj in obseg NU poleg vrste in odmerka citostatika vplivajo tudi bolnikove lastnosti, kot so stanje zmogljivosti (PS), starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov, prek katerih se zdravilo presnavlja in izloča ter nenazadnje medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili. Med najpogostejše NU sistemskega zdravljenja s citostatiki sodijo zavora delovanja kostnega mozga (nevtropenija s febrilno nevtropenijo, anemija, trombocitopenija), prizadetost sluznic (mukozitis; stomatitis, ezofagitis, gastroenteritis), splošna utrujenost, nevtoksičnost ter S/B. Nekateri izmed teh NU so lahko tudi življenje ogrožajoči [32]. Z enakim naborom NU smo se srečevali tudi v naši raziskavi. NU je bilo veliko (skupno kar 403 NU vseh stopenj), z višjimi stopnjami NU je njihova pogostnost močno upadala, kar je razumljivo, saj se ob pojavu večjega števila NU terapije s krogi zdravljenja zamika do normalizacije, da se telo opomore in NU izzvenijo. NU o katerih so najpogosteje poročali so bili alopecija, izguba apetita, slabost, utrujenost in anemija. NU višje stopnje (gradus 3, 4 ali 5) so se pojavili pri 8 bolnikih (22 %), zaradi NU so morali zdravljenje prekiniti 3 vključeni bolniki (8 %). Toliko bolnikov je imelo tudi 2 prestavljena kroga zdravljenja. Bolnišnično oskrbo je potrebovalo 5 vključenih bolnikov (14 %), od tega sta bila tekom zdravljenja 2 bolnika hospitalizirana dvakrat kar pomeni skupno 7 hospitalizacij. V študiji, v kateri so spremljali hospitalizacije onkoloških bolnikov z razsejano boleznijo [40] so poročali, da je vseh nenačrtovanih hospitalizacij 21 %, od tega 22 % zaradi z zdravljenjem povezane toksičnosti. Podoben odstotek nenačrtovanih hospitalizacij (in sicer 21,9 %) je prisoten tudi, če upoštevajo le preskušanja, ki vključujejo citotoksično terapijo. To je v primerjavi z našim odstotkom bolnikov, ki so potrebovali bolnišnično oskrbo, primerljivo. Nekoliko nižji odstotek je verjetno posledica dejstva, da smo hospitalizacije vrednotili glede na bolnike. Največ neželenih dogodkov v naši raziskavi je bilo povezanih s hematološko toksičnostjo sistemskega zdravljenja ali z nevtropenijo povezanega večjega tveganja za okužbe, kar je glede na resnost teh NU tudi pričakovano [15].

5.4. POVEZAVA MED KAKOVOSTJO ŽIVLJENJA IN VARNOSTJO SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Glavne ugotovitve naše raziskave so, da povezave med KŽ in varnostjo systemskega zdravljenja nismo uspeli dokazati, prav tako pa posamezen neželen dogodek praviloma ni vodil v poslabšanje KŽ pri posamezniku. Poleg majhnega vzorca je možen vzrok, da povezave med KŽ in varnostjo nismo uspeli pokazati to, da bolniki s pljučnim rakom, v primerjavi z osebami, obolelimi za drugimi rakavimi obolenji, doživljajo višje ravni duševne stiske. To je v veliki meri posledica slabe prognoze, kritično vlogo v dejanski ravni stiske, ki jo doživljajo bolniki s pljučnim rakom, pa igra tudi krivda, ki jo za bolezen pripisujejo bolniki sami sebi [41]. Pljučni rak je tudi eden izmed rakov, pri katerem bolniki poročajo o višjih stopnjah simptomatike in NU kot pri drugi malignih obolenjih [39]. Skupek vseh teh težav, ki jih prinese bolezen sama, tako očitno prevlada nad težavami povezanimi z neželenimi dogodki zdravljenja.

Primerjava splošnih značilnosti bolnikov in varnosti njihovega zdravljenja glede na spremembo splošne KŽ

Z rezultati naše raziskave nismo uspeli dokazati povezave med spremembo splošne KŽ tekom zdravljenja in varnostjo systemskega zdravljenja. Poleg tega tudi nismo uspeli dokazati povezave med spremembo KŽ in splošnimi značilnostmi bolnikov. Zaradi odsotnosti statistično značilnih razlik med bolniki s poslabšanjem in bolniki z izboljšanjem splošne KŽ ne moremo privzeti niti, da se skupini bolnikov razlikujeta niti da sta si podobni. Odsotnost razlik glede na splošne značilnosti je razumljiva, saj smo zajeli populacijo, ki si je v splošnih značilnostih podobna – bolniki so starejši, v dobrem stanju zmogljivosti s prisotnimi komorbidnostmi. Razlika med tipoma pljučnega raka bi lahko bila prisotna zaradi bolj agresivnega pristopa k zdravljenju DPR, vendar vidimo, da na KŽ to ni vplivalo. Presenetljivo pa se sprememba KŽ tekom zdravljenja ni odsevala v parametrih varnosti zdravljenja. Pričakovali smo, da bo v skupini bolnikov s poslabšanjem KŽ tekom zdravljenja več bolnikov, ki so imeli tekom zdravljenja neželen dogodek, kot tudi, da bo ta razlika statistično značilna. Pokazalo pa se je presenetljivo ravno obratno in sicer, da se je večini bolnikov z neželenim dogodkom splošna KŽ celo izboljšala. Povsem

verjetno je, da razlik le nismo uspeli zaznati na podlagi opazovanja našega majhnega vzorca in tako povezave med KŽ in neželenimi dogodki nismo uspeli dokazati.

Primerjava splošne KŽ bolnikov pred začetkom zdravljenja

Ocenjevanje KŽ pred začetkom zdravljenja ima lahko pomembno prognostično vlogo, saj nam poda informacije o uspešnosti zdravljenja ter o odzivu bolnika na zdravljenje. Bolniki, ki pred začetkom zdravljenja ocenijo svojo KŽ višje se bolje počutijo tudi tekom zdravljenja [24,27,28]. Primerjava bolnikov glede na začetno KŽ z različnimi splošnimi parametri (starost, stanje zmogljivosti, tip pljučnega raka, prisotne komorbidnosti) in varnostjo zdravljenja (skupina bolnikov z neželenimi dogodki) pa je pokazala, da se glede na noben parameter začetna KŽ med bolniki ne razlikuje. Korelacija med starostjo in KŽ kaže nepovezanost spremenljivk. Mediane splošne KŽ pred pričetkom zdravljenja glede na stanje bolnikove zmogljivosti sicer kažejo, da imajo bolniki z višjim PS tudi nižjo KŽ, vendar so razlike statistično neznačilne. Podobno bi pričakovali pri prisotnih komorbidnostih, vendar temu ni tako. Prav tako nismo uspeli dokazati napovedne vrednosti splošne KŽ, saj imajo bolniki, ki so imeli tekom zdravljenja neželen dogodek, višjo začetno KŽ. Povezave med KŽ in neželenimi dogodki tako nismo uspeli dokazati, verjetno zaradi majhnega vzorca.

Primerjava splošne KŽ pred in po neželenemu dogodku

V študiji, v kateri so ocenjevali vpliv bremena simptomov napredovalega NDPR na KŽ, poročajo, da imajo utrujenost, izguba apetita, bolečina in dispneja signifikantno negativen vpliv na KŽ [34]. Podobno bi lahko pričakovali, da ima neželen dogodek negativen vpliv na KŽ vendar nam podrobnejša primerjava splošne KŽ pred in po neželenemu dogodku pokaže, da se je KŽ po neželenemu dogodku poslabšala le v enem primeru in kar v desetih izboljšala ali ostala enaka. V nasprotju z našimi pričakovanji tako neželen dogodek pravzaprav praktično ni vodil v poslabšanje KŽ. Očitno je pljučni rak bolezen, ki sama močno vpliva na KŽ, saj je v večini primerov diagnoza povezana z neugodno prognozo in dodatni neželeni dogodki tekom zdravljenja ne pomenijo veliko v smislu poslabšanja KŽ. Lahko pa tudi, da bolnik po neželenemu dogodku oceni svojo KŽ bolje, ker sedaj ne čuti več težav povezanih z neželenim dogodkom.

Težave pri zbiranju podatkov o KŽ z vprašalniki

V vseh zbranih vprašalnikih je bilo manjkajočih odgovorov 0,8 %, kar je primerljivo z izkušnjami EORTC Quality of Life skupine, ki poroča, da običajno manjka manj kot 2 % odgovorov. Bolniki zaradi različnih vzrokov lahko ne odgovorijo na eno ali več vprašanj v sicer izpolnjenemu vprašalniku. Odgovor/-i lahko manjka/-jo povsem po naključju ali pa manjka/-jo zaradi določenega razloga. Bolnik se lahko izogne odgovarjanju, ker se mu vprašanje zdi nepomembno, mu je nanj neprijetno odgovoriti ali pa se glede vprašanja ne želi opredeliti, saj bi se morda v zvezi z vsebino tega vprašanja moral oceniti zelo slabo (npr. bolnik ne hodi na daljše sprehode ali ne želi razkriti svojega finančnega stanja). V praksi je skoraj nemogoče določiti ali odgovori manjkajo z razlogom ali čisto po naključju. Zdi se verjetno, da manjka večina odgovorov povsem naključno [27,31]. V nekaj primerih pa so nam bolniki razložili, zakaj so pustili vprašanje neodgovorjeno (npr. bolnica je povedala, da na vprašanji ali ima težave, če gre na krajši/daljši sprehod, težko odgovori saj zaradi mraza in poledice v prejšnji zimi, sploh ne hodi ven, saj jo je strah padcev, in se tako težko opredeli ali ji to povzroča težave). To predstavlja slabost izbranega vprašalnika (in kvantitativnega načina ocenjevanja KŽ nasploh), saj ta predvideva pridobitev vseh odgovorov in ne daje navodil kako naj se anketiranec opredeli glede aktivnosti, ki jih ne opravlja [27]. Večji problem kot manjkajoči odgovori pa predstavljajo manjkajoči vprašalniki. Vprašalniki lahko manjkajo zaradi administrativnih zapletov ali pogosteje zaradi negativnih dogodkov, ki jih med zdravljenjem doživljajo bolniki, kot so toksičnost terapije, napredovanje bolezni ali celo smrt. Bolniki se zato pogosto ne čutijo več zmožne za izpolnjevanje vprašalnika. Ta lahko manjka tudi zaradi zelo dobrega odziva bolnika na zdravljenje, ki se mu zato ocenjevanje ne zdi več pomembno. Za razliko od večine drugih kliničnih podatkov gre tu za podatke, o katerih bolnik poroča v točno določeni časovni točki in jih tako kasneje ni mogoče več pridobiti [27,31].

Pri sistemskemu zdravljenju razsejane rakave bolezni imamo od spremljanja in upoštevanja KŽ, o kateri poroča bolnik sam, največ koristi. Tako zdravljenje je usmerjeno v lajšanje simptomov bolezni in izboljšanje z zdravjem povezane KŽ, ker je podaljšanje življenja omejeno [37]. Pozitivni učinki zdravljenja ne smejo nikoli presežati negativnih, zato se zdravljenje prekine ob pojavu resnih NU kemoterapije, neuspeh zdravljenja ali zaradi slabe telesne zmogljivosti in nadaljuje s simptomatskim zdravljenjem, saj imajo od tega bolniki več koristi [17]. Paradokсно pa je to tudi okolje, v katerem je KŽ najtežje

meriti. Komplanca je pogosto zmanjšana zaradi slabenja bolnikov in manjkajočih podatkov zaradi velike izgube bolnikov. Iz študij pogosteje in običajno tudi hitreje izpadejo bolniki s slabšim zdravstvenim stanjem, bolniki s pojavom več simptomov ter NU hkrati in posledično tudi slabšo KŽ [35,36]. Ti bolniki tudi prej odklonijo sodelovanje. Ko spremljamo KŽ skozi daljše časovno obdobje, se število manjkajočih podatkov zelo poveča. V študijah tako ostanejo bolniki z boljšim zdravstvenim stanjem, zbrani podatki pa zato lahko kažejo višjo raven funkcioniranja in nižjo raven pojava simptomatike [27,37]. Dodaten nerešen problem ostajajo tudi smrti bolnikov pred načrtovanim zaključkom vrednotenja KŽ, kar je pogost problem pri ocenjevanju KŽ v študijah, ki vključujejo bolnike s pljučnim rakom [35]. Z enakimi težavami in omejitvami smo se soočali tudi v naši raziskavi.

Kljub temu pa je komplanca bolnikov v naši raziskavi primerljiva s podatki, o katerih poročajo pri drugih študijah [29]; visoka pri prvi oceni KŽ pred pričetkom zdravljenja (97 % pri našem vzorcu v primerjavi s 92 %) in primerljiva pri oceni KŽ pred 6. krogom zdravljenja (33 % v primerjavi s 39 %).

Na podane odgovore vplivata tako čas kot prostor izpolnjevanja vprašalnikov. Bolnik, pomirjen z vzpodbudnimi rezultati o učinkovitosti systemskega zdravljenja, bo morda podal drugače odgovore kot bolnik, pri katerem zdravljenje ni tako učinkovito ali ga težko prenaša zaradi NU.

Vprašalniki prav tako pogosto ne predvidevajo načina, da bi lahko bolniki poleg odgovorov ocenili tudi pomembnost posameznega področja za njih. Kaj je bolnikom pomembno, je odvisno od več faktorjev, vsi pa so specifični za posameznika. Medtem, ko nekemu več pomeni vzdrževanje optimalnega socialnega funkcioniranja, drugega bolj prizadene izguba las [25,38]. Posamezniki se različno odzivajo in zaznajo spremembe, vprašalniki pa pogosto predvidevajo, da pri sklopu vprašanj, ki pokrivajo določeno področje KŽ, vsa vprašanja posameznega sklopa prispevajo enako. Rezultat tako izračunamo z izračunom povprečja [27,28]. Za boljše razumevanje, kako določiti utež posameznim dimenzijam in upoštevati prioritete posameznika, bi bile potrebne nadaljnje študije.

5.5. OMEJITVE RAZISKAVE

Največjo omejitev naše raziskave predstavlja majhno število vključenih bolnikov in velika izguba bolnikov tekom poteka raziskave. Raziskava je tudi potekala le v eni ustanovi, zato naše sklepe težko posplošimo. Za popolno ovrednotenje vpliva varnosti na KŽ bolnikov, ki se zdravijo sistemsko, bi bilo potrebno narediti še več meritev na večjem številu bolnikov. Z večjim vzorcem bi bila moč statističnih analiz večja, obenem pa bi bili rezultati realnejši. Dodatno omejitev predstavlja dejstvo, da smo vse podatke, ki smo jih zbrali o varnosti systemskega zdravljenja zbirali retrospektivo. Tako na manjkajoče podatke kot na kvaliteto zbranih podatkov nismo imeli vpliva, saj nismo mogli preveriti pravilnost njihovega zapisa. Veliko podatkov je manjkalo predvsem pri zbiranju podatkov o NU, saj ob manjkajočem zapisu za nazaj teh podatkov nismo mogli pridobiti. Tako s CTCAE kriteriji ni bilo zapisanih 4 primerov febrilne nevtropenije, ki so pa bili pri bolnikih prisotni in zapisani v popisih. Predvidevamo, da je bilo NU, ki jih nismo zaznali med ocenami po CTCAE kriterijih, se več.

5.6. POMEN ZA NADALJNJO KLINIČNO PRAKSO IN RAZISKOVANJE

Za popolnejšo sliko vrednotenja varnosti systemskega zdravljenja bi bilo potrebno pri bolnikih spremljati tudi prejeta podporno terapijo (antiemetiki, analgetiki, odvajala, rastni dejavniki...). S temi informacijami bi dobili popolnejši pregled in razumevanje pojava ali morebitne odsotnosti določenih NU. Prav tako moramo na vse NU terapij rakave bolezni gledati v luči potencialne koristi zdravljenja. Te učinkovitosti zdravljenja nismo spremljali in ni bila vključena v analize, bi pa bil ta podatek koristen pri razumevanju pojavnosti NU in predčasnih prekinitvah zdravljenja.

Izrednega pomena pri ocenjevanju KŽ in vrednotenju težav zdravljenja, ki so ciklične, je načrtovanje in čas izpolnjevanja vprašalnikov. Zbiranje podatkov pred vsakim krogom zdravljenja je sicer najbolj priročen čas, vendar pri ocenjevanju cikličnih težav ne zajame klinično najpomembnejšega obdobja. Lahko da težave, ki so posledica prejšnjega kroga zdravljenja namreč niso več prisotne [36]. Glede na namen raziskave je izbor ustreznega obdobja za izpolnjevanje vprašalnikov ključnega pomena za pridobitev klinično pomembnih podatkov o KŽ.

Pljučnega raka še vedno v približno polovici primerih odkrijejo v razsejani obliki, zato vsi ti bolniki potrebujejo sistemsko zdravljenje. V smislu podaljšanja preživetja je pri zdravljenju pljučnega raka v zadnjih letih prišlo do zelo majhnega napredka [29,32]. Pljučni rak je tudi eden izmed rakov, pri katerem bolniki poročajo o višjih stopnjah simptomatike in NU kot pri drugi malignih obolenjih [39]. Tako je vpliv zdravljenja zelo tesno povezan s KŽ in informacija o KŽ postaja vedno bolj pomemben faktor pri odločanju o možnostih zdravljenja tako za zdravnike kot tudi bolnike [29]. To že je glavno vodilo mnogih kliničnih študij, ki preučujejo različne možnosti zdravljenja onkoloških bolnikov, veliko redkeje pa je na enak način ocenjena KŽ bolnikov, ki se zdravijo v rutinski onkološki praksi. Za razliko od študij, kjer so bolniki zelo natančno izbrani in kriteriji pogosto izključujejo tiste s pomembnimi komorbidnostmi, je v klinični praksi nabor bolnikov bolj raznolik. Informacija, ki jo o svoji KŽ poda bolnik sam, lahko predstavlja pomemben vir podatkov za medicinsko osebje za vsakodnevno odločanje o prilagajanju ali spremembah v zdravljenju. Vpeljava računalniških orodij, ki bodo lahko zajela oceno KŽ, pa bo to le še olajšalo [37,39].

6. ZAKLJUČEK

Naš namen je bil ovrednotiti KŽ bolnikov s pljučnim rakom v povezavi z varnostjo sistemskega zdravljenja prvega reda. Povezave med KŽ ter varnostjo sistemskega zdravljenja na podlagi opazovanj nismo uspeli dokazati, najverjetneje zaradi majhnega števila vključenih bolnikov, ki pa se je s krogi zdravljenja še zmanjševalo. Poleg tega imajo bolniki s pljučnim rakom višje ravni duševne stiske in se soočajo z višjimi stopnjami simptomatike in NU zdravljenja kot bolniki, ki se zdravijo zaradi drugih rakavih obolenj. Očitno težave, ki jih povzroča bolezen sama in njeno zdravljenje daleč prevladajo nad težavami zaradi neželenih dogodkov tekom zdravljenja. Tako posamezen neželen dogodek praviloma ni vodil v poslabšanje KŽ pri posamezniku. Prav tako nismo uspeli potrditi napovedne vrednosti splošne KŽ pred pričetkom zdravljenja. Tekom sistemskega zdravljenja so se funkcionalni sklopi KŽ in splošna KŽ bolnikov z razsejanim pljučnim rakom izboljšali, kar je pri sistemskega zdravljenju in pogosto neugodni prognozi še posebej pomembno.

7. LITERATURA

1. *National Cancer Institute*. Dostopno na <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung>, dne 12.04.2013.
2. Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojan P, Žgajnar J. *Onkologija, raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izdaja. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 56-83, 116-119, 120-155, 156-183, 202-209, 284-297.
3. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, *Register raka Republike Slovenije*, 2013.
Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na www.slora.si, dne 04.05.2013.
4. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. *Interna medicina*. 4. izdaja. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo, 2011: 412-419.
5. Zwitter M et al.: *Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč*, 2006. Dostopno na http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/PLJUCA-doktrina_2006.pdf, dne 13.03.2013.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale's pharmacology*. 7th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2012: 673-688.
7. Rovan J, Turk T. *Analiza podatkov s SPSS za Windows*. 3. izdaja. Ljubljana: Ekonomska fakulteta, 2012: 9-42, 63-97, 122-130, 138-153.
8. Field A. *Discovering statistics using SPSS (and sex and drugs and rock 'n' roll)*. 3rd edition. London: Sage, 2009: 1-86, 131-165, 264-315, 539-583.
9. Virant I, Sonc M, Čufer T. *Farmakologija protitumornih učinkovin s poudarkom na interakcijah*. *Onkologija* 2006; X (številka 1): 27-33.
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dostopno na <http://globocan.iarc.fr>, dne 03.05.2013.
11. National Comprehensive Cancer Network *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small cell lung cancer*, version 2. 2013. Dostopno na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, dne 16.04.2013.

12. National Comprehensive Cancer Network *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small cell lung cancer*, version 2. 2013. Dostopno na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, dne 16.04.2013.
13. Debeljak A. *Zgodnja diagnostika začetnih oblik pljučnega raka*. Zdrav Vestn 2005; 74: 717-720.
14. Debeljak A, Triller N, Kecelj P et al. *Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom*. Zdrav Vestn 2001; 70: 751-770.
15. Pajk B. *Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka*. Onkologija 2007; XI (številka 2): 131-139.
16. *World health organization*. Dostopno na <http://www.who.int/en/>, dne 05.05.2013.
17. Debevec L, Triller N, Debeljak A. *Zdravljenje bolnikov s kemoterapijo*, obrazec 102-009. Bolnišnica Golnik - klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2007.
18. Baxter Oncology: *Selected Schedules of Therapy for Malignant Tumors, Part II: Solid Tumors*. 15th edition. Baxter, 2010: 276-298.
19. DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 276 – 298.
20. Čufer T. *Individualizirano sistemsko zdravljenje pljučnega raka: realnost ali utopija?* Onkologija, 2010; XIV (številka 2): 111-115.
21. Pajk B. *Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolniku z rakom*. V: Poplas Susič T, Kersnik J, urednika. Zbornik predavanj / 8. Schrottovi dnevi, Ljubljana, marec 2005. Ljubljana: Medicinski razgledi 2005; 44 (številka 1): 1-6.
22. V: Sweetman SC, urednik. *Martindale, the complete drug reference*. 36th edition. London; Chicago: Pharmaceutical Press, 2009.
23. Moharić M. *Ocenjevanje kakovosti življenja bolnikov z rakom*. V: Grabljevec K, urednik. Rehabilitacija po zdravljenju raka: zbornik / 20. onkološki vikend, Laško, maj 2007. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut: Inštitut RS za rehabilitacijo: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2007: 64-67.
24. Michael M, Tannock IF. *Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment*. CMAJ 1998; 158 (13): 1727-1734.
25. Gunnars B, Nygren P, Glimelius B. *Assessment of quality of life during chemotherapy*. Anta Oncologica 2001; 40 (2/3): 175-184.

26. Testa MA, Simonson DC. *Assessment of quality of life outcomes*. The New England Journal of Medicine 1996; 334 (13): 835-840.
27. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: Assessment, analysis and interpretation*. Chichester: Wiley & Sons, 2000: 3-27, 45-71, 224-247, 322-341.
28. Osoba D. *Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology*. Journal of Clinical Oncology 1994; 12 (3): 608-616.
29. Gridelli C, Perrone F, Nelli F, Ramponi S, De Marinis F. *Quality of life in lung cancer patients*. Annals of Oncology 2001; 12 (3): 21-25.
30. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85 (5): 365-376.
31. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd edition. Brussels: EORTC Data Center, 2001.
- Dostopno na <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>, dne 25.02.2013.
32. Čufer T, Turnšek Hitij N. *Sistemsko zdravljenje, novosti, raziskave in zdravila pri pljučnem raku*. V: Prestor L, urednica. Zbornik predavanj z recenzijo / Strokovni seminar Obravnava pacienta s pljučnim rakom, Debeli rtič, 24.-25. maj 2013. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pulmologiji, 2013: 87 – 100.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chron Dis 1987; 40 (5): 373-383.
34. Iyer S et al. *Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany*. Lung cancer 2013; 81 (2): 288-293.
35. Klastersky J, Paesmans M. *Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small cell lung cancer: review of literature results*. Lung Cancer 2001; 34: 95-101.
36. Klee MC, King MT, Machin D, Hansen HH. *A clinical model for quality of life assessment in cancer patients receiving chemotherapy*. Annals of Oncol 2000; 11: 23-30.

37. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper GP. *Quality of life in the treatment of advanced lung cancer*. *Clinical Lung Cancer* 2003; 5 (1): 28-32.
38. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 (1): 139-144.
39. Sarna L, Riedinger MS. *Assessment of quality of life and symptom improvement in lung cancer clinical trials*. *Seminars in Oncology* 2004; 31 (3 Suppl 9): 1-10.
40. Brunetto AT, Ang JE, Olmos D. *A study of the pattern of hospital admissions in a specialist phase I oncology trials unit: Unplanned admissions as an early indicator of patient attrition*. *European Journal of cancer* 2010; 46: 2739-2745.
41. Zabora J, BrintzenhofeSzon K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. *The prevalence of psychological distress by cancer site*. *Psycho-Oncology* 2001; 10 (1): 19-28.

8. PRILOGE

SEZNAM PRILOG:

Priloga 1: TNM sistem anatomske klasifikacije pljučnega raka	ii
Priloga 2: Stadiji pljučnega raka.....	iii
Priloga 3: Stanje bolnikove zmogljivosti po lestvicah WHO/EGOC in Karnofsky.	iv
Priloga 4: Vprašalnik European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30).....	v
Priloga 5: Vprašalnik European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13).	vii

Priloga 1: TNM sistem anatomske klasifikacije pljučnega raka [2,5].

TUMOR (T)	X	Primarnega tumorja z bronhoskopskimi ali slikovnimi metodami ne moremo dokazati, tumorske celice so prisotne v izpljunku ali bronhialnemu izpirku.
	0	Ni znakov primarnega tumorja.
	is	Carcinoma in situ.
	1	Tumor manjši ali enak 3 cm, obdan s pljučnim parenhimom ali visceralno plevro, ne vrašča prek lobarnega bronha.
		1a: Tumor manjši ali enak 2 cm.
		1b: Tumor večji od 2 cm ampak manjši ali enak 3 cm.
	2	Tumor med 3 in 7 cm, raste v glavnem bronhiju več kot 2 cm od glavne karine, vrašča v visceralno plevro, povzroča obstruktivski pnevmonitis ali atelektazo, ki se širi v pljučni hilus, vendar ne zajema celotnega pljučnega krila.
		2a: Tumor večji od 3 cm ampak manjši ali enak 5 cm.
		2b: Tumor večji od 5 cm ampak manjši ali enak 7 cm.
	3	Tumor večji od 7 cm, raste v glavnem bronhiju manj kot 2 cm od glavne karine, vendar je ne zajema, neposredno vrašča v prsno steno, prepono, frenični živec, plevro medplučja, parietalni perikard, povzroča atelektazo ali obstruktivski pnevmonitis celotnega pljučnega krila, prisoten je od tumorja ločen zasevek v parenhimu istega pljučnega režnja.
	4	Tumor katerekoli velikosti, vrašča direktno v medpljučje, srce, velike žile, povratni živec, sapnik, požiralnik, vretenca ali v karino, prisoten je zasevek v parenhimu v drugem režnju istega pljučnega krila.
BEZGAVKE (N)	X	Ocena zaseženosti lokalnih bezgavk ni možna.
	0	Ni zasevkov v lokalnih bezgavkah.

	1	Zajetje istostranskih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavk.
	2	Zajetje istostranskih mediastinalnih ali subkarinalnih bezgavk.
	3	Zajetje bezgavk nasprotne strani mediastinuma ali pljučnega hilusa, skalenskih ali supraklavikularnih bezgavk na isti ali nasprotni strani.
METASTAZE (M)	X	Ocena oddaljenih zasevkov ni možna.
	0	Ni oddaljenih zasevkov.
	1	Oddaljeni zasevki so prisotni.
		1a: Zasevki v parenhimu nasprotnega pljučnega krila ali zasevki na plevri in/ali maligni plevralni ali perikardni izliv.
		1b: Oddaljeni zasevki v drugih organih.

Priloga 2: Stadiji pljučnega raka [5].

STADIJ bolezni	T N M
prikriti	TX N0 M0
Ia	T1 N0 M0
Ib	T2 N0 M0
IIa	T1 N1 M0
IIb	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIa	T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
IIIb	vsi T N3 M0, T4 vsi N M0
IV	vsi T vsi N M1

Priloga 3: Stanje bolnikove zmogljivosti po lestvicah WHO/EGOC in Karnofsky [2,5].

WHO/ ECOG [stopnja]	<i>Opis telesne zmogljivosti</i>	KARNOFSKY [%]	<i>Opis telesne zmogljivosti</i>
0	Asimptomatski.	100	Sposoben normalne aktivnosti, brez znakov in simptomov bolezni.
1	Simptomatski. Povsem pokreten.	90	Sposoben normalne aktivnosti, minimalni znaki in simptomi bolezni.
		80	Sposoben zmanjšane aktivnosti, zmerni znaki in simptomi bolezni.
2	Simptomatski. V postelji manj kot 50 % dneva.	70	Ni sposoben normalne aktivnosti, vendar skrbi sam zase.
		60	Občasno potrebuje pomoč.
3	Simptomatski. V postelji več kot 50 % dneva.	50	Potrebuje pomoč in zdravniško oskrbo.
		40	Prizadet, potrebuje posebno zdravniško oskrbo.
4	Nepokreten (100 % vezan na posteljo)	30	Hudo bolan, indicirana je hospitalizacija.
		20	Hudo bolan, nujna je hospitalizacija in aktivna terapija.
		10	Umirajoč.
5	Mrtev.	0	Mrtev.

Priloga 4: Vprašalnik European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30).

SLOVENIAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Zanima nas nekaj podatkov o vas in vašem zdravju, zato vas prosimo, da na vsa vprašanja odgovorite sami tako, da obkrožite številko pod odgovorom, ki za vas najbolj velja. "Pravih" ali "napačnih" odgovorov ni. Podatki, ki nam jih boste podali, bodo ostali strogo zaupni.

Vpišite začetnici vašega imena in priimka:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Datum rojstva (dan, mesec, leto):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Današnji datum (dan, mesec, leto):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
1. Imate težave pri opravljanju naporejših telesnih del, kot je nošnja nakupovalne torbe ali kovčka?	1	2	3	4
2. Imate težave, če greste na <u>daljši</u> sprehod?	1	2	3	4
3. Imate težave, če greste na <u>krajši</u> sprehod ven iz stavbe?	1	2	3	4
4. Ste prisiljeni večino dneva preležati v postelji ali presedeti v naslanjaču?	1	2	3	4
5. Vam je potrebna pomoč drugih pri hranjenju, oblačenju, umivanju ali opravljanju potrebe?	1	2	3	4

V preteklem tednu:

	Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
6. Ste bili omejeni pri opravljanju bodisi svoje službe ali vsakodnevnih hišnih opravil?	1	2	3	4
7. Ste bili omejeni pri ukvarjanju z vašimi hobiji ali izvajanju drugih prostočasnih aktivnosti?	1	2	3	4
8. Vam je zmanjkovalo zraka?	1	2	3	4
9. Ste čutili bolečine?	1	2	3	4
10. Ste potrebovali počitek?	1	2	3	4
11. Ste imeli težave s spanjem?	1	2	3	4
12. Ste se počutili slabotno?	1	2	3	4
13. Ste bili brez apetita?	1	2	3	4
14. Vam je bilo slabo?	1	2	3	4
15. Ste bruhal?	1	2	3	4

Prosim, obrnite stran

V preteklem tednu:	Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
16. Ste bili zaprti?	1	2	3	4
17. Ste imeli drisko?	1	2	3	4
18. Ste bili utrujeni?	1	2	3	4
19. So vas bolečine ovirale pri vaših dnevni dejavnostih?	1	2	3	4
20. Ste imeli težave s koncentracijo, npr. pri branju časopisa ali gledanju televizije?	1	2	3	4
21. Ste bili napeti?	1	2	3	4
22. Ste bili zaskrbljeni?	1	2	3	4
23. Ste bili razdražljivi?	1	2	3	4
24. Ste bili depresivni?	1	2	3	4
25. Ste imeli težave s spominom?	1	2	3	4
26. Je bilo vaše <u>družinsko</u> življenje moteno zaradi vašega zdravstvenega stanja ali posledic zdravljenja?	1	2	3	4
27. Ali je vaše <u>fizično</u> stanje ali zdravljenje kaj oviralo vaše <u>družabno</u> življenje?	1	2	3	4
28. So vam vaše <u>fizično</u> stanje ali postopki zdravljenja povzročili <u>finančne</u> težave?	1	2	3	4

Pri naslednjih vprašanjih obkrožite številko od 1 do 7, ki za vas najbolj velja

29. Kako bi na splošno ocenili svoje zdravstveno stanje v preteklem tednu?

1 2 3 4 5 6 7

zelo slabo

odlično

30. Kako bi na splošno ocenili "kakovost svojega življenja" v preteklem tednu?

1 2 3 4 5 6 7

zelo slabo

odlično

Priloga 5: Vprašalnik European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13).

SLOVENIAN



EORTC QOL - LC13

Bolniki včasih poročajo o naslednjih simptomih ali težavah. Prosimo vas, da označite v kakšni meri ste v mimulem tednu občutili te simptome ali težave. Odgovorite tako, da obkrožite ustrezno številko.

V preteklem tednu:		Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
31.	Koliko ste kašljali?	1	2	3	4
32.	Ste izkašljevali kri?	1	2	3	4
33.	Vam je med počitkom pohajala sapa?	1	2	3	4
34.	Vam je pohajala sapa med hojo?	1	2	3	4
35.	Vam je pohajala sapa med vzpenjanjem po stopnicah?	1	2	3	4
36.	Ste imeli občutljiv – boleč jezik ali usta?	1	2	3	4
37.	Ste imeli težave s požiranjem?	1	2	3	4
38.	Ste občutili ščemenje v rokah ali nogah?	1	2	3	4
39.	So vam izpadali lasje?	1	2	3	4
40.	Ste občutili bolečine v prsih?	1	2	3	4
41.	Ste občutili bolečine v roki ali rami?	1	2	3	4
42.	Ste občutili bolečine v drugih delih telesa?	1	2	3	4
	Če ste jih, kje _____				
43.	Ste za blažitev bolečin vzeli kakšno zdravilo?				
	1 Ne 2 Da				
	Če ste ga, koliko vam je pomagalo?	1	2	3	4

© QLQ-C30-LC13 Avtorske pravice 1994 EORTC. Študijska skupina Kakovost življenja. Vse pravice pridržane.