

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LUKA TEHOVNIK

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

**EVALUATION OF QUALITY OF LIFE  
IN RELATION TO EFFICACY OF FIRST-LINE SYSTEMIC TREATMENT  
IN LUNG CANCER PATIENTS**

UNIFORM MASTER'S STUDY PROGRAMME PHARMACY

Ljubljana, 2014

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

### **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorju *prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm.* za možnost izdelave magistrske naloge, njegovo usmerjanje in strokovno pomoč.

Zahvajujem se tudi somentorici *prof. dr. Tanji Čufer, dr. med., spec. onkolog* za nasvete in strokovno pomoč pri delu.

Izredna zahvala gre delovni mentorici *Nanči Čebren Lipovec, mag. farm.* za ves njen trud, pomoč in dobro voljo. Prav tako zahvala *vsem zaposlenim v lekarni* za soustvarjanje dobrega delovnega vzdušja v lekarni.

Prav najlepše se zahvaljujem tudi *doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm.* za pomoč pri statistični obdelavi podatkov in interpretaciji rezultatov.

Najlepša hvala tudi *vsem bolnikom* za sodelovanje v raziskavi.

Posebna zahvala pa gre dragim *staršem* za vsakršno pomoč in podporo, ki sem je bil deležen v času študija. Prav tako hvala tudi mojim *bratom in sestri*.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med., spec. onkolog.

Luka Tehovnik

Ljubljana, september 2014

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Član diplomske komisije: izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

# VSEBINA

<b>POVZETEK.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV .....</b>	<b>V</b>
<b>1 UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1 PLJUČNI RAK.....	1
1.1.1 OPREDELITEV.....	1
1.1.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.1.3 DEJAVNIKI TVEGANJA .....	1
1.1.4 KLINIČNA SLIKA.....	2
1.1.5 RAZŠIRJENOST BOLEZNI.....	2
1.1.6 DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK.....	3
1.1.7 NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK .....	3
1.1.8 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA.....	4
1.1.9 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	4
1.2 KAKOVOST ŽIVLJENJA .....	9
1.2.1 OPREDELITEV .....	9
1.2.2 DEJAVNIKI VPLIVA NA KAKOVOST ŽIVLJENJA.....	9
1.2.3 MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA.....	9
1.2.4 NAPOVEDNA VREDNOST MERJENJA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA .....	12
<b>2 NAMEN IN CILJI.....</b>	<b>14</b>
<b>3 BOLNIKI IN METODE .....</b>	<b>15</b>
3.1 IZVEDBA RAZISKAVE.....	15
3.2 IZBOR BOLNIKOV .....	15
3.2.1 VKLJUČITVENI KRITERIJI .....	15
3.2.2 IZKLJUČITVENI KRITERIJI .....	15
3.2.3 UMIK BOLNIKA IZ RAZISKAVE.....	16
3.2.4 OZAVEŠČEN PRISTANEK BOLNIKA.....	16

3.3	PRIDOBIVANJE PODATKOV O BOLNIKI	16
3.4	VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	16
3.5	MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	17
3.5.1	OSNOVE VREDNOTENJA VPRAŠALNIKOV	17
3.6	VREDNOTENJE RAZLIK V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	19
3.7	STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV	19
<b>4</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>21</b>
4.1	SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	21
4.2	KAKOVOST ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	24
4.3	SPREMEMBE V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	28
4.4	ANALIZA NAPOVEDNE VREDNOSTI ZAČETNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA NA ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	32
<b>5</b>	<b>RAZPRAVA</b>	<b>33</b>
5.1	SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	33
5.2	ANALIZA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	34
5.3	ANALIZA SPREMEMB V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	34
5.4	OMEJITVE RAZISKAVE	37
5.5	POMEN ZA NADALJNA RAZISKOVANJA IN KLINIČNO PRAKSO	38
<b>6</b>	<b>SKLEP</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>PRILOGE</b>	<b>i</b>

## POVZETEK

**Ozadje.** Pljučni rak je rak z najslabšo prognozo in po pojavnosti in umrljivosti zavzema prvo mesto med vsemi novo odkritimi malignimi obolenji na svetu. Kemoterapija predstavlja osnovni način zdravljenja bolnikov z napredovalo boleznijo. Ker je pri bolnikih z napredovalo boleznijo možna le zazdravitev, je tako kakovost življenja (KŽ) najmanj enako pomembna kot dolžina preživetja. Na KŽ bolnikov s pljučnim rakom vpliva več dejavnikov, povezanih z bolnikom, razširjenostjo bolezni in neželenimi učinki zdravljenja. Posledično postaja ocena učinka zdravljenja na KŽ vedno pomembnejša.

**Namen.** Ovrednotiti KŽ pri bolnikih s pljučnim rakom v povezavi z učinkovitostjo sistemskega zdravljenja prvega reda, vrednoteno z odgovorom na zdravljenje po RECIST 1.1 kriterijih.

**Bolniki in metode.** Izvedli smo nerandomizirano retro-prospektivno raziskavo s 36 bolniki s pljučnim rakom, zdravljenih s kemoterapijo prvega reda na bazi platine, zdravljenih v Kliniki Golnik v obdobju med oktobrom 2012 in julijem 2013. Bolnike smo razdelili v dve skupini po odgovoru na zdravljenje na bolnike, ki so odgovorili (popolni in delni odgovor) ali niso odgovorili (stabilna in napredovala bolezen) na sistemsko zdravljenje. Podatke o KŽ smo pridobili z EORTC QLQ-C30 v3.0 in QLQ-LC13 vprašalniki, podatke o učinkovitosti sistemskega zdravljenja, vrednotene kot odgovor na zdravljenje, pa iz zdravstvene dokumentacije posameznega bolnika. KŽ smo ovrednotili preko vprašanj o splošni KŽ, funkcionalnih lestvicah ter simptomih bolezni. Podatke smo obdelali s pomočjo neparometrične analize in binarne logistične regresije.

**Rezultati.** Pri primerjavi absolutnih razlik v doseženih točkah pri KŽ smo pri skupini bolnikov z odgovorom opazili trend izboljšanj v primerjavi z drugo skupino bolnikov. Ugotovili smo, da so imeli bolniki z razsejanim pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje boljšo KŽ od bolnikov, ki na zdravljenje niso odgovorili. Skupini sta se statistično značilno razlikovali v zmožnosti opravljanja vsakodnevnih dejavnosti, utrujenosti in bolečini izven prsnega koša, ramen ali rok. Ugotovili smo tudi, da KŽ, vrednotena preko začetne splošne KŽ, statistično značilno ne napoveduje izida odgovora na zdravljenje. Nasprotno pa smo ugotovili, da tip pljučnega raka napoveduje odgovor na zdravljenje.

**Zaključki.** Rezultati naše raziskave kažejo, da je izboljšanje v KŽ večje pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje. Ugotovili smo, da obstaja povezava med izboljšanjem ali poslabšanjem KŽ in odgovorom na zdravljenje. Tako lahko pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, pričakujemo večja izboljšanja v KŽ. Nadaljna analiza je še razkrila, da KŽ pred začetkom zdravljenja statistično značilno ne napoveduje izida odgovora na zdravljenje. Z nadaljnimi raziskavami pa bi bilo potrebno naše ugotovitve o KŽ v povezavi z učinkovitostjo sistemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom še nadgraditi.

**Ključne besede.** EORTC, kakovost življenja, kemoterapija, pljučni rak, učinkovitost zdravljenja.

## ABSTRACT

**Background.** Lung cancer is characterized by the worst prognosis. Its incidence and mortality rates are the highest in the world, taking the lead among all newly discovered cancers. Chemotherapy is the cornerstone of treatment of advanced lung cancer. Since treatment is palliative, the quality of life (QoL) is at least as important as the length of survival. QoL in lung cancer patients is affected by several factors related to the patients, stage of disease and treatment characteristics. Therefore, the effect of treatment on QoL has become progressively more relevant.

**Aims.** To evaluate QoL in relation to efficacy of first-line systemic treatment in lung cancer patients, using RECIST 1.1 guidelines.

**Patients and methods.** Our non-randomized retro-prospective study included a total of 36 lung cancer patients with cytological or histological confirmed disease. All lung cancer patients had received the platinum-based chemotherapy as first-line treatment in a routine clinical practice at the University Clinic Golnik in Slovenia, from October 2012 to July 2013. The patients were divided into two groups based on their treatment response; responders (complete and partial response) and non-responders (stable and progressed disease). QoL data was obtained using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 questionnaires and data on the treatment response from the medical records. QoL was assessed through the questions referring to the overall QoL, functional scales and symptoms of the disease. We analysed the data using the methods of nonparametric analysis and binary logistic regression.

**Results.** When comparing the difference in scored points a trend of improvement in responders was noticed. Furthermore, patients who responded to treatment experienced greater improvements compared to those who did not. The difference between the groups in physical functioning, fatigue and pain in parts other than thoracic cavity, shoulders and arms was statistically significant. We found out that the QoL, evaluated by baseline overall QoL, did not significantly predict outcome of treatment response. However, the type of lung cancer was found to be a significant predictor of response.

**Conclusions.** The results of our study show that the patients, who respond to treatment have an improved QoL. A correlation between the improvement and deterioration in QoL and the response to treatment exists. Furthermore, we can expect better improvements in QoL in responding patients. Baseline overall QoL does not have a statistically significant impact on treatment response. On the other hand, type of lung cancer predicts treatment outcome. However, further research is necessary to build upon our findings on QoL in relation to the efficacy of first-line systemic treatment in lung cancer patients before our findings can be conclusively determined.

**Keywords.** Chemotherapy, EORTC, lung cancer, quality of life, treatment efficacy.

## SEZNAM OKRAJŠAV

DNK	deoksiribonukleinska kislina;
DPR	drobnocelični pljučni rak;
EORTC	Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka, <i>angl.</i> the European Organisation for Research and Treatment of Cancer;
EORTC QLQ-C30	glavni, bolezensko specifični vprašalnik za rakave bolnike, sestavljen iz 30 vprašanj, <i>angl.</i> the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30;
EORTC QLQ-LC13	dopolnilni vprašalnik za bolnike s pljučnim rakom, sestavljen iz 13 vprašanj, <i>angl.</i> the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13;
FL	funkcionalna lestvica;
KT	kemoterapija;
KŽ	kakovost življenja;
NDPR	nedrobnocelični pljučni rak;
NU	neželen učinek;
PS	stanje bolnikove zmogljivosti, <i>angl.</i> Performance Status;
RECIST	kriteriji za spremljanje velikosti tumorja, <i>angl.</i> Response Evaluation Criteria In Solid Tumors;
RNK	ribonukleinska kislina;
TNM	mednarodni sistem anatomske klasifikacije raka, <i>angl.</i> Tumor, lymph Nodes, Metastases;
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija, <i>angl.</i> the World Health Organization.

# 1 UVOD

## 1.1 PLJUČNI RAK

### 1.1.1 OPREDELITEV

Pljučni rak je maligni tumor pljučnega parenhima ali bronhijev. Delimo ga na lokaliziranega, ki nastane v pljučnih in pripadajočih bezgavkah in razsejanega, ko se rak razširi še drugod po telesu. Histološko ločimo nedrobnocelični (NDPR) in drobnocelični pljučni rak (DPR). NDPR se deli na skvamozni (epidermoidni ali ploščatocelični) in ne-skvamozni tip raka (adenokarcinom ali žlezni, makrocelularni ali velikocelični rak in ostali neopredeljeni NDPR), predstavlja pa več kot 85 % pljučnih rakov. Ostalih 15 % predstavlja DPR. Obe skupini se razlikujeta po mikroskopskih značilnostih, biološkem obnašanju, načinu zdravljenja in prognozi. [1, 2]

### 1.1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Pljučni rak je rak z najslabšo prognozo. Po pojavnosti (incidenci) zavzema prvo mesto, predstavlja namreč okoli 13 % vseh novo odkritih rakov. [3] Iz podatkov je razvidno, da je pojavnost pljučnega raka pri moški populaciji v svetovnem merilu zadnjih 20 let v upadu, medtem ko je pri ženski populaciji opaziti ravno nasproten trend. [3, 4] Glavno oviro za izboljšanje zdravljenja in poteka bolezni predstavlja velika biološka agresivnost tega raka, ki vodi v dejstvo, da je več kot polovica bolnikov diagnosticiranih v razsejani obliki bolezni. [2]

Povprečna starost bolnikov s pljučnim rakom v razvitih državah znaša približno 68 let, 31 % bolnikov pa je starih več kot 70 let. [5] Podatki za Slovenijo iz obdobja 2006–2010 kažejo, da za pljučnim rakom v enem letu v povprečju zbolijo 1228 ljudi. Po deležu med ostalimi raki pljučni rak v Sloveniji pri obeh spolih zaseda 3. mesto. Povprečna groba incidenčna stopnja na leto znaša pri moških 89, pri ženskah 33 ter 61 pri obeh spolih na 100.000 prebivalcev. Vrh incidence je med 70. in 75. letom. Število smrti povezanih s pljučnim rakom na letni ravni v povprečju znaša 1.091. [1, 6] Relativno 5-letno preživetje je zelo odvisno od odkritega stadija. Za Slovenijo je v letih 2005–2009 ta podatek znašal 11,9 % za moške in 17,0 % za ženske, upoštevajoč vse stadije. [6]

### 1.1.3 DEJAVNIKI TVEGANJA

Aktivno kajenje je glavni etiološki dejavnik za nastanek pljučnega raka. Z njim je povezanih 80–95 % smrti zaradi pljučnega raka. Kadilci imajo 8- do 30-krat večje tveganje za nastanek te bolezni. Tveganje



za nastanek bolezni je odvisno od količine pokajenih cigaret, njihove kakovosti ter obdobja pričetka kajenja. Pričetek kajenja v mladosti namreč poveča tveganje za nastanek pljučnega raka. Prenehanje kajenja zmanjša tveganje za nastanek. Pet let po prenehanju se tveganje razpolovi v primerjavi s tveganjem pri aktivnem kadilcu, še vedno pa tudi po 30 letih obstaja dvakrat višje tveganje za nastanek bolezni kot pri nekadilcu. Poleg aktivnega kajenja ima tudi t. i. pasivno kajenje negativne posledice na pljuča. Pasivni kadilci imajo za kar 20–30 % večje tveganje za nastanek bolezni. Med dodatne etiološke dejavnike spadajo še izpostavljenost azbestu in radonu, medtem ko se izpostavljenost ostalim okoljskim onesnaževalcem kot dejavnikom tveganja za nastanek pljučnega raka še proučuje. Našteti in ostali kancerogeni, imajo vlogo pri nastanku pljučnega raka, saj odločilno vplivajo na njegov nastanek pri 15–20 % bolnikov, ki nikoli niso kadili. Preprečevanje in opuščanje kajenja tako ostaja še vedno najboljši način zmanjševanja umrljivosti zaradi pljučnega raka. [1]

#### 1.1.4 KLINIČNA SLIKA

Bolniki s pljučnim rakom v zgodnjih stadijih ne izražajo kliničnih simptomov, zato ga pogosto odkrijemo naključno (v približno 10 %). Ob pojavu prvih simptomov se bolezen pri večini bolnikov že nahaja v napredovali stopnji bolezni. Na klinično sliko vplivajo lokalna rast tumorja v prsnem košu ter njegova lokalna in regionalna razširjenost, oddaljeni zasevki in paraneoplastični sindromi.

Prvi simptomi so ponavadi zelo značilni. Najpogostejši je pojav kašlja, ki postane pri napredovanju bolezni dražeč in intenzivnejši ter ne poneha. Ostali simptomi obsegajo še otežkočeno dihanje (dispneja), bolečino v prsih, vratu ali rami in krvavo obarvan izmeček. Manj značilni, a pogosti so hujšanje, klinični znaki pljučnice ter odpor do kajenja pri dolgoletnemu kadilcu. Pri bolnikih, ki izražajo te simptome, je lahko prisotna tudi kronično obstruktivno pljučno bolezen. [1, 2] Širjenje tumorja v okolico povzroča bolečine kot posledica vraščanja v okoliško tkivo ter ostale simptome bolezni. K slednjim pripomorejo tudi oddaljeni zasevki. Zasevki so možni v katerikoli organ, najpogosteje v pljuča, nadledvične žleze, jetra, centralni živčni sistem in kosti. Paraneoplastični sindromi se pojavljajo pri 10–20 % bolnikov, predvsem pri DPR. Najpogostejši paraneoplastični znaki pljučnega raka so: hipertrofična osteoartropatija, neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona, gonadotropnega hormona, paraneoplastični hiperkorticizem in paraneoplastična hiperkalcemija. [7, 8]

#### 1.1.5 RAZŠIRJENOST BOLEZNI

Obseg razširjenosti bolezni ocenimo s pomočjo mednarodnega sistema TNM anatomske klasifikacije pljučnega raka. Kratica T označuje stanje primarnega tumorja, N stanje regionalnih limfatičnih bezgavk

in M pojav zasevkov v oddaljenih organih (Priloga I). S pomočjo t. i. zamejitvije boleznj opišemo anatomski obseg boleznj ter jo opredelimo na različne stadije (Priloga II). Opravimo jo le ob prvi diagnozi boleznj in je kasneje ne smemo več spreminjati. Določimo jo s pomočjo tehnik slikovne in invazivne diagnostike. [2, 10] Samo na tak način lahko določimo stadij boleznj in kasneje tudi spremljamo učinkovitost zdravljenja. Opredelitev stadija s TNM je pred začetkom zdravljenja nujna, saj je od natančnosti opredelitve v veliki meri odvisna odločitev o načinu zdravljenja. Pri večini rakov je na primer pomembna odločitev o primarni operabilnosti tumorja. TNM klasifikacija se uporablja predvsem za NDPR. [1] DPR se je do pred kratkim ob postavitvi diagnoze razvrščalo po dvostopenjski klasifikaciji na omejeno in razširjeno bolezen. [9] Danes se priporoča TNM klasifikacijo tudi pri DPR. Namen je lažja identifikacija bolnikov z omejeno boleznijo, ki so operabilni, druga prednost pa je natančnejša primerjava neoperabilnih bolnikov. [1, 9]

### 1.1.6 DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

DPR predstavlja 15 % vseh pljučnih rakov. Primarno se razvije v pljučih. [10] Razširjenost boleznj predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik. [5] Od NDPR se loči po hitri rasti in posledično hitremu poteku boleznj, napredovali stopnji ob postavitvi diagnoze in po občutljivosti na kemoterapijo (KT) in radioterapijo. Velik problem predstavlja razvoj hitre odpornosti na obe metodi zdravljenja. Med vsemi pljučnimi raki velja za raka z najslabšo prognozo. [2, 10]

DPR se pogosto razseje v druge predele telesa kot so kosti, jetra, nadledvične žleze in možgane. [2, 10] Tako so pri okoli 15–20 % bolnikov v času diagnoze že prisotni zasevki v možganih. [11] Tveganje za nastanek je povezano s trajanjem in intenziteto kajenja. Več kot 90 % vseh bolnikov namreč predstavljajo aktivni kadilci ter tisti, ki so s kajenjem prenehali. Večjega napredka v zdravljenju ni bilo, prognoza pa ostaja še naprej slaba tako pri omejeni kot tudi pri razširjeni boleznj. [5] Brez zdravljenja je potek boleznj najagresivnejši med vsemi pljučnimi raki. V času diagnoze se okoli 70 % bolnikov že nahaja v napredovali stopnji boleznj s prisotnimi zasevki. [11]

### 1.1.7 NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK

NDPR predstavlja 85 % vseh diagnosticiranih pljučnih rakov. Še vedno pri več kot 50 % bolnikov bolezen odkrijemo v razsejani obliki, prognoza pa je pri tako napredovali boleznj slaba. [12] Od DPR se loči po počasnejši rasti in kasnejšemu razsoju v druge predele telesa. Najpogostejši tip NDPR predstavlja adenokarcinom ali žlezni rak. Dejavniki kot so zgodnja diagnoza, dobro stanje bolnikove

zmogljivosti (PS) ter ohranitev telesne teže imajo pri bolnikih pozitivno napovedno (prognostično) vrednost. [13]

### 1.1.8 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

Izbor zdravljenja je odvisen od histološkega tipa pljučnega raka, razširjenosti bolezni ter molekularno-bioloških lastnosti pljučnega raka, PS bolnika in ostalih spremljajočih bolezni. Po obsegu zdravljenja delimo na *lokalno*, torej na mestu primarnega tumorja, *regionalno*, ko poteka v območju področnih bezgavk, in *sistemsko* zdravljenje, ko je v zdravljenje vključen celoten organizem. Načini zdravljenja obsegajo kirurško zdravljenje, obsevanje ali radioterapijo, zdravljenje s citostatiki ali tarčnimi zdravili in kombinirano zdravljenje. Ob tem je pomembno tudi podporno in simptomatsko zdravljenje. Bolnike z lokalno omejeno boleznijo zdravimo z radikalnim kirurškim zdravljenjem in pooperativno adjuvantno KT, bolnike z lokoregionalno razširjeno boleznijo pa s sočasno KT in obsevanjem, medtem ko bolnike z razsejano boleznijo zdravimo s sistemskim zdravljenjem s citostatiki in tarčnimi zdravili. [1]

Razširjenost bolezni je najpomembnejši dejavnik za izbiro zdravljenja. Z zdravljenjem bolezni ali ozdravimo ali pa jo samo zazdravimo. Pri slednjem je izrednega pomena, da ob podaljšanju življenja omilimo tudi simptome bolezni. [1]

*Kirurško zdravljenje* je po uspešnosti najboljši način zdravljenja, ki omogoča celo popolno ozdravitev. Primerno je za zdravljenje lokalne in regionalne omejene bolezni, medtem ko ima manjši pomen pri razširjenih oblikah bolezni. Za operacijo so primerni bolniki z NDPR v stadiju I in II. [8] DPR zaradi velike verjetnosti razsejane bolezni ni indiciran za operativno odstranitev, izjemoma le v stadiju I (manj kot 5 % bolnikov). [10] *Obsevanje* je pri razširjeni bolezni simptomatsko, z namenom lajšanja bolezenskih simptomov. Tako obsevanje imenujemo tudi paliativno obsevanje. [1]

### 1.1.9 SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Sistemsko zdravljenje je način zdravljenja, ko je v zdravljenje vključen cel organizem. Ta pristop obsega zdravljenje s *klasičnimi kemoterapevtiki* (citostatiki) in *tarčnimi zdravili* (monoklonska protitelesa, t. i. male molekule ter hormonska zdravila), z namenom delovanja na vse rakave celice v organizmu. Pomembno je takrat, ko rakava bolezen ni več omejena le na eno področje, ampak se je razširila po organizmu. Namen je preprečiti delitev rakavih celic, njihovo prodiranje v druga tkiva in razsoj (metastaziranje). [1]

Sistemsko zdravljenje s citostatiki ali KT se uporablja za zdravljenje razsejanega raka. Uporablja se tudi pri *predoperativnem ali neoadjuvantnem* zdravljenju pri bolnikih z omejeno boleznijo z namenom zmanjšanja tumorja pred operacijo ali senzibilizacijo pred obsevanjem. Naslednja oblika je *dopolnilno ali adjuvantno* zdravljenje, ki sledi lokalnim načinom zdravljenja (kirurgiji, obsevanju ali obema) s ciljem zmanjšanja verjetnosti lokalne ali sistemske ponovitve bolezni. [1]

#### 1.1.9.1 OSNOVE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA S CITOSTATIKI

Delovanje večine običajnih citostatikov temelji na preprečevanju celične delitve. Tako so poleg rakavih celic prizadete tudi normalne celice, zlasti tiste, ki se hitro delijo. Klasični kemoterapevtiki ali citostatiki učinkujejo večinoma na sintezo makromolekul, kot so deoksiribonukleinska kislina (DNK), ribonukleinska kislina (RNK) in beljakovine ali na njihovo delovanje. Ker zaradi delovanja enega odmerka kemoterapevtika odmre le del celic, je treba odmerke ponavljati z namenom nadaljnega zmanjševanja števila rakavih celic. Ugotovljeno je, da podaljševanje zdravljenja ne izboljša preživetja. [10, 14]

Kombinacije kemoterapevtikov imajo pogosto boljši protitumorni učinek v primerjavi z zaporedno aplikacijo istih zdravil. Razlogi za večjo učinkovitost so v preprečevanju nastanka rezistentnih klonov, citotoksičnem delovanju na mirujoče in deleče se celice, biokemičnem potenciranju efekta, prodiranju kemoterapevtikov v težje dostopna tkiva in zmanjševanju neželenih učinkov (NU). [1] Ker je zdravljenje napredovale stopnje pljučnega raka paliativno, je ocena kakovosti življenja (KŽ) med zdravljenjem ključnega pomena. [15]

#### 1.1.9.2 ZDRAVLJENJE DROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

KT je osnovni način zdravljenja bolnikov z DPR. Bolezen je namreč praviloma razsejana izven pljuč v bezgavke medpljučja in oddaljena mesta. [8] Pri redkih bolnikih, ki jih odkrijemo z omejeno boleznijo v stadiju I, KT priključimo tudi obsevanje ali kirurgijo. [1] Ker je DPR občutljiv na različne kombinacije citostatikov, je zato tudi ob ponovitvi bolezni pogosto indicirana dodatna KT. Do sedaj uveljavljeno tarčno zdravljenje pri DPR pomembno ne spremeni poteka bolezni. [1, 11]

Srednje preživetje pri omejeni bolezni znaša 14–20 mesecev, pri razširjeni pa 9–11 mesecev. Kljub dejstvu, da na zdravljenje odgovori 70–85 % bolnikov, skoraj vsak bolnik doživi ponovitev bolezni. [14] Kombinacija cisplatina in etopozida pogosto predstavlja prvo izbiro ali prvi red zdravljenja. KT, ki temelji na platini sicer ne doprinese k statistično pomembnemu izboljšanju preživetja. Na prejeta zdravljenja sicer odgovori več bolnikov, a je prisotnih več NU. [16] Cisplatin lahko zamenjamo s karboplatinom brez izgube učinkovitosti. Zamenjava je pomembna pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvičnim in/ali srčnim popuščanjem. [10, 14] Pri DRP velik problem

predstavlja tudi hiter razvoj odpornosti na zdravljenje. [10] Skoraj vsi bolniki z razsejanim rakom doživijo ponovitev bolezni ali pa se jim ta poslabša. Zaradi slabe prognoze je paliativno zdravljenje in zagotavljanje primerne KŽ primaren cilj pri teh bolnikih.

### 1.1.9.3 ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Različen potek bolezni v primerjavi z DPR in večji napredek pri razvoju učinkovitih zdravil sta razloga zakaj je možnosti za zdravljenje na področju NDPR več. Kljub vsemu pa prognoza pri bolnikih z napredovalo boleznijo, enako kot pri DPR, še vedno ostaja slaba. [12, 17]

Standardno zdravljenje NDPR ostaja platino-vsebujoča KT. Prirejanje zdravljenja glede na biološke značilnosti tumorja se odraža v večji uspešnosti zdravljenja. Na voljo je tudi več novejših učinkovin ali citostatikov 3. generacije (paklitaksel, gemcitabin in vinorelbin). Kombinacija teh učinkovin se skupaj s cisplatinom odraža v visoki stopnji odgovora in izboljšanju preživetja. [12, 17]

Pomembno vlogo pri zdravljenju NDPR ima tudi tarčno zdravljenje, ki je pomenilo preboj na področju zdravljenja pljučnega raka. [1, 14] Tarčna zdravila se razlikujejo od klasičnih kemoterapevtikov po specifičnem učinku na molekule, ki nastajajo izključno v rakavih celicah ali pa je njihovo izražanje spremenjeno. [1]

### 1.1.9.4 V RAZISKAVI UPORABLJENI CITOSTATIKI

Učinkovine v skupini citostatikov delimo glede na mehanizem delovanja ali na njihov izvor. V nadaljevanju so navedene učinkovine, ki so jih prejeli v raziskavo vključeni bolniki.

**Cisplatin** spada v skupino *alkilirajočih citostatikov*. Po mehanizmu delovanja tvori kovalentne vezi z DNK, RNK in proteini. Posledica je zavora replikacije DNK, kar privede do mutacije ali smrti celice. [1] Cisplatin je visoko emetogena učinkovina (povzroča slabost in bruhanje) z nizko stopnjo mielosupresije (zavora delovanja kostnega mozga) in z izrazito nefrotoksičnostjo (škodljivost za ledvice), zato je ob zdravljenju pomembna obilna hidracija in uporaba osmotskih diuretikov (manitol). [18, 19] Možen je tudi pojav periferne nevropatije, ototoksičnosti (okvara ali izguba sluha) ter anafilaktičnih preobčutljivostnih reakcij. [18]

**Karboplatin** je analog cisplatina s podobnim mehanizmom delovanja in primerljivo učinkovitostjo. Zamenjava cisplatina s karboplatinom je pomembna pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvičnim in/ali srčnim popuščanjem. [14, 18] Učinkovina ima namreč manj izraženo nefro-, neuro- in ototoksičnost z manjšo stopnjo emetogenosti, a z višjo stopnjo mielosupresije v primerjavi s cisplatinom. [10, 18]

**Etopozid** je učinkovina *naravnega izvora*, natančneje polsintezni analog podofilina. Preko tvorbe kompleksa s topoizomerozo II, pri podvajanju DNK ključnim encimom, privede do preloma verig

DNK in s tem zaustavitve celične delitve. NU vključujejo slabost in bruhanje, mielosupresijo in alopecijo (izguba las). [18]

**Gemcitabin** kot *antimetabolit pirimidinskih analogov* zavira ključne encime za sintezo nukleinskih kislin in se lahko vgradi med bazne pare v verigi DNK in RNK. Povzroča gripi podobne simptome (bolečine v mišicah, povišana telesna temperatura, glavobol, vrtoglavica) ter blago mielosupresijo. [18]

**Pemtrexed** enako kot predhodnja učinkovina spada v skupino *antimetabolitov*, med *analoge folne kisline*. Učinkuje na sintezo aktivne oblike tetrahidrofolata iz folne kisline preko inhibicije encimov tetrahidrofolat reduktaze in timidilat sintaze. Posledično je zavrta izgradnja nukleinskih kislin in nadalje delitev celic. Med NU spadajo mielosupresija, gastrointestinalna toksičnost in nefrotoksičnost. [18] V času zdravljenja bolniki preventivno jemljejo folno kislino skupaj z vitaminom B<sub>12</sub> z namenom ublažitve hematološke in gastrointestinalne toksičnosti. [19]

#### 1.1.9.5 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

Odgovor na sistemsko zdravljenje je eden izmed parametrov za merjenje učinkovitosti sistemskega zdravljenja. Ocenjujemo ga s spremljanjem velikosti tumorskih mas po RECIST 1.1 kriterijih. [1]

Spremljanje velikosti tumorja je eden izmed objektivnih načinov vrednotenja odgovora na zdravljenje. Slednje opravimo s pomočjo slikovnih diagnostičnih tehnik kot so računalniška tomografija z intravensko apliciranim kontrastnim sredstvom (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET) s fluorodeoksiglukozo (<sup>18</sup>F-FDG), omenjeni tehniki v povezavi ter z magnetno resonanco (MRI). [2, 10] Ko spremljamo velikost tumorja, opredelimo odgovor največkrat po kriterijih RECIST, ki veljajo za razširjene trdne tumorje. Za oceno odgovora izhodiščno opredelimo tarčne lezije in izmerimo njihov najdaljši premer. Vsota premerov vseh tarčnih lezij je izhodiščna vsota najdaljših premerov. [1]

Odgovor na zdravljenje vrednotimo po naslednjih kategorijah:

**Popolni odgovor** (CR, *angl.* Complete Response) pomeni izginotje vseh tarčnih lezij.

**Delni odgovor** (PR, *angl.* Partial Response) pomeni najmanj 30 % zmanjšanje vsote najdaljših premerov vseh tarčnih lezij glede na izhodiščno.

**Napredovanje bolezni** (PD, *angl.* Progressive Disease) pomeni najmanj 20 % povečanje vsote najdaljših premerov kot tudi absolutno povečanje za vsaj 5 mm vseh tarčnih lezij glede na najmanjšo vsoto najdaljših premerov vseh tarčnih lezij, ki smo jo dosegli med zdravljenjem, ali pojav novih lezij.

**Stabilna bolezen** (SD, *angl.* Stable Disease) pomeni, da se tumor ni zmanjšal za toliko, da bi zadostil kriterijem za delni odgovor, niti povečal za toliko, da bi zadostil kriterijem za napredovanje bolezni. [20]

### 1.1.9.6 NEŽELENI UČINKI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Vse oblike sistemskega zdravljenja raka lahko spremljajo NU, ki se pojavijo kot posledica delovanja ne le na maligne celice, ampak tudi na hitro deleče se celice v zdravih tkivih. Lahko jih predvidimo in uspešno zdravimo s t. i. *podpornim* zdravljenjem z namenom izboljšanja KŽ v času sistemskega zdravljenja. Podporno zdravljenje je definirano kot preprečevanje in zdravljenje fizikalnih in psihosocialnih simptomov in NU kot posledica rakave bolezni in njenega zdravljenja. [1, 21]

NU sistemskih zdravil glede na hitrost njihove pojavnosti delimo na *akutne* (po nekaj minutah, urah), *subakutne* (po nekaj dneh) in *pozne* (po nekaj tednih, mesecih, letih) (Priloga III). Na pojav NU poleg vrste in odmerka zdravila za zdravljenje raka vplivajo tudi bolnikove lastnosti kot so PS, starost, razširjenost rakave bolezni, infiltracija kostnega mozga z rakom, spremljajoče bolezni, delovanje organov, preko katerih se zdravilo presnavlja in izloča ter medsebojno delovanje uporabljenega zdravila z drugimi zdravili. Vse NU spremljamo in jih pred nadaljevanjem zdravljenja ovrednotimo. V primeru hudih, življenjsko ogrožajočih zapletov po predhodnem zdravljenju le-to po potrebi tudi spremenimo. Za vrednotenje NU uporabljamo poenotene kriterije CTC (*angl.* Common Toxicity Criteria) s katerimi ločimo več stopenj, od blagih do življenjsko ogrožajočih (stopnje 0–4). [1]

NU citostatskega zdravljenja, ki se odražajo na prebavilih, so slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, okvare sluznice (mukozitis) v ustih (stomatitis), predelu požiralnika (ezofagitis), želodca (gastritis) in črevesja v obliki driske in zaprtja. [1]

Citostatiki lahko povzročijo tudi zavoro delovanja kostnega mozga (mielosupresijo). Navadno je v večji meri prizadeto dozorevanje vseh vrst krvnih celic v kostnem mozgu. To se lahko izraža v zmanjšanem številu eritrocitov (anemija), trombocitov (trombocitopenija) in levkocitov (nevtropenija). [1, 21]

Ostali NU obsegajo še sečila, srce, živčevje in kožo. Pogost NU pri zdravljenju s citostatiki je tudi kronična utrujenost. [1]

### 1.1.9.7 PALIATIVNO ZDRAVLJENJE

Paliativno zdravljenje ima v onkologiji pomembno vlogo. Paliativno zdravljenje je vrsta zdravljenja, ki ne zdravi raka, ampak le lajša simptome bolezni. Pomembno je predvsem pri napredovalih oblikah raka in pri rakih, kjer so možnosti specifičnega zdravljenja omejene. Namen takega zdravljenja je pomiritev, blaženje ali lajšanje težav, ki jih bolniku povzroča rakava bolezen, ko je ta v napredovali, neozdravljivi fazi. Ker gre pri veliki večini bolnikov s pljučnim rakom za napredovalo bolezen, je tako KŽ najmanj enako pomembna kot dolžina preživetja. [1]

## 1.2 KAKOVOST ŽIVLJENJA

### 1.2.1 OPREDELITEV

KŽ je v splošnem pojem, ki zaobjema vpliv bolezni in zdravljenja na posameznikovo običajno ali pričakovano telesno, čustveno in družbeno blagostanje. Je z boleznijo povezan pojem. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) definira zdravje kot popolno telesno, duševno in družbeno blagostanje in ne samo kot odsotnost bolezni. Ta definicija se osredotoča na širši aspekt zdravja, ki vključuje tudi z zdravjem povezano KŽ. Definicija KŽ sicer variira od avtorja do avtorja, zato natančne definicije ni. Je izrazito subjektiven pojem in ga lahko oceni le vsak posameznik sam. [22, 23] Od bolnika je namreč odvisno, kaj mu je pomembnejše oz. katero spremembo bo jemal resneje in katere ne. KŽ je dinamičen pojem, odvisen od bolnikove percepcije, saj se skozi določeno obdobje spreminja in ni vseskozi enak ali statičen. [24–27]

### 1.2.2 DEJAVNIKI VPLIVA NA KAKOVOST ŽIVLJENJA

KŽ je multidimenzionalni ali večrazsežnostni pojem. Da lahko KŽ ocenimo, jo moramo razdeliti na dejavnike, ki jo določajo. Slednje lahko razvrstimo na:

- dejavnike splošnega zdravstvenega stanja;
- dejavnike bolezni;
- dejavnike zdravljenja (Priloga IV). [27]

KŽ se spreminja dinamično, glede na izboljšanje ali poslabšanje bolezenskega stanja in prejeta terapijo. Obvladovanje bolezenskih znakov, zmanjšanje NU in dobrobit bolnika postajajo vedno pomembnejši cilji pri oceni zdravljenja raka. To posledično pomeni večje število raziskav KŽ, ki se izvajajo na področju onkologije. [22, 24]

### 1.2.3 MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

KŽ je subjektivna ocena bolnika, zato je ne more oceniti nihče drug kot bolnik sam. Zdravnikova ocena lahko pomeni potencialno napako zaradi pristranskosti ali lastnih pogledov in presoj. Tako dobljene meritve so pravilne le s strani opazovalca, ne pa tudi bolnika. Prav tako je bilo ugotovljeno, da je korelacija med bolnikovo in zdravnikovo oceno KŽ nizka. [23, 26]

KŽ je multidimenzionalni pojem, zato se jo mora meriti s pomočjo prav takšnih instrumentov. Unidimenzionalni instrumenti (PS po Karnofskyju), ki zajemajo le posamezna vprašanja, so za to neprimerni in nespecifični, z njimi opravljenih meritev pa ne smemo enačiti z meritvami KŽ. Preko



multidimenzionalnega pristopa namreč zajamemo več podatkov, pomembnih za celostno obravnavo KŽ in natančnejše merjenje sprememb. S točkovanjem rezultatov KŽ, pridobljenih z multidimenzionalnimi vprašalniki, predpostavljamo, da vse razsežnosti enako doprinašajo k skupnemu rezultatu, tj. da so vse enako utežene. Slednje vedno ne velja, saj se lahko prioriteta področja od bolnika do bolnika razlikujejo. [26]

Slaba sodelovalnost bolnikov predstavlja velik problem pri meritvah KŽ kot tudi pri njihovi uspešni implementaciji v klinične raziskave. [28] Manjkajoči podatki predstavljajo potencialno napako pri nadaljni obdelavi. Zato je pomembno, da so instrumenti dovolj enostavni in razumljivi, da je stopnja pridobljenih podatkov čim višja, da lahko tako zagotovimo reprezentativnost zbranih podatkov. [27]

### 1.2.3.1 INSTRUMENTI ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Za merjenje KŽ uporabljamo za to razvite instrumente, t. i. samoocenjevalne vprašalnike. Glede na področje, ki ga ocenjujejo, ločimo *splošne ali generične* in *usmerjene* vprašalnike. Optimalni vprašalnik mora zajemati telesno, družbeno in čustveno področje. Pomembno pa je tudi t. i. bivanjsko področje, ki ocenjuje zaskrbljenost bolnika o smrti, osamljenosti in o smislu življenja in je pomemben dejavnik KŽ, a je v mnogih vprašalnikih izpuščen. [27]

*Splošni vprašalniki* so namenjeni splošni uporabi, ne glede na vrsto bolezni ali zdravstveno stanje bolnika. Pogosto jih izpolnjujejo tudi zdravi posamezniki. Z njimi lahko pridobimo podatke v zdravi populaciji, te pa nato primerjamo s podatki, pridobljenimi pri bolnikih. Novejši pristopi se osredotočajo tudi na telesno, družbeno in bivanjsko področje, vprašalniki pa vključujejo tudi eno ali več vprašanj o splošni KŽ. [23]

Med splošne vprašalnike spadajo *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Nottingham Health Profile (NHP)*, *Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)*, *EuroQol (EQ-5D)*, *Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL)* in *Patient Generated Index (PGI)*. [23]

*Usmerjeni vprašalniki* so bolezensko specifični vprašalniki, usmerjeni v simptome bolezni in težave povezane z zdravljenjem ter za zdravljenje specifični vprašalniki, ki vrednotijo vpliv simptomov in težav, povezanih z določeno obliko zdravljenja, na KŽ. [23]

Med usmerjene vprašalnike uvrščamo *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)*, *Functional Living Index – Cancer Scale (FLIC)*, *SWOG Quality of Life Questionnaire*, *Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)*, *Cancer*

Rehabilitation Evaluation System (CARES), Linear Analog Self Assessment (LASA), Quality of Life Index (QLI) - Cancer in ostali. [27]

Pri nekaterih raziskavah so potrebne podrobnejše informacije o specifičnem vidiku KŽ, zato so podatki, pridobljeni z naštetimi vprašalniki nezadostni. Za ta namen uporabljamo *vprašalnike za specifične vidike KŽ*. Ta področja so pogosto še posebej pomembna pri bolnikih s kroničnimi ali napreduvalimi boleznimi.

Primeri vprašalnikov so Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Barthel Index of Disability (BI) in ostali. Z njimi ocenimo le določen vidik KŽ, zato jih moramo za oceno dejanske KŽ uporabiti skupaj z ostalimi, bolj splošnimi vprašalniki. [23, 29]

### 1.2.3.2 V RAZISKAVI UPORABLJENA INSTRUMENTA ZA MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) izvaja, razvija, usklajuje in spodbuja raziskve rakavih bolezni z izvedbo velikih prospektivnih randomiziranih multicentričnih kliničnih raziskav. Leta 1980 je organizacija razvila Skupino KŽ (*angl.* Quality of Life Group) z namenom razviti poenotenega instrumenta za oceno KŽ pri rakavih bolnikih v izvajanih kliničnih raziskavah. Razvili so vprašalnik o KŽ EORTC QLQ-C30, katerega še vedno dopolnjujejo in izboljšujejo. Je glavni bolezensko specifični vprašalnik za bolnike s katerim koli rakom, pokriva splošne aspekte KŽ pri bolnikih z rakom in je preveden v veliko jezikov. [28, 30]

Poleg glavnega vprašalnika je EORTC razvila še t. i. dopolnilne vprašalnike, ki skupaj z osnovnim QLQ-C30 nudijo natančnejše in relevantnejše informacije za oceno KŽ pri specifičnih populacijah rakavih bolnikov. Z njimi ocenjujemo simptome bolezni povzročenih s specifično lokacijo tumorja, NU povezanih z zdravljenjem ter dodatna področja, na katera vpliva specifična bolezen ali zdravljenje. Pri vsaki rakavi bolezni so pomembna različna področja, zato imamo za vsako izmed njih na voljo različne dopolnilne vprašalnike. Primer takega vprašalnika je the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) za bolnike s pljučnim rakom. Trenutno so na voljo še vprašalniki za raka dojke (QLQ-BR23), vratu in glave (QLQ-H&N35), jajčnikov (QLQ-OV28) in požiralnika (QLQ-OES24), medtem ko ostale še razvijajo. [28, 30]

**EORTC QLQ-C30** je glavni, bolezensko specifični vprašalnik za rakave bolnike, sestavljen iz 30 vprašanj. Trenutno je v uporabi QLQ-C30 verzija 3.0 (v3.0) in je obvezna za vse nove klinične

raziskave, ki se osredotočajo na KŽ z EORTC vprašalniki. Vprašanja, ki vrednotijo bolnikovo počutje, so združena v:

- vprašanja o funkcionalnosti: telesna, opravljalna, čustvena, kognitivna in družbena funkcionalna lestvica (FL);
- vprašanja o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ;
- devet s simptomi povezanih vprašanj: S/B, bolečina, kronična utrujenost, oteženo dihanje (dispneja), nespečnost, izguba apetita, zaprtje, diareja ter vprašanje o morebitnih finančnih težavah.

Vprašanja se večinoma nanašajo na pretekli teden, bolniki pa jih izpolnjujejo s pomočjo štiristopenjske Likertove kategorične lestvice. Vprašanja o splošni oceni zdravstvenega stanja in KŽ sta edini, ki jih bolniki vrednotijo s pomočjo sedemstopenjske lestvice. Tako sklopi kot posamezna vprašanja po linearni pretvorbi, katere se poslužujemo z namenom lažje interpretacije, rangirajo od 0–100 točk. Višje kot so točke pri FL, boljša je stopnja funkcioniranja ali delovanja bolnika, enako velja za splošno zdravstveno stanje/KŽ. Obratno velja za vprašanja povezana s simptomi bolezni in NU zdravljenja, saj višje vrednosti pomenijo slabše je stanje bolnika, kar se tudi odraža v slabši KŽ. [28, 31, 32]

**EORTC QLQ-LC13** je dopolnilni vprašalnik k osnovnemu QLQ-C30, razvit za bolnike s pljučnim rakom. Obsega 13 vprašanj, od tega en sklop vprašanj o dispneji in 10 samostojnih vprašanj, nanašajočih se na pretekli teden. Vprašalnik sestoji iz posameznih vprašanj o najpogostejših simptomih pljučnega raka (kašelj, hemoptize, dispneja, bolečina na značilnih mestih), NU (boleča usta, težave pri požiranju, periferne nevropatije, izguba las) in protibolečinskih zdravil. Bolniki izpolnjujejo vprašanja s pomočjo Likertove kategorične lestvice, le del zadnjega vprašanja o uporabi zdravil za blažitev bolečin je dihnoten (“da” ali “ne”). Tako kot pri osnovnem vprašalniku tudi tu vprašanja rangirajo od 0–100 točk, višje vrednosti pa predstavljajo poslabšanje bolnikovega stanja. Vprašalnik je bil preizkušen skupaj z osnovnim vprašalnikom. Predstavlja namreč pomembno dopolnilo, saj je ugotovljeno, da NU zdravljenja korelirajo z oceno KŽ. [28, 31, 32]

#### 1.2.4 NAPOVEDNA VREDNOST MERJENJA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

KŽ postaja vedno pomembnejši proučevani dejavnik v kliničnih raziskavah. Ugotovljeno je, da je boljša KŽ pred začetkom zdravljenja pomemben napovedni dejavnik preživetja. Enako velja tudi pri bolnikih z izboljšano KŽ tekom zdravljenja. [23, 33] Ugotovljeno je bilo, da velja ocena KŽ, izmerjena pred začetkom zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom, za enako pomemben napovedni dejavnik kot ostali že znani dejavniki (PS, spol, starost, razširjenost bolezni in izguba telesne teže). [33] Ocenjevanje

in spremljanje KŽ je tako še posebno pomembno pri paliativnem zdravljenju rakavih bolnikov. Ni pa nujno, da ima ocena KŽ pred zdravljenjem napovedno vrednost, kar velja posebno pri bolnikih z omejeno stopnjo bolezni. Ko gre za raka, katerega lahko samo zazdravimo, je pri celostnem ovrednotenju učinkovitosti zdravljenja potrebno upoštevati ne samo odgovor na zdravljenje po RECIST in podaljšanje preživetja, ampak tudi KŽ. Zato se priporoča rutinsko merjenje KŽ in prilagajanje zdravljenja tudi glede na KŽ posameznega bolnika. [26]

Zaradi samega pomena KŽ za vrednotenje učinkovitosti zdravljenja je veliko raziskovalcev mnenja, da bi se moralo ocenjevanje KŽ izvajati rutinsko pred kakršnim koli zdravljenjem. Povedano pa je izjemnega pomena nepristranskost pridobljenih podatkov, tj. da jih bolnik poda sam. [26, 33]

## **2 NAMEN IN CILJI**

*Namen* raziskave je ovrednotiti KŽ pri bolnikih s pljučnim rakom v povezavi z učinkovitostjo sistemskega zdravljenja prvega reda, vrednoteno z odgovorom na zdravljenje po RECIST 1.1 kriterijih.

*Cilja* naloge sta:

- preučiti KŽ v povezavi z odgovorom na zdravljenje v obdobju sistemskega zdravljenja;
- preučiti napovedno vrednost začetne KŽ na odgovor na zdravljenje.

## **3 BOLNIKI IN METODE**

### **3.1 IZVEDBA RAZISKAVE**

Raziskava je bila zasnovana kot nerandomizirana retro-prospektivna raziskava bolnikov s pljučnim rakom, ki so prejeli prvo linijo sistemskega zdravljenja s KT. Potekala je od prihoda bolnikov na zdravljenje do zaključka zdravljenja s KT. Raziskava je v celoti potekala v Kliniki Golnik, Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, v obdobju od oktobra 2012 do julija 2013. Protokol izvedbe raziskave je bil sestavljen v Kliniki Golnik in je bil predložen v potrditev Komisiji za medicinsko etiko Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, ki ga je tudi odobrila.

### **3.2 IZBOR BOLNIKOV**

V protokolu raziskave smo načrtovali velikost vzorca 50 bolnikov, od tega 20 z DPR in 30 z NDPR. V obdobju 10 mesecev smo zajeli 36 bolnikov, od tega 16 z DPR in 23 z NDPR.

#### **3.2.1 VKLJUČITVENI KRITERIJI**

V raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so izpolnjevali sledeče pogoje:

- bolniki s cito/histološko potrjenim pljučnim rakom (DPR ali NDPR);
- bolniki, pri katerih je za zdravljenje rakavega obolenja indicirano sistemskega zdravljenja prvega reda s KT na bazi platine;
- bolniki z razsejano boleznijo stadija IIIB ali IV;
- bolniki starejši od 18 let;
- sposobnost pisnega in govornega sporazumevanja v slovenskem jeziku.

#### **3.2.2 IZKLJUČITVENI KRITERIJI**

V raziskavo niso bili vključene bolniki, ki so izpolnjevali enega ali več izmed naslednjih kriterijev:

- bolniki, ki so bili ali bodo zdravljeni z operativno odstranitvijo tumorja (adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje);
- bolniki, pri katerih je indicirano sistemskega zdravljenje 2. ali višjega reda,
- nezmožnost bolnika za izpolnjevanje vprašalnika,
- odklonitev sodelovanja,
- neustrezno zdravstveno ter splošno stanje bolnika, ki ne dovoljuje aplikacije KT.

### 3.2.3 UMIK BOLNIKA IZ RAZISKAVE

Raziskavo so predčasno zaključili bolniki, ki so izpolnjevali katero izmed naslednjih postavk:

- bolnik prekliče privolitev ali odklanja nadaljnje sodelovanje;
- prekinitev sistemskega zdravljenja prvega reda ali sprememba načina zdravljenja.

### 3.2.4 OZAVEŠČEN PRISTANEK BOLNIKA

Pred vključitvijo v raziskavo je bil vsak posamezen bolnik seznanjen z namenom in potekom raziskave. Bolnikovo soglasje smo pridobili ustno. Sodelovanje v raziskavi je bilo povsem prostovoljno. Bolniki so imeli možnost iz nje izstopiti v katerem koli danem trenutku, brez potrebe po pojasnjevanju razloga za prekinitev.

## 3.3 PRIDOBIVANJE PODATKOV O BOLNIKI

Podatke o demografskih in kliničnih značilnostih bolnikov ter o učinkovitosti sistemskega zdravljenja smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije klinike Golnik, z lista sistemske terapije, iz odpustnic in radioloških izvidov. V pomoč nam je bila tudi podatkovna baza Birpis.

## 3.4 VREDNOTENJE UČINKOVITOSTI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Učinkovitost sistemskega zdravljenja smo vrednotili preko t. i. odziva ali odgovora na zdravljenje po poenoteni RECIST 1.1 kriterijih. Pri bolnikih sta bili v času zdravljenja opravljena do 2 oceni odgovora na zdravljenje. Prva ocena je bila izvedena po 3. krogu sistemskega zdravljenja, pri nekaj bolnikih pa tudi prej oz. kasneje. Ta ocena je služila kot podatek o odgovoru na zdravljenje za posameznega bolnika v času sistemskega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli vseh 6 krogov sistemskega zdravljenja, je bila opravljena tudi druga ocena odgovora na zdravljenje. Pri bolnikih, ki so z zdravljenjem na kliniki zaključili še preden je bila podana ocena odgovora na zdravljenje, smo z zdravnikom specialistom iz zdravstvene dokumentacije preverili ali je bil razlog za prekinitev napredovanje bolezni ali je k temu botrovalo kaj drugega. V primeru napredovanja bolezni smo tako navedli za odgovor na zdravljenje, če pa tega nismo mogli potrditi oz. so bili razlogi neznani, smo označili, da podatka o odgovoru na zdravljenje ni bilo mogoče pridobiti. Ta del raziskave je bil retrospektiven, saj smo podatke o odgovoru na zdravljenje pridobili naknadno.

### 3.5 MERJENJE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Podatke o KŽ smo pridobili s pomočjo vprašalnikov. V raziskavo vključeni bolniki so samostojno odgovarjali na vprašanja slovenskih različic glavnega bolezensko specifičnega vprašalnika za rakave bolnike EORTC QLQ-C30 (v3.0) ter dopolnilnega EORTC QLQ-LC13 vprašalnika za bolnike s pljučnim rakom (Priloga V, VI). Oba vprašalnika sta bila za uporabo odobrenega s strani EORTC. Bolniki so izpolnili vprašalnika pred prejemom KT vse od 1. pa do 6. kroga sistemskega zdravljenja, oz. do tistega kroga, ko je bilo sistemsko zdravljenje prvega reda še vedno indicirano. Celokupno naj bi tako vsak bolnik v času izvajanja raziskave prejel in izpolnil do 12 vprašalnikov.

#### 3.5.1 OSNOVE VREDNOTENJA VPRAŠALNIKOV

##### 3.5.1.1 VREDNOTENJE EORTC QLQ-C30

Osnovni vprašalnik EORTC QLQ-C30 sestoji iz 6 samostojnih vprašanj, 5 FL (telesna, opravljalna, kognitivna, čustvena, družbena), 3 sklopov vprašanj o simptomih bolezni (kronična utrujenost, bolečina, S/B) ter sklop 2 vprašanj o splošnem zdravstvenem stanju/KŽ (Priloga VII). Izpolnjene vprašalnike smo vrednotili v skladu s priloženimi navodili za ocenjevanje. [30]

Princip vrednotenja različnih sklopov in posameznih vprašanj je povsod enak. Vprašanja vsebujejo odgovore po Likertovi štiristopenjski kategorični lestvici, ki rangirajo od 1 ("sploh ne") do 4 ("zelo"). Samo dve vprašanji o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ vsebujeta sedemstopenjsko kategorično lestvico in rangirata od 1 ("zelo slabo") do 7 ("odlično"). Vsak odgovor na vprašanje ( $Q$ ) da določeno vrednost. Za izračun srednje vrednosti te med seboj seštejemo in delimo s številom vprašanj ( $n$ ). Tako dobljen rezultat imenujemo neobdelan rezultat (RS).

Neobdelan rezultat: 
$$RS = \frac{Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n}{n} \quad \text{(Enačba 1)}$$

Neobdelan rezultat linearno pretvorimo v končen rezultat (S). Dobljene vrednosti segajo 0–100. Višje vrednosti FL in sklopa o splošnem zdravstvenem stanju/KŽ pomenijo boljšo/višjo stopnjo delovanja oz. boljšo KŽ. Pri sklopih vprašanj o simptomih bolezni in posameznih vprašanjih višja vrednost pomeni ravno obratno; višja kot je vrednost, višja je stopnja simptomov in težav, povezanih z boleznijo.

Funkcionalne lestvice: 
$$S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{razpon}} \right\} \times 100 \quad \text{(Enačba 2)}$$

Vprašanja o simptomih in posamezna vprašanja: 
$$S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{razpon}} \right\} \times 100 \quad \text{(Enačba 3)}$$

Vprašanja o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ: 
$$S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{razpon}} \right\} \times 100 \quad \text{(Enačba 4)}$$



Razpon pomeni razliko med najvišjo in najnižjo vrednostjo odgovora na določeno vprašanje. Osnovni EORTC QLQ-C30 vprašalnik je zasnovan tako, da imajo vprašanja znotraj sklopa enak razpon. Pri večini vprašanj ta znaša 3 (odgovori 1–4), izjemoma pri vprašanjih o splošnem zdravstvenem stanju in KŽ, kjer je ta vrednost 6 (odgovori 1–7). [28, 30]

### 3.5.1.2 VREDNOTENJE EORTC QLQ-LC13

Dopolnilni vprašalnik EORTC QLQ-LC13 je namenjen bolnikom s pljučnim rakom, s katerim dopolnimo osnovni EORTC QLQ-C30 vprašalnik. Sestavlja ga 10 samostojnih vprašanj in sklop 3 vprašanj o dispneji (Priloga VIII). Princip vrednotenja odgovorov je popolnoma enak kot pri EORTC QLQ-C30. Neobdelan rezultat (RS) izračunamo po že zgoraj omenjeni enačbi (Enačba 1), končen rezultat (S) za sklop vprašanj o dispneji in posamezna vprašanja pa po enakem principu kot za sklope vprašanj o simptomih in posamezna vprašanja pri EORTC QLQ-C30 (Enačba 3).

Vsa vprašanja imajo enak razpon, ki znaša 3 (odgovori 1–4). Sklop vprašanj o dispneji lahko uporabimo le takrat, ko so podani odgovori na vsa tri vprašanja. Nekateri bolniki ne odgovorijo na vprašanje št. 5, saj se nikoli ne vzpenjajo po stopnicah. V takem primeru bi naredili napako, če bi dispnejo vrednotili le na podlagi dveh odgovorjenih vprašanj. V takem primeru ostali dve vprašanji vrednotimo kot posamezni vprašanji. [28, 30]

### 3.5.1.3 MANJKAJOČI PODATKI

Manjkajoči podatki so se v času raziskave pojavljali v obliki manjkajočih odgovorov na eno ali več vprašanj znotraj posameznega vprašalnika, ali pa celotnega manjkajočega vprašalnika. Manjkajoči podatki so bili prisotni tudi kot posledica predčasnega zaključka zbiranja podatkov. Kot predčasni zaključek zbiranja podatkov smo označili razloge, zaradi katerih nadaljnih podatkov z vprašalniki ni bilo več mogoče pridobiti. Razlogi so vključevali napredovanje bolezni, poslabšanje PS in NU zdravljenja, spremembe zdravljenja in smrt.

Za razrešitev problema manjkajočih podatkov so nam bile na voljo različne statistične metode. V primeru posameznih manjkajočih odgovorov znotraj vprašalnikov, smo se poslužili preproste metode vstavljanja povprečja, ki je bila uporabljena v mnogih vprašalnikih za vrednotenje KŽ. Pogoj za uporabo te metode je bila prisotnost vsaj polovice odgovorov znotraj posameznega sklopa vprašanj. Če je bil pogoj izpolnjen smo privzeli, da so bili ostali manjkajoči podatki enaki povprečju obstoječih odgovorov. V nasprotnem primeru smo označili kot manjkajoči podatek. Metoda ni primerna za nadomeščanje manjkajočih odgovorov pri posameznih vprašanjih. V takih primerih manjkajoče odgovore prav tako označimo kot manjkajoči podatek. [30] Obstajajo pa tudi metode za pridobitev podatkov iz manjkajočih vprašalnikov, a se teh v naši raziskavi nismo posluževali.

### 3.6 VREDNOTENJE RAZLIK V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA

Pri izračunu absolutnih razlik v KŽ smo upoštevali rezultate vprašanj, pridobljene z vprašalnikoma pred začetkom sistemskega zdravljenja do ustreznega kroga, po katerem smo imeli na voljo podatke o odgovoru na zdravljenje (Priloga IX, X). Če je bolnik prejel vseh 6 krogov sistemskega zdravljenja, smo imeli na voljo dva podatka o odgovoru na zdravljenje. V primeru enakih ocen, torej, da je bila ocena odgovora na zdravljenje po 3. krogu enaka oceni po 6. krogu, smo vrednotili razlike med 1. in 6. krogom, v nasprotnem primeru pa med 1. in 3. krogom (Priloga XI).

Alternativno smo izračunali še razlike do iste časovne točke, natančneje, med 1. in 3. krogom sistemskega zdravljenja, po katerem je bila pri večini bolnikov izvedena ocena odgovora na zdravljenje (Priloga XII). Pri vrednotenju razlik smo se osredotočili na vprašanja iz EORTC QLQ-C30 in QLQ-LC13 vprašalnikov, ki obravnavajo splošno KŽ, FL ter simptome pljučnega raka. Izračun razlik v doseženih točkah smo lahko izvedli pri bolnikih, ki so izpolnili vprašalnika tako pred začetkom zdravljenja kot tudi pred tistim krogom zdravljenja, po katerem je bila podana ocena odgovora na zdravljenje.

Izračunane vrednosti smo interpretirali opisno kot brez spremembe, malo, zmerno ali veliko subjektivno spremembo in ne s pomočjo najmanjše klinično pomembne spremembe. [23, 25] Uporaba take terminologije pomeni, da je vsaka sprememba za bolnika pomembna sprememba. V primeru, da to ne bi veljalo, potem tudi razlike med doseženimi točkami ne bi bilo. Razlike so možne v negativni in pozitivni smeri oz. v smeri poslabšanja ali izboljšanja, meje pa so v obeh primerih enake. [25]

Preglednica I: Definicija subjektivnih sprememb v doseženih točkah. [25]

Sprememba	Interval sprememb v točkah			
	Poslabšanje		Izboljšanje	
Ni spremembe	-5 ↔ 0	-	0 ↔ 5	-
Mala	-10 ↔ -5	↓	5 ↔ 10	↑
Zmerna	-20 ↔ -10	↓↓	10 ↔ 20	↑↑
Velika	-20 <	↓↓↓	> 20	↑↑↑

### 3.7 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Statistično obdelavo smo izvedli v programskem paketu *IBM SPSS Statistics 21.0* (SPSS IBM, New York, U.S.A.) v programskem okolju *Mac OS X 10.9* ter s pomočjo programa *Microsoft Excel*. S slednjim smo tudi napravili preglednice in izrisali grafe. Podatke smo obdelali s pomočjo metod opisne univariatne in bivariatne analize za analizo odnosa med dvema spremenljivkama.

Rezultate vprašalnikov smo predstavili v preglednicah za celoten vzorec bolnikov s pljučnim rakom ter posamezno za bolnike glede na odgovor na zdravljenje. Pri analizi smo se osredotočili na vprašanja o splošni KŽ, FL ter simptomih pljučnega raka. Te smo tudi grafično prikazali za celotno obdobje zdravljenja za vse bolnike ter bolnike deljene po odgovoru na zdravljenje.

Ker smo s Shapiro-Wilk testom normalnosti porazdelitve ugotovili, da podatki ne sledijo normalni porazdelitvi, smo za nadaljno statistično analizo uporabili neparametrične teste. Podatke smo statistično obdelali s pomočjo neparametričnega Mann-Whitney U testa, znanim tudi kot Wilcoxonov test vsote rangov. Z njim smo primerjali razlike v medianah med dvema neodvisnima vzorcema, skupinama bolnikov, ki smo jih glede na oceno odgovora na zdravljenje razdelili na:

- *bolniki, ki so odgovorili na zdravljenje*; bolniki z odgovorom, definiranim kot popolni ali delni odgovor;
- *bolniki, ki niso odgovorili na zdravljenje*; bolniki z odgovorom, definiranim kot stabilna ali napredovala bolezen.

Absolutnim razlikam v doseženih točkah med začetkom zdravljenja in krogom, po katerem je bila podana ocena odgovora na zdravljenje smo izračunali povprečne vrednosti. Te smo grafično prikazali skupaj s 95 % intervalom zaupanja. Za posamezno kategorijo smo izračunali še p-vrednost za ugotovitev statistično značilnih razlik med skupinama bolnikov.

Pri izdelavi napovednega modela smo uporabili metodo binarne logistične regresije. V model smo vključili odgovor na zdravljenje, ki je bil razdeljen dihonomno v dve skupini kot:

- *odgovor*; popolni ali delni odziv;
- *ni odgovora*; stabilna ali napredovala bolezen.

Ta analiza povezave med KŽ in učinkovitostjo sistemskega zdravljenja, vrednotenega z RECIST 1.1 kriteriji, je bila mogoča le pri bolnikih, pri katerih smo imeli podatke o začetni splošni KŽ, torej so bolniki izpolnili vprašalnika pred začetkom zdravljenja, ter oceno odgovora na zdravljenje.

V napovednem modelu je ocena odgovora na zdravljenje predstavljala dihonomno odvisno spremenljivko, medtem ko sta bili splošna KŽ pred začetkom zdravljenja in tip pljučnega raka napovedni spremenljivki. Uporabili smo metodo "enter", ki je v model vključila vse neodvisne spremenljivke hkrati. Pri vseh testih smo kot statistično značilno opredelili vrednost  $p < 0,05$  ob obojestranskem 5 % tveganju.

## 4 REZULTATI

### 4.1 SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Za raziskavo je bilo na začetku primernih 40 bolnikov. Že takoj na začetku pa smo iz nje, v skladu z izključitvenimi kriteriji, izključili 4 bolnike. Tako je celokupno z raziskavo pričelo 36 bolnikov. Preiskovani vzorec bolnikov je sestavljalo približno enako število moških in žensk. Od teh je več kot polovica predstavljala bolnike z NDPR. Bolniki so bili v povprečju stari 64 let in v dobrem stanju zmogljivosti. Vsi bolniki so imeli razsejano obliko pljučnega raka stadija IIIB ali IV. stadiju. Šest krogov sistemskega zdravljenja je prejela tretjina vseh bolnikov, s približno enakim razmerjem bolnikov z DPR in NDPR.

Sistemsko zdravljenje je v vseh primerih vsebovalo KT na bazi platine, kar je bil tudi eden izmed vključitvenih dejavnikov raziskave. V splošnem je bila najpogosteje uporabljena shema zdravljenja kombinacija cisplatina s etopozidom, prejelo jo je 14 bolnikov DPR. Sledila ji je shema cisplatina s pentreksedom, ki jo je prejela tretjina bolnikov z NDPR. 2 bolnika z DPR sta prejela karboplatin z etopozidom, preostali bolniki z NDPR pa cisplatin oz. njegov ekvivalent karboplatin skupaj z gemcitabinom ali pentreksedom. Omenjeni podatki o demografskih in kliničnih značilnostih bolnikov so prikazani v spodnji preglednici.

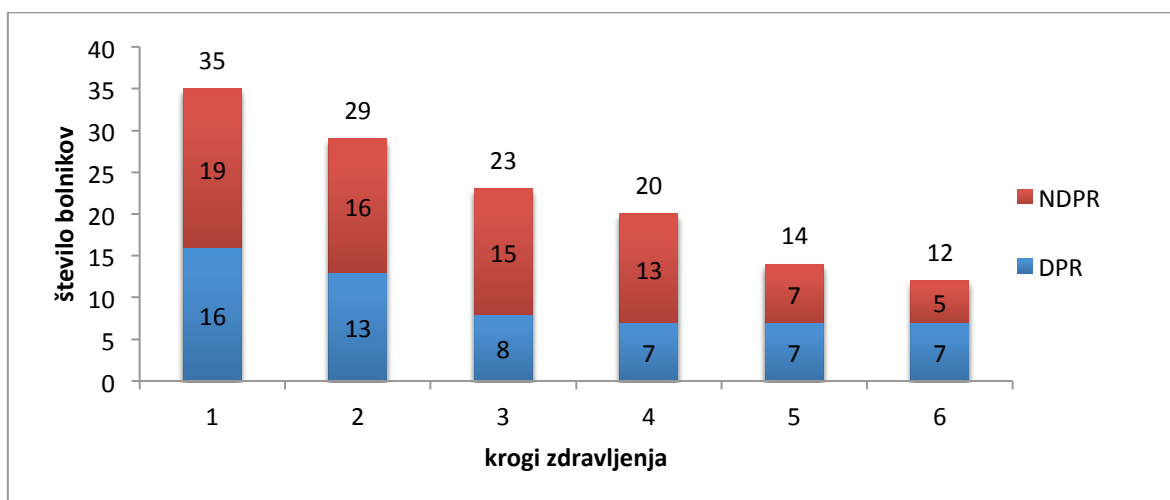
Preglednica II: Demografske in klinične značilnosti vseh v raziskavo vključenih bolnikov s pljučnim rakom.

	n (%)
<i>Spol</i>	
moški	17 (47)
ženske	19 (53)
<i>Starost (v letih)</i>	
srednja vrednost, razpon (SD)	64, 50-78 (8)
<i>Kadilski status</i>	
kadilec	19 (53)
nekdanji kadilec	15 (42)
nekadilec	2 (6)
<i>Tip pljučnega raka</i>	
DPR	16 (44)
NDPR	20 (56)
<i>Stadij pljučnega raka</i>	
IIIB	4 (11)
IV	31 (86)
ni podatka*	1 (3)
<i>Shema zdravljenja</i>	
cisplatin-etopozid	14 (39)
karboplatin-etopozid	2 (6)
cisplatin-gemcitabin	2 (6)
karboplatin-gemcitabin	2 (6)
cisplatin-pemetreksed	10 (28)
karboplatin-pemetreksed	6 (17)
<i>Stanje bolnikove zmogljivosti</i>	
0-1	34 (94)
2	2 (6)

\*Za bolnika z razširjeno boleznijo ni bilo podatka o stadiju. DPR = drobnocelični pljučni rak, NDPR = nedrobnocelični pljučni rak, SD = standardna deviacija.

Pri dveh tretjinah bolnikov smo zbiranje podatkov zaključili pred prejetimi 6 krogi sistemskega zdravljenja. Razlogi za to so bili zaključek zdravljenja zaradi napredovanja bolezni pri 7 (19 %) bolnikih, NU zdravljenja pri 3 (8 %), spremembe zdravljenja oz. preusmeritev v drugo ustanovo pri 6 (17 %), smrti bolnika pri 4 (11 %) in administrativne napake pri 4 (11 %) bolnikih.

Graf I: Število bolnikov po tipu pljučnega raka z izpolnjenima vprašalnikoma po krogih zdravljenja.



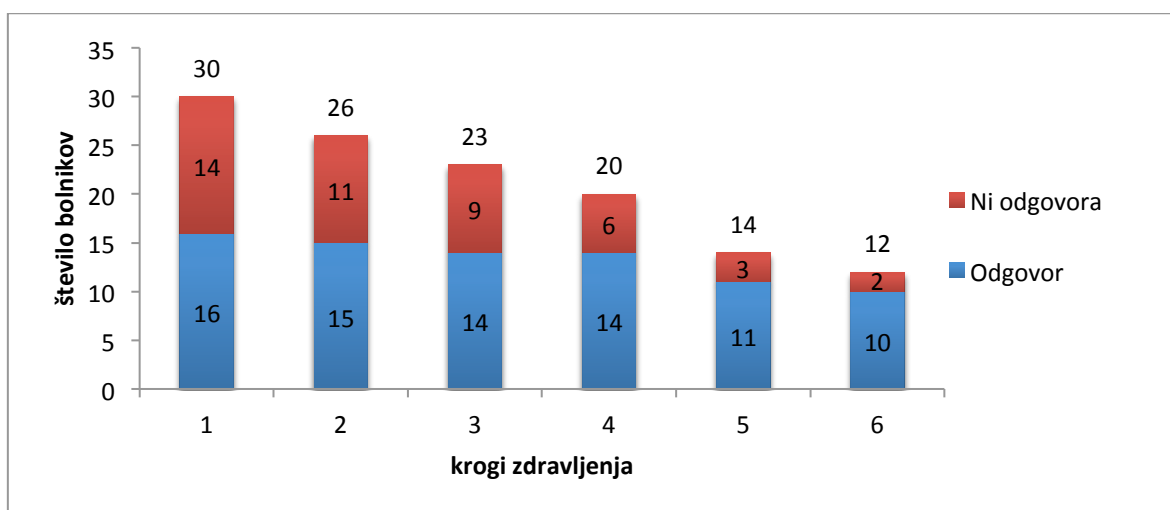
NDPR = nedrobnocelični pljučni rak, DPR = drobnocelični pljučni rak.

Podatke o odgovoru na zdravljenje smo pridobili od 30 (83 %) bolnikov. Na zdravljenje je odgovorilo 16 bolnikov, od tega 9 z DPR in 7 z NDPR. Za preostalih 6 bolnikov podatka o odgovoru na zdravljenje ni bilo mogoče pridobiti.

Preglednica III: Odgovor na sistemsko zdravljenje pri 30 bolnikih, vrednoten po RECIST 1.1.

	Odgovor		Ni odgovora	
	Popolni odgovor	Delni odgovor	Stabilna bolezen	Napredovala bolezen
	0	16	8	6
Skupaj, n (%)	16 (53)		14 (47)	

Graf II: Število bolnikov po odgovoru na zdravljenje z izpolnjenima vprašalnikoma po krogih zdravljenja.

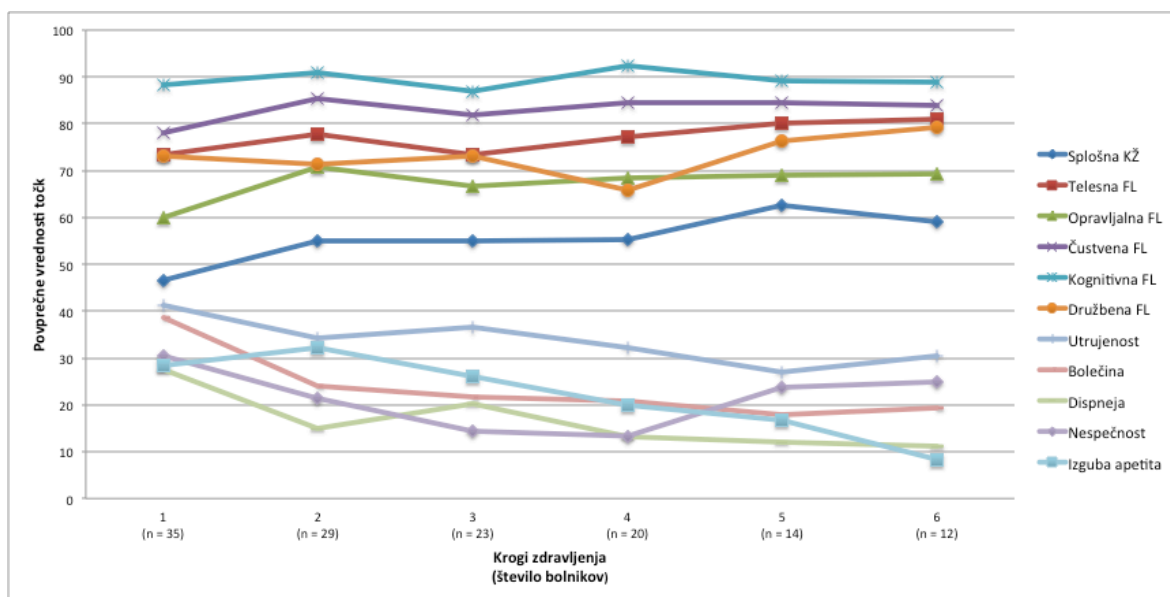


## 4.2 KAKOVOST ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

V raziskavi smo celokupno pridobili 266 vprašalnikov, od tega je bilo manjkajočih 8 (3 %) vprašalnikov in 47 (1 %) odgovorov na vprašanja. Povprečne vrednosti pri posameznih kategorijah tekom zdravljenja so prikazane v spodnjih grafih. Časovni trend spreminjanja KŽ tekom zdravljenja smo v nadaljevanju najprej prikazali grafično za celoten vzorec bolnikov s pljučnim rakom neodvisno ter v povezavi z odgovorom na zdravljenje za bolnike, ki so odgovorili oz. niso odgovorili na sistemsko zdravljenje (Graf III–VIII). Celokupno število bolnikov ter bolnikov, deljenih po odgovoru na zdravljenje pri posameznih krogih, ki so izpolnili vprašalnik, je skladno z zgornjima grafoma (Graf I, II). Pri kategorijah splošne KŽ in FL porast v točkah pomeni izboljšanje, medtem ko pri simptomih bolezni upad v točkah pomeni manj izraženo simptomatiko, torej izboljšanje.

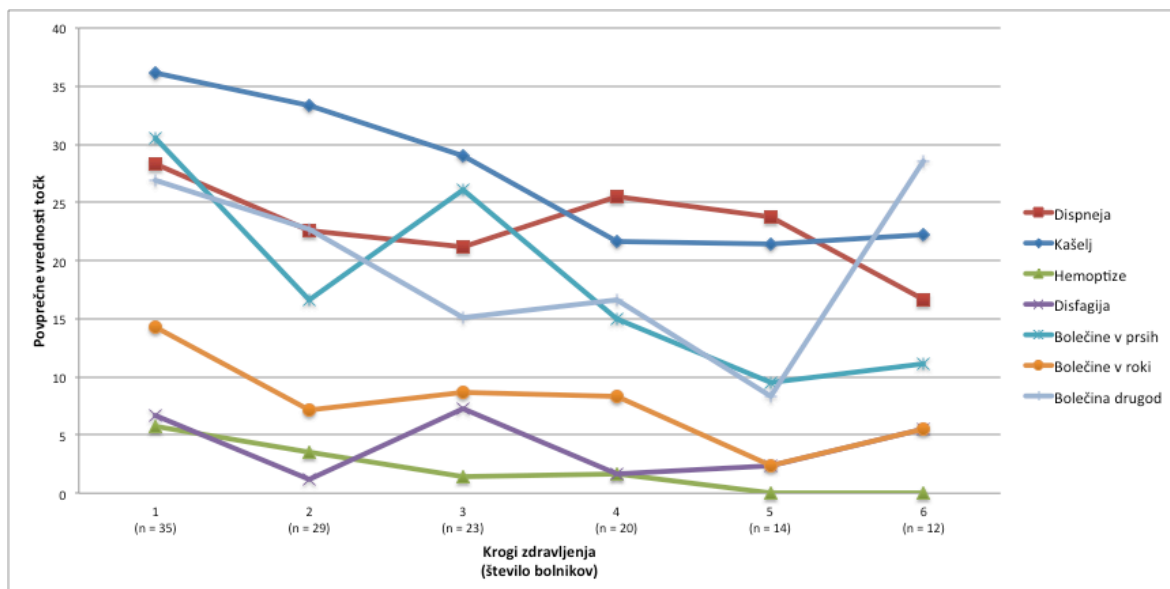
Po podatkih iz vprašalnikov je razvidno izboljšanje v KŽ v vseh preiskovanih kategorijah, tako pri celotnem vzorcu bolnikov s pljučnim rakom kot tudi pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje. Povsod je razvidno izboljšanje v splošni KŽ, vseh FL ter simptomih bolezni, ne glede na odgovor na zdravljenje (Graf III–VIII). Krivulje splošne KŽ in FL so pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje skozi celotno obdobje zdravljenja v približno enakih razponih. Pri drugi skupini bolnikov je opazen večji porast v točkah in posledično večje izboljšanje v splošni KŽ in FL. Podatki o povprečnih vrednostih so podani v prilogi (Priloga XIII–XV). Bolniki, ki so odgovorili na zdravljenje, so občutili manjše število poslabšanj v simptomih v primerjavi z drugo skupino bolnikov. Iz grafov je namreč razvidnih manj nihanj v primerjavi z bolniki, ki na zdravljenje niso odgovorili. Pri interpretaciji pa je potrebno upoštevati dejstvo, da se je število bolnikov iz kroga v krog zmanjševalo. Upad v številu je najbolj opazen prav pri bolnikih, ki niso odgovorili na zdravljenje, po zaključku zdravljenja pa KŽ nismo več spremljali.

Graf III: Spremembe v splošni KŽ, FL ter simptomih boleznih pri vseh bolnikih s pljučnim rakom tekom sistemskega zdravljenja (EORTC QLQ-C30).



FL = funkcionalna lestvica SD = standardna deviacija. Opomba: Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ, medtem ko višje vrednosti pri simptomih boleznih pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

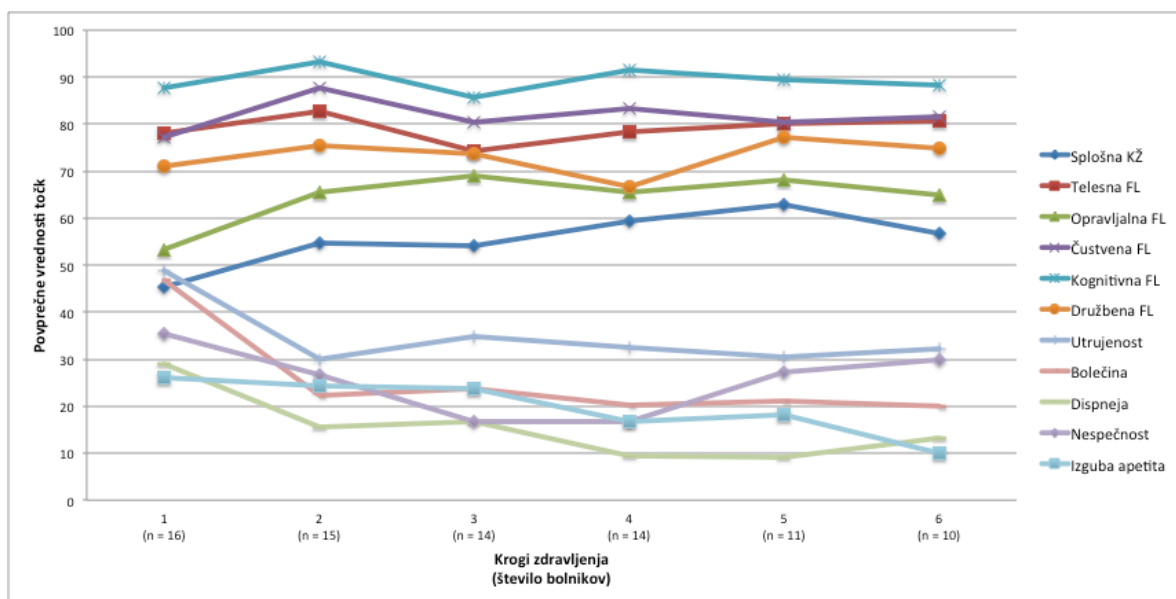
Graf IV: Spremembe v simptomih boleznih pri vseh bolnikih s pljučnim rakom tekom sistemskega zdravljenja (EORTC QLQ-LC13).



Opomba: Višje vrednosti pri simptomih boleznih pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

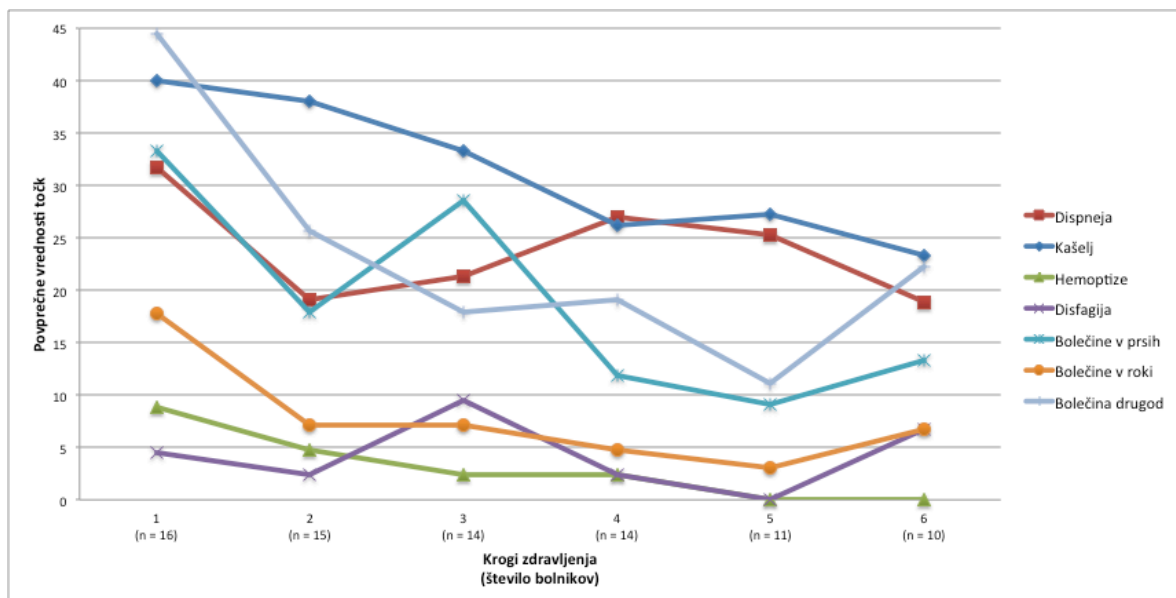


Graf V: Spremembe v splošni KŽ, FL ter simptomih bolezni tekom systemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje (EORTC QLQ-C30).



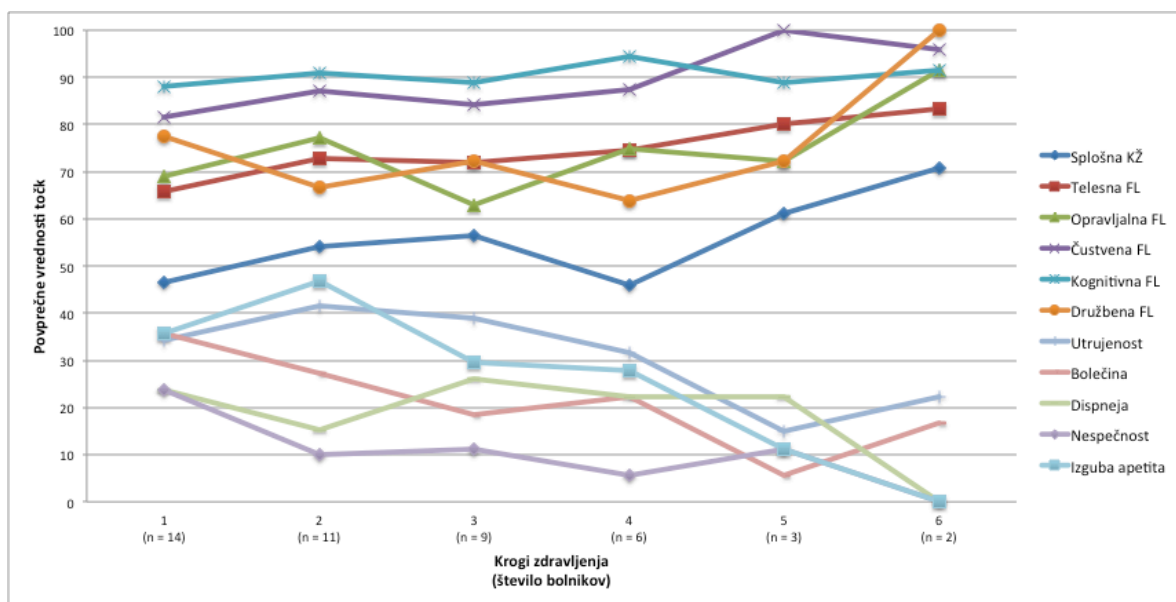
FL = funkcionalna lestvica, SD = standardna deviacija. Opomba: Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ, medtem ko višje vrednosti pri simptomih bolezni pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

Graf VI: Spremembe v simptomih bolezni tekom systemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje (EORTC QLQ-LC13).



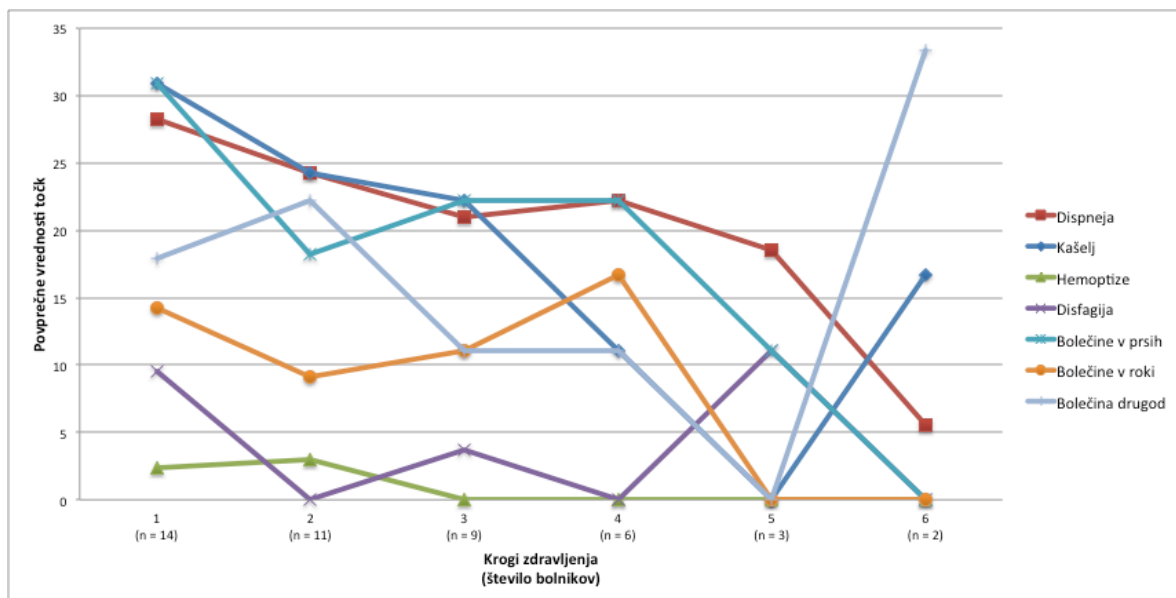
Opomba: Višje vrednosti pri simptomih bolezni pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

Graf VII: Spremembe v splošni KŽ, FL ter simptomih bolezni tekom sistemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom, ki niso odgovorili na zdravljenje (EORTC QLQ-C30).



FL = funkcionalna lestvica, SD = standardna deviacija. Opomba: Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ, medtem ko višje vrednosti pri simptomih bolezni pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

Graf VIII: Spremembe v simptomih bolezni tekom sistemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom, ki niso odgovorili na zdravljenje (EORTC QLQ-LC13).

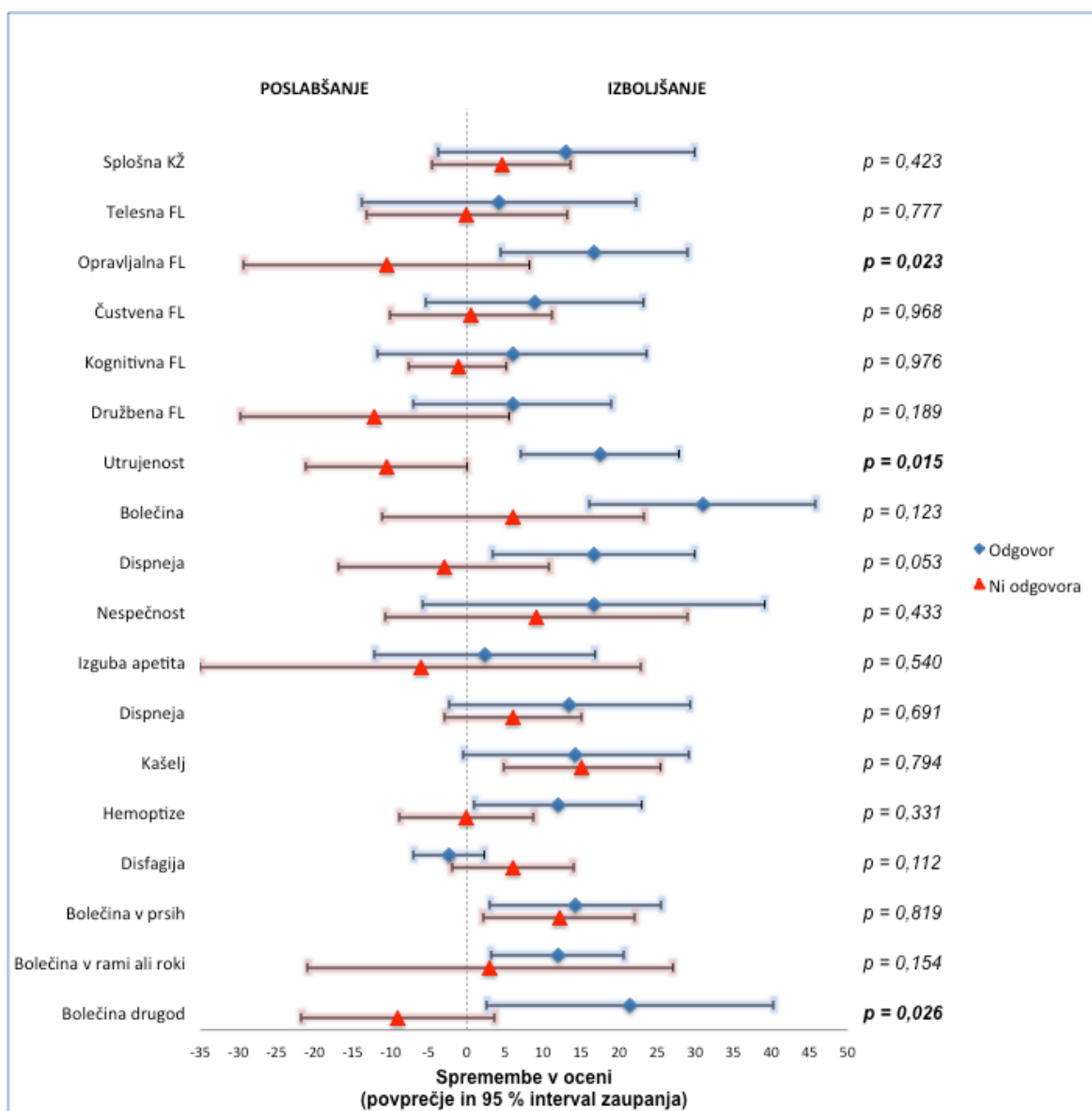


Opomba: Višje vrednosti pri simptomih bolezni pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100.

### 4.3 SPREMEMBE V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

V nadaljevanju smo grafično prikazali povprečne spremembe v doseženih točkah med začetnim in ustreznim krogom zdravljenja, kot je opisano v metodah dela (Graf IX). Številčne vrednosti sprememb so podane v prilogi (Priloga XVI).

Graf IX: Analiza razlik v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni v času systemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje, s 95 % intervalom zaupanja in pripadajočo  $p$ -vrednostjo.



FL = funkcionalna lestvica, KŽ = kakovost življenja,  $p$  =  $p$ -vrednost.

V analizo je bilo zajetih 25 bolnikov, ki so predstavljali 69 % preiskovanega vzorca. Od tega je bilo 14 bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje. Preostalih 11 bolnikov je bilo za analizo neprimernih zaradi manjkajočih vprašalnikov, ali pa zaradi manjkajoče ocene odgovora na zdravljenje. Zaradi boljše preglednosti in lažje interpretacije smo spremembe iz zgornjega grafa prikazali še s pomočjo subjektivnih sprememb (Preglednica I). V splošnem je razvidno, da je bilo pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje, pri večih kategorijah KŽ izključno prisotno le izboljšanje. Bolniki, ki niso odgovorili, večinoma niso občutili sprememb, če pa so jih, so bile te tako v smeri poslabšanja kot izboljšanja. Bolniki so večje izboljšanje občutili le pri dveh simptomih in sicer pri kašlju ter bolečini v prsih.

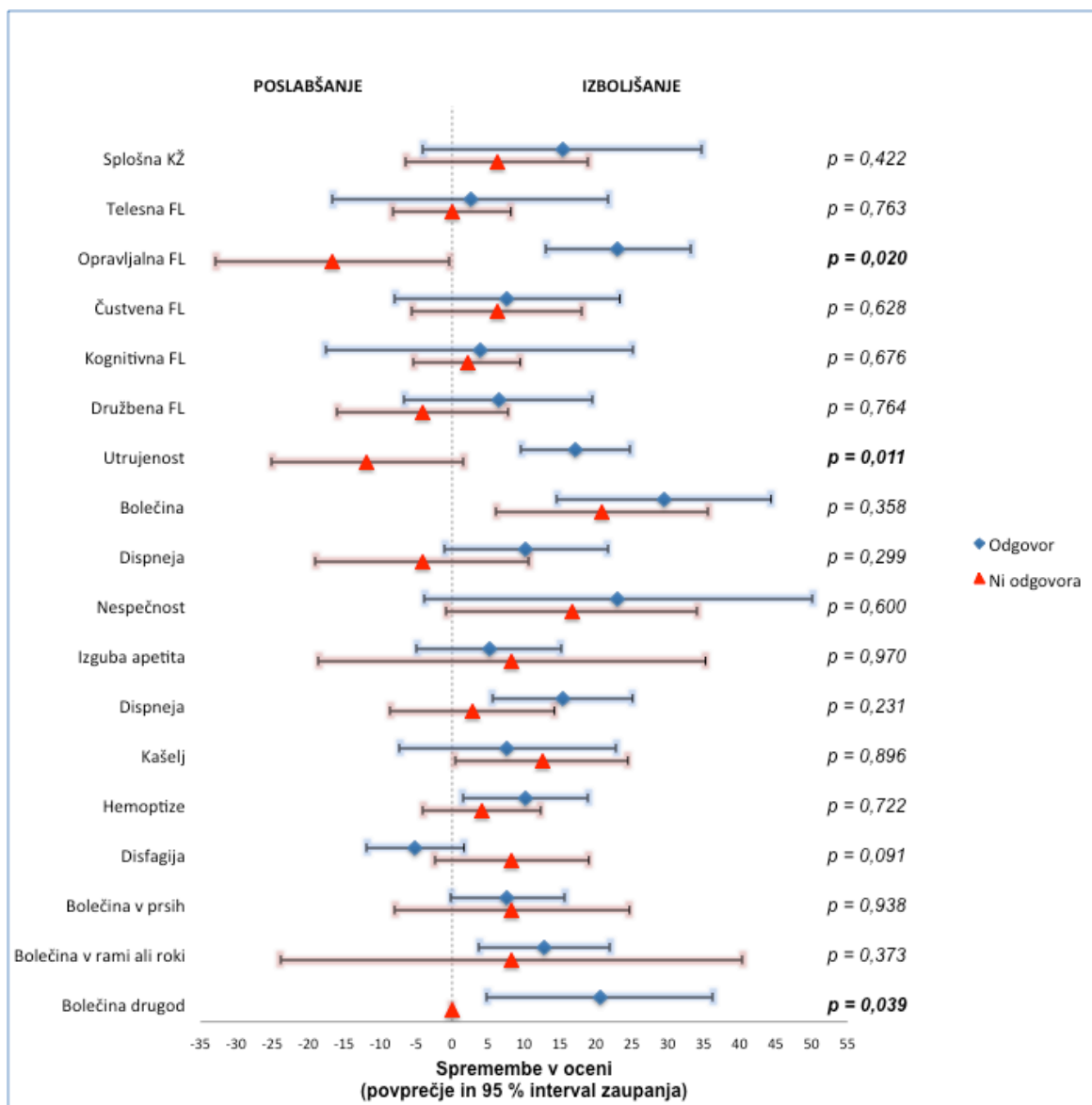
Preglednica IV: Velikosti subjektivnih sprememb v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni v času sistemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje.

	Odgovor	Ni odgovora
Splošna KŽ	↑↑	—
Telesna FL	—	—
Opravljalna FL	↑↑	↓↓
Čustvena FL	↑	—
Kognitivna FL	↑	—
Družbena FL	↑	↓↓
Utrujenost	↑↑	↓↓
Bolečina	↑↑↑	↑
Dispneja	↑↑	—
Nespečnost	↑↑	↑
Izguba apetita	—	↓
Dispneja	↑↑	↑
Kašelj	↑↑	↑↑
Hemoptize	↑↑	—
Disfagija	—	↑
Bolečina v prsih	↑↑	↑↑
Bolečina v roki ali rami	↑↑	—
Bolečina drugod	↑↑↑	↓

↑ = malo izboljšanje, ↑↑ = zmerno izboljšanje, ↑↑↑ = veliko izboljšanje, ↓ = malo poslabšanje, ↓↓ = zmerno poslabšanje, — = ni spremembe.

Dodatno smo grafično prikazali še povprečne spremembe v doseženih točkah do iste časovne točke, od začetka zdravljenja pa do 3. kroga zdravljenja (Graf X). Številčne vrednosti sprememb so podane v prilogi (Priloga XVII).

Graf X: Analiza razlik v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni do 3. kroga sistemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje, s 95 % intervalom zaupanja in pripadajočo *p*-vrednostjo.



FL = funkcionalna lestvica, KŽ = kakovost življenja, *p* = *p*-vrednost.

V to analizo je bilo zajetih 21 bolnikov, kar predstavlja 58 % vseh bolnikov v raziskavi. 13 bolnikov je odgovorilo na zdravljenje, preostalih 8 pa ni. V primerjavi z zgornjo analizo so bili neprimerni še dodatni 4 bolniki; pri dveh je bil podatek o odgovoru na zdravljenje pridobljen po 4. oz. 5. krogu zdravljenja, preostala dva bolnika pa sta se zdravila le do vključno 2. kroga. Opazili smo, da so v tem

primeru bolniki, ki ne odgovorijo na zdravljenje, občutili več izboljšanj kot v primerjavi z analizo v celotnem obdobju zdravljenja. Vseeno so bile te spremembe prisotne v manjši meri in intenziteti v primerjavi z bolniki, ki so na zdravljenje odgovorili.

Preglednica V: Velikosti subjektivnih sprememb v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni v času do 3. kroga sistemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje.

	Odgovor	Ni odgovora
Splošna KŽ	↑↑	↑
Telesna FL	—	—
Opravljalna FL	↑↑↑	↓↓
Čustvena FL	↑	↑
Kognitivna FL	—	—
Družbena FL	↑	—
Utrujenost	↑↑	↓↓
Bolečina	↑↑↑	↑↑↑
Dispneja	↑↑	—
Nespečnost	↑↑↑	↑↑
Izguba apetita	↑	↑
Dispneja	↑↑	—
Kašelj	↑	↑↑
Hemoptize	↑↑	—
Disfagija	↓	↑
Bolečina v prsih	↑	↑
Bolečina v roki ali rami	↑↑	↑
Bolečina drugod	↑↑↑	—

↑ = malo izboljšanje, ↑↑ = zmerno izboljšanje, ↑↑↑ = veliko izboljšanje, ↓ = malo poslabšanje, ↓↓ = zmerno poslabšanje, — = ni spremembe.

#### 4.4 ANALIZA NAPOVEDNE VREDNOSTI ZAČETNE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA NA ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Z metodo binarne logistične regresije smo preverili, ali je začetna KŽ, vrednotena z vprašanjema o splošnem zdravstvenem stanju/KŽ in tipom pljučnega raka, vplivala na odgovor na zdravljenje. V napovedni model smo vključili podatke le od 30 bolnikov (Preglednica VI). Ostalih bolnikov od prvotno 36 vključenih nismo mogli uvrstiti v nobeno izmed skupin bolnikov glede na odgovor na zdravljenje ali zaradi manjkajoče ocene odgovora na zdravljenje ali pa bolnik ni izpolnil vprašalnikov pred začetkom zdravljenja.

Iz preglednice je razvidno, da je izid odgovora na zdravljenje statistično značilno napovedovala le ena spremenljivka. Tip pljučnega raka, konkretnije DPR, ima pozitivno napovedno vrednost na izid odgovora na zdravljenje (razmerje obetov = 11,988; 95 % interval zaupanja = 1,601–89,763;  $p = 0,016$ ). V primerjavi s tipom pljučnega raka začetna splošna KŽ ni statistično značilno napovedovala odgovora na zdravljenje ( $p = 0,433$ ).

Preglednica VI: Vpliv začetne splošne KŽ in tipa pljučnega raka na izid zdravljenja.

Napovedna spremenljivka	$\beta$ (SN) <sup>a</sup>	Wald	$p$	Razmerje obetov	95 % interval zaupanja za razmerje obetov	
Začetna splošna KŽ	-0,015 (0,020)	0,615	0,433	0,985	0,948	1,023
<b>Tip pljučnega raka (DPR)</b>	2,484 (1,027)	5,847	<b>0,016</b>	11,988	1,601	89,763
Konstanta	-0,083 (0,908)	0,008	0,927	0,920		

$R^2 = 0,097$  (Hosmer & Lemeshow), 0,227 (Cox & Snell), 0,302 (Nagelkerke). Model  $\chi^2(2) = 7,457, p = 0,024$ .  
 $\beta$  (SN) = ocena parametra (standardna napaka), KŽ = kakovost življenja,  $p$  = p-vrednost.

## 5 RAZPRAVA

Z raziskavo smo želeli preučiti KŽ v povezavi z odgovorom na zdravljenje v obdobju sistemskega zdravljenja in napovedno vrednost začetne KŽ na odgovor na zdravljenje. Ugotovili smo, da imajo bolniki, ki odgovorijo na zdravljenje, večja izboljšanja v KŽ. Če opazujemo nihanja v doseženih točkah skozi celotno obdobje zdravljenja, razlike med skupinama bolnikov, deljenih po odgovoru na zdravljenje, niso najbolj opazne. Te pridejo do izraza šele pri primerjavi absolutnih razlik med KŽ pred začetkom zdravljenja in krogom, ko je bila izvedena ocena odgovora na zdravljenje. Prav tako se je izkazalo, da začetna KŽ ne napoveduje odgovora na zdravljenje.

Naj na tem mestu še opozorimo, da je bilo v raziskavo vključeno majhno število bolnikov, ki se je tekom zdravljenja še zmanjševalo. Poleg tega smo z raziskavo preiskovali področje, katerega so se do sedaj v literaturi dotaknili le redki. Te postavke je potrebno upoštevati ob interpretaciji rezultatov in zaključkov.

### 5.1 SPLOŠNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V preiskovanem vzorcu bolnikov s pljučnim rakom so ženske predstavljale malo več kot polovico vključenih bolnikov, kar je razmeroma veliko. Če naše podatke primerjamo z razpoložljivimi podatki v Registru raka Republike Slovenije opazimo, da je za pljučnim rakom v letu 2010 zbolelo 859 (69 %) moških in 387 (31 %) žensk. [6] Vzrok za porast incidence lahko povežemo s kadilskimi navadami. Predvideva se tudi, da bo število smrti povezanih s kajenjem naraščalo še dve desetletji, pri čemer bo med žrtvami večji delež žensk. [1] Zakaj je bil v naši populaciji tolikšen delež žensk, je verjetno naključje. Povprečna starost v raziskavi sodelujočih bolnikov je bila 64 let, približno tretjina (32 %) pa je bilo starih 70 let ali več. Podatka sta primerljiva s tistima iz literature, kjer je kot povprečna starost navedeno 68 let in 31 % starejših od 70 let. [5] Vsi bolniki so imeli razsejano obliko pljučnega raka, skladno z vključitvenimi kriteriji raziskave. Bolniki z DPR so predstavljali 46 %, bolniki z NDPR pa 54 % preiskovanega vzorca. Po podatkih DPR predstavlja 15 % vseh pljučnih rakov. [10] Odstopanje v raziskavi je posledica vključevanja samo bolnikov z DPR na začetku, ko raziskava še ni bila dokončno zasnovana. Vzrok za drugačno razmerje pri razsejanemu pljučnemu raku med DPR in NDPR kot pa v celotni populaciji je tudi v dejstvu, da je ob diagnozi DPR pogosteje kot NDPR razsejan, zato je bilo razmerje drugačno kot v registru.

Vsi bolniki so bili nekdanji ali aktivni kadilci, z izjemo 2 bolnikov. V času diagnoze je bila več kot polovica bolnikov aktivnih kadilcev. Kajenje je označeno kot glavni etiološki dejavnik za nastanek pljučnega raka. [1] V splošnem je bil PS dober in znotraj meja za aplikacijo KT. Bolniki so prejeli KT



po shemah na podlagi platine, kar je bil tudi vključitveni dejavnik raziskave. Bolniki z DPR so prejeli KT z derivatom platine in etopozida, medtem ko so bolniki z NDPR prejeli derivat platine skupaj z gemcitabinom ali pemetreksedom, skladno s smernicami. Te kombinacije učinkovin so tudi najbolj učinkovite. [2, 10] V skupini bolnikov DPR je kombinacija cisplatina z etopozidom predstavljala najpogostejšo shemo zdravljenja, pri bolnikih z NDPR pa kombinacija cisplatina s pemetreksedom. Platino-vsebujoča KT je pogosto prva izbira zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. [2, 10, 12, 16, 17] Od začetnih 36 bolnikov je 6 krogov prejelo le 13 (35 %) bolnikov, navkljub dejstvu, da jih je na zdravljenje odgovorilo 16 in bi pri njih pričakovali 6 krogov zdravljenja s KT. Razlogi za prejetje manj od 6 krogov zdravljenja so bili pri 7 (19 %) bolnikih napredovanje bolezni, pri ostalih 3 (8 %) NU zdravljenja ter smrt pri 4 (11 %) bolnikih.

## 5.2 ANALIZA KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Grafi sprememb v splošni KŽ, FL ter simptomih pljučnega raka nakazujejo, da je bil pri vseh bolnikih v splošnem tekom zdravljenja s KT prisoten trend izboljšanja v vseh omenjenih kategorijah, neodvisno od odgovora na zdravljenje. Pri bolnikih, ki niso odgovorili na zdravljenje je vidno večje izboljšanje v splošni KŽ in FL, a pogostejša nihanja v intenziteti simptomov. Pri njih je bil opazen tudi večji upad v številu bolnikov iz kroga v krog v primerjavi s preostalo skupino. Tako sta bila na 6. krogu zdravljenja na voljo le 2 bolnika, ki nista odgovorila na zdravljenje. Upad bolnikov je z ozirom na odgovor na zdravljenje razumljiv.

## 5.3 ANALIZA SPREMEMB V KAKOVOSTI ŽIVLJENJA Z ODGOVOROM NA ZDRAVLJENJE V OBDOBJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Primerjava razlik v času systemskega zdravljenja je razkrila, da so bolniki z odgovorom na zdravljenje občutili izključno izboljšanje ali pa odsotnost sprememb v primerjavi z bolniki, ki na zdravljenje niso odgovorili. Splošna KŽ se je bolnikom znemo izboljšala. Enako se je izboljšala zmožnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti. Ti bolniki se v tej postavki z drugo skupino bolnikov statistično značilno razlikujejo ( $p = 0,023$ ). Pri ostalih FL bolniki z odgovorom sprememb niso občutili. Enako intenziteto izboljšanj so ti bolniki občutili še pri utrujenosti, dispneji, nespečnosti, kašlju, hemoptizah, bolečinah v prsih ter roki ali rami. Med skupinama bolnikov je pri utrujenosti obstajala statistična značilna razlika ( $p = 0,015$ ). Pri bolečini v splošnem kot tudi bolečini drugod je bilo prisotno največje izboljšanje. Bolečina drugod se prav tako med skupinama statistično značilno razlikuje ( $p = 0,026$ ). Bolnikom, ki

niso odgovorili, se splošna KŽ ni spremenila. Za razliko od prejšnje skupine bolnikov so pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti občutili zmerno poslabšanje, enako pri družbeni FL. Manjše poslabšanje je bilo prisotno pri utrujenosti in bolečini drugod ter zmerno poslabšanje pri izgubi apetita. Edini izboljšanja zmerne intenzitete so bolniki občutili pri kašlju in bolečini v prsih. Pri ostalih kategorijah pri obeh skupinah ni bilo sprememb.

Primerjava razlik do enake časovne točke, do 3. kroga, pa je pokazala več manjših izboljšanj na strani bolnikov, ki na zdravljenje niso odgovorili. Za to analizo so bili v primerjavi z enako, prejšnjo analizo neprimerni 4 bolniki. Skupini bolnikov sta se še vedno statistično značilno razlikovali v enakih postavkah, torej v telesni FL ( $p = 0,020$ ), utrujenosti ( $p = 0,011$ ) in bolečini drugod ( $p = 0,039$ ). Bolniki, ki so odgovorili na zdravljenje, so v tem primeru izjemoma občutili majhno poslabšanje pri disfagiji. Še vedno pa velja, da so bolniki, ki so odgovorili, občutili večja in številnejša izboljšanja v primerjavi z drugo skupino bolnikov. Pri takih analizah je tudi priporočljivo, da se pri interpretaciji, ali doseženih točk ali razlik, izognemo primerjavi med različnimi kategorijami v vprašalniku. Velja namreč, da je lahko enaka sprememba pri eni kategoriji pomembna, ne pa tudi pri drugi. Primerjava različnih kategorij med seboj bi tako lahko pomenila napačno interpretacijo podatkov. [23]

Kljub majhnemu številu bolnikov v analizi je razviden trend, da so bolniki, ki so odgovorili na zdravljenje, občutili večje in pogostejše izboljšanje v primerjavi s tistimi, ki niso odgovorili. Naša ugotovitev je podobna ugotovitvi iz literature. [24] Bolniki s pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje (popolni ali delni odgovor), so imeli boljšo KŽ od bolnikov, ki na zdravljenje niso odgovorili (stabilna ali napredovala bolezen). V raziskavi je bila korelacija med izboljšanjem v KŽ in odgovorom na zdravljenje sicer ugotovljena v povezavi s splošnim Sickness Impact Profile (SIP) vprašalnikom. Pri pregledu literature namreč nismo zasledili nobenega članka, v ki bi ustrezal kriterijem raziskovanja povezave med KŽ pri bolnikih s pljučnim rakom (oba tipa), vrednotene z EORTC vprašalniki in odgovorom na zdravljenje, vrednotenim po RECIST kriterijih.

Razlog za uporabo neparametričnega testa je bila nenormalnost porazdelitve podatkov. V raziskavah KŽ za to obstajata 2 razloga. Ne moremo pričakovati, da nam bodo odgovori “sploh ne”, “malo”, “precej” in “zelo” zagotovili enak odzivni interval za katerega koli izmed vprašanj. Drugi razlog pa opisuje verjetnost, da bodo odgovori na vprašanja iz vprašalnikov zavzeli ekstremne vrednosti kot posledica bolezni in zdravljenja. Če ponazorimo s primerom, rakavi bolniki bodo imeli zelo verjetno bolj izraženo slabost in bruhanje. Posledično bodo taki podatki izrazito nesimetrični, s t. i. učinkom stropa (*angl.* ceiling effect), saj bo večina odgovorila z “zelo”. Tako med takimi bolniki nismo sposobni

razlikovati, pa čeprav obstaja verjetnost, da NU zdravljenja niso vsi enako občutili. Uporaba neparametričnih testov je tako boljša in upravičena, saj odgovori na mnoge kategorije in FL ne sledijo normalni porazdelitvi. Da pa bi lahko uporabili parametrične statistične teste in kršili predpostavko o normalnosti porazdelitve podatkov, bi potrebovali večje vzorce bolnikov, kar je pri raziskavah KŽ težje zagotoviti. [23]

Na grafih povprečnih vrednosti s 95 % intervalom zaupanja so ponekod ti intervali relativno široki. Prvi razlog je variabilnost odgovorov. Po eni strani je lahko nekaj bolnikov pri določenemu aspektu KŽ občutilo izboljšanje, medtem ko je velika večina občutila poslabšanje. Drugi razlog je velikost vzorca. Z večjim vzorcem bolnikov bi bil interval, za katerega bi veljalo, da se preiskovani parameter s 95 % gotovostjo in 5 % stopnjo tveganja nahaja v njem, ožji.

Analiza vpliva začetne splošne KŽ in tipa pljučnega raka na izid odgovora na zdravljenje je razkrila, da je na slednjega statistično značilno vplival le tip pljučnega raka ( $p = 0,016$ ). Bolniki z DPR so imeli v primerjavi z bolniki z NDPR za kar 12-krat večje obete za odgovor na zdravljenje. Obet je razmerje med verjetnostjo, da se neki dogodek zgodi ali ne. V konkretnem primeru to pomeni verjetnost, da je bolnik odgovoril oz. ni odgovoril na zdravljenje. Obe meji 95 % intervala zaupanja sta nad vrednostjo 1, torej lahko z veliko verjetnostjo sklepamo, da ugotovitev iz preiskovanega vzorca velja tudi za celotno populacijo bolnikov z razsejanim pljučnim rakom. Bolniki z DPR so imeli torej večjo verjetnost za pozitiven odgovor na sistemsko zdravljenje prvega reda. To je bilo pričakovano, saj velja, da v povprečju na zdravljenje odgovori 80 % bolnikov z DPR in 30 % z NDPR. [2, 14]

Začetna splošna KŽ kot napovedna spremenljivka ni statistično značilno napovedovala odgovora na zdravljenje ( $p = 0,433$ ). Tako je statistično gledano razmerje obetov enako 1, torej so imeli bolniki enake obete za katero koli možnost odgovora. Začetna KŽ, izmerjena pred začetkom zdravljenja, velja za napovedni dejavnik preživetja bolnikov z napredovalo obliko pljučnega raka. [26] Učinkovito zdravljenje izboljša preživetje, zato bi tudi pričakovali, da bo začetna KŽ, katero smo sicer v analizi vrednotili le preko začetne splošne KŽ, napovedovala odgovor na zdravljenje. [35] Povezava med začetno KŽ in preživetjem pa ne velja nujno tudi za ostale tipe raka v začetnih stadijih. Pri takih bolnikih lahko začetna KŽ napoveduje kasnejšo KŽ tekom zdravljenja. [26] V nadaljnjih raziskavah bi bilo tako tudi zanimivo raziskovati in opredeliti povezavo med začetno in nadaljno KŽ tekom zdravljenja pri bolnikih z razsejano obliko pljučnega raka.

Glede na rezultate lahko zaključimo, da tip pljučnega raka napoveduje izid odgovora na zdravljenje, pri čemer imajo večje obete za odgovor bolniki z DPR. Po podatkih iz literature je bilo pričakovano število

v skupinah bolnikov z DPR in NDPR, ki so odgovorili na zdravljenje, 9 in 6 bolnikov, celokupno 15 od 30 bolnikov. [2, 14] Podatek o odgovoru na zdravljenje smo pridobili od 11 bolnikov z DPR in 19 bolnikov z NDPR. Od tega je na zdravljenje odgovorilo 9 bolnikov iz prve skupine ter 7 iz druge, celokupno 16 od 30 bolnikov. Podatki so bili tako popolnoma skladni s pričakovanimi. V nasprotju s tipom pljučnega raka, pa začetna KŽ, vrednotena s kategorijo začetne splošne KŽ, pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom, ne napoveduje izida odgovora na zdravljenje.

#### 5.4 OMEJITVE RAZISKAVE

Predčasen zaključek zbiranja podatkov je predstavljal največjo omejitev raziskave. V skladu z vključitvenimi kriteriji so bili v raziskavo vključeni bolniki z razsejano obliko pljučnega raka. Poslabšanje PS in NU zdravljenja, sprememba zdravljenja in nenazadnje smrt, so bili razlogi za predčasno prekinitev zbiranja podatkov. To je bil tudi neposreden razlog za vse nadaljnje omejitve. Slednja je v povezavi z vzorcem bolnikov, ki nam je bil na razpolago v vsaki točki razdeljevanja vprašalnikov. Za popolnejšo oceno KŽ bi potrebovali večji vzorec bolnikov, podatke pa bi morali z vprašalniki spremljati še nekaj časa po koncu zdravljenja. Teh kriterijev pa največkrat ni lahko zagotoviti. [34] Raziskave z majhnim številom bolnikov so manj prepričljive, četudi je razlika med skupinama bodisi v zdravljenju bodisi KŽ resnično prisotna. [23] Začetna majhnost vzorca kot tudi njegovo zmanjševanje bi lahko predstavljala potencialno nereprezentativnost in napako pri interpretaciji dobljenih rezultatov.

Sledi problem manjkajočih vprašalnikov. Nezmožnost pridobitve vprašalnikov v večji meri sovpada z razlogi za predčasen zaključek zbiranja podatkov. Sicer velja, da smo imeli v raziskavi pri posameznih krogih v primerjavi s podatki iz literature zelo majhen odstotek manjkajočih vprašalnikov. Manjkajoči vprašalniki so bili v manjši meri tudi posledica nesodelovalnosti bolnikov. Število pridobljenih vprašalnikov pri posameznih krogih namreč ni bilo vedno skladno s takratnim številom v raziskavi sodelujočih bolnikov, kar je pričakovano. V praksi velja, da je popolni odziv bolnikov v smislu sodelovalnosti težko zagotoviti.

Pojavljali so se tudi manjkajoči odgovori na posamezna vprašanja znotraj posameznega vprašalnika, a le redko. Teh je bilo manj kot 1 %. Po izkušnjah raziskovalcev se manjkajoči odgovori pojavijo v manj kot 2 %. Razloga za to je v praksi tudi težko odkriti. V splošnem velja velika verjetnost, da se manjkajoči odgovori pojavljajo naključno. [28] Vsekakor pa imajo bolniki pravico, da na določena vprašanja ne odgovorijo, kar se zagotovo lahko zgodi in se je najverjetneje zgodilo tudi v naši raziskavi.

Po pogovoru z bolniki smo odkrili, da je bil najverjetneje eden izmed razlogov delen potek raziskave v času zimskih mesecev. Težava je bila namreč v tem, da nekateri bolniki niso vedeli kako bi odgovorili na določena vprašanja. V vprašanih izpostavljenih aktivnosti namreč niso ali bili zmožni opravljali ali pa so se opravljanju le-teh izognili zaradi lastne varnosti že zaradi same situacije zunaj (npr. poledenelo cestišče).

Pri interpretaciji rezultatov smo se osredotočili le na splošno KŽ, FL in simptome pljučnega raka, ne pa tudi na NU zdravljenja, ki pomembno prispevajo k bolnikovemu počutju. Povezavo med KŽ in učinkovitostjo sistemskega zdravljenja smo prav tako ovrednotili preko zgoraj naštetih parametrov. Pri izdelavi napovednega modela smo upoštevali le začetno splošno KŽ, vrednoteno z EORTC QLQ-C30 vprašalnikom. Za popolnejšo interpretacijo bi morali pogledati še ostale vidike KŽ. KŽ je namreč multidimenzionalni konstrukt, ki ga pravilno in popolno ovrednotimo s pregledom vseh aspektov bolnikovega delovanja. [23, 26] Vseeno je to v praksi zaradi kompleksnosti analiz težje zagotoviti.

## 5.5 POMEN ZA NADALJNA RAZISKOVANJA IN KLINIČNO PRAKSO

Pri bolnikih s pljučnim rakom v zgodnjih stadijih ni prisotnih kliničnih simptomov bolezni. Ob njihovem pojavu pa se pri večini bolezen odkrije v napreduvali, razsejani obliki. Prav pozna diagnoza in potek bolezni pljučni rak uvrščata v skupino rakov z najslabšo prognozo, ozdravitve bolnika pa ni pričakovati. [1, 2, 3] Prav zaradi same narave zdravljenja, katere namen je samo zazdravitev, pa postaja ocena KŽ pred in med samim zdravljenjem ključnega pomena. [33] KŽ se namreč smatra kot eden izmed pomembnejših dejavnikov učinkovitosti zdravljenja. [23, 33]

Ker učinkovito zdravljenje izboljša KŽ, se upravičeno pojavlja težnja po integraciji prospektivne ocene KŽ med glavne izide kliničnih raziskav ter v klinično prakso. [33, 35] Ocena KŽ pri bolnikih s pljučnim rakom pred začetkom zdravljenja neposredno korelira s preživetjem. Ta ocena bi zdravnikom olajšala načrtovanje zdravljenja in nadaljne odločitve. [33]

V naši raziskavi smo nakazali, da obstajajo povezave med KŽ in učinkovitostjo sistemskega zdravljenja, vrednoteno z odgovorom na zdravljenje, nismo pa uspeli teh povezav nedvoumno dokazati. Menimo, da bi bilo potrebno izvesti enako raziskavo z večjim številom bolnikov, da bi lahko z zagotovostjo potrdili npr. vpliv začetne KŽ kot napovedne spremenljivke na odgovor na zdravljenje. Pri tem priporočamo uporabo enakih vprašalnikov za možnost primerjave rezultatov.

## 6 SKLEP

Bolniki z razsejanim pljučnim rakom, ki odgovorijo na zdravljenje (popolni ali delni odgovor), imajo boljšo KŽ od bolnikov, ki na zdravljenje ne odgovorijo (stabilna ali napredovala bolezen). Ta ugotovitev sicer ni bila v celoti podprta s statistično značilnostjo, a se kljub temu pojavlja trend, da imajo bolniki, ki na zdravljenje odgovorijo, v splošnem večja izboljšanja v preiskovanih postavkah KŽ od preostalih bolnikov. Rezultati raziskave tako nakazujejo, da obstaja povezava med KŽ in učinkovitostjo sistemskega zdravljenja, vrednoteno z RECIST 1.1 kriteriji kot odgovor na zdravljenje. Pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, bi lahko tako posledično pričakovali večja izboljšanja v KŽ v primerjavi z ostalimi bolniki, ki na zdravljenje ne odgovorijo.

KŽ pred začetkom zdravljenja ne napoveduje odgovora na zdravljenje. Ugotovili smo, da začetna splošna KŽ, vrednotena s pomočjo kategorije o začetni splošni KŽ, statistično značilno ne napoveduje izida na odgovor na zdravljenje pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom. Obstaja verjetnost, da na odgovor na zdravljenje vpliva katera izmed preostalih kategorij KŽ ali pa v povezavi z začetno splošno KŽ. Z nadaljnimi raziskavami pa bi bilo potrebno naše ugotovitve o KŽ v povezavi z učinkovitostjo sistemskega zdravljenja pri bolnikih s pljučnim rakom še nadgraditi.

## 7 LITERATURA

1. Novaković S et al. *ONKOLOGIJA: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izdaja. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 56–83, 156–83, 202–9, 222–36, 284–97.
2. Ettinger DS et al. *Non-small cell lung cancer*. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10(10): 1236–71.
3. Ferlay J et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostopno na: <http://globocan.iarc.fr> (8.7.2014).
4. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*. Dostopno na: <http://seer.cancer.gov/faststats/index.php> (8. 7. 2014).
5. Puglisi M et al. *Treatment options for small cell lung cancer - do we have more choice?* Br J Cancer 2010; 102 (4): 629–38.
6. Zadnik V, Primic Žakelj M. *SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: [www.slora.si](http://www.slora.si). (8. 7. 2014).
7. Zwitter M et al. *Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč*. Marec 2006. Dostopno na: <http://www.onko-i.si> (19. 1. 2013).
8. Debeljak A et al. *Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom*. Zdrav Vestn 2001; 70: 751–70.
9. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 52<sup>nd</sup> edition. New York etc.: McGraw-Hill Medical, 2013: 1593–1602.
10. Kalemkerian GP et al. *Small cell lung cancer*. J Natl Compr Canc Netw 2011; 9 (10): 1086–113.
11. Lekić M et al. *Outcome of small cell lung cancer (SCLC) patients with brain metastases in a routine clinical setting*. Radiol Oncol 2012; 46 (1): 54–59.
12. Čufer T, Ovčariček T, O'Brien ME. *Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years*. Eur J Cancer 2013; 49 (6): 1216–25.
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 887–971
14. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, Miller AA, Perry MC. *Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years?* Oncologist 2007; 12 (9): 1096–104.
15. Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. *Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Exp Ther Med 2012; 3 (1): 134–40.

16. Amarasena IU, Walters JA, Wood-Baker R, Fong K. *Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2008 (4): CD006849.
17. Schiller JH et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2002; 346 (2): 92–98.
18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale's Pharmacology*. 7<sup>th</sup> edition. Edinburgh, New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2012: 673–88.
19. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 2011: 698–700, 762.
20. Eisenhauer EA et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer 2009; 45 (2): 228–47.
21. Pajk, B. *Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka*. Onkologija 2007; XI (2): 131–39.
22. Fairclough DL. *Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials*. 2<sup>nd</sup> edition. Boca Raton: CRC Press, 2010: 1–8, 45, 300, 355.
23. Fayers P, Machin D. *Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation*. Chichester etc.: John Wiley & Sons Ltd, 2000: 107, 182, 187, 290, 308, 311, 317, 324, 331, 335, 345.
24. Bergman B, Sullivan M, Sörenson S. *Quality of life during chemotherapy for small cell lung cancer. I. An evaluation with generic health measures*. Acta Oncol 1991; 30 (8): 947–57.
25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. J Clin Oncol 1998; 16 (1): 139–44.
26. Osoba D. *Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology*. J Clin Oncol 1994; 12 (3): 608–16.
27. 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): 1727–34.
28. Aaronson NK, 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*. J Natl Cancer Inst 1993; 85 (5): 365–76.
29. Gridelli C, Perrone F, Nelli F, Ramponi S, De Marinis F. *Quality of life in lung cancer patients*. Ann Oncol 2001; 12 Suppl 3: 21–25.
30. Fayers PM et al., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> edition)*. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.



31. Klee MC, King MT, Machin D, Hansen HH. *A clinical model for quality of life assessment in cancer patients receiving chemotherapy*. *Ann Oncol* 2000; 11 (1): 23–30.
32. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. *The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials*. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994; 30A (5): 635–42.
33. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. *Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor*. *Lung Cancer* 2001; 31(2–3): 233–40.
34. Hopwood P, Stephens RJ, Machin D. *Approaches to the analysis of quality of life data: experiences gained from a medical research council lung cancer working party palliative chemotherapy trial*. *Qual Life Res* 1994; 3 (5): 339–52.
35. Hotta K et al. *Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials*. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (5): 402–7.

## 8 PRILOGE

Priloga I: TNM sistem zamejitve pljučnega raka. [7, 8]

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

Priloga II: Stadiji pljučnega raka. [7, 8]

Stadij bolezni	TNM	Način zdravljenja
Prikriti	TX N0 M0	
0	TIS N0 M0	
IA	T1 N0 M0	operabilni (DPR in NDPR)
IB	T2 N0 M0	
IIA	T1 N1 M0	operabilni (NDPR)
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0	
IIIA	T1–3 N2 M0, T3 N1 M0	odločitev glede na posamezni primer
IIIB	T4 N0–3 M0, TX–4 N3 M0	neoperabilni
IV	TX–4 NX–3 M1	

Priloga III: Neželeni učinki sistemskega zdravljenja. [1]

Akutni	Subakutni	Pozni
hipersenzitivne reakcije	mukozitis	alopecija
motnje srčnega ritma	zaprtje	hiperpigmentacija kože
hipo-/hipertenzija	akutna odpoved ledvic	izpuščaj
ekstravazacija	zavora kostnega mozga	okvare nohtov
slabost/bruhanje	anoreksija	zmanjšana reproduktivna sposobnost
gripozno stanje	kronična utrujenost	teratogenost
sindrom hitrega razpada tumorja		sekundarni malignomi
flebitis		
cistitis		
zmedenost		

Priloga IV: Dejavniki vpliva na KŽ. [27]

<b>Splošno zdravstveno stanje</b>		
Telesno delovanje	Psihološki vidiki	Podpora družbe
mobilnost v in izven doma vsakodnevne aktivnosti rekreacija utrujenost sposobnost za delo preživet čas sede ali leže	stopnja anksioznosti, strahu in depresije zmožnost koncentracije stopnja obvladovanja	odnosi z družino in prijatelji čustvena podpora intimno življenje vpliv družinskega in družabnega življenja
<b>Bolezen</b>		
Splošni simptomi	Bolezensko-specifični simptomi	
bolečina	oteženo dihanje	
slabost	kašelj	
bruhanje	težave s požiranjem	
<b>Zdravljenje</b>		
NU zdravljenja	NU zdravil za blaženje simptomov bolezn	
slabost	zaprtost	
bruhanje	vrtoglavica	
izpadanje las	diareja	



## **EORTC QLQ-C30**

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. "Pravilnih" 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

	<b>Sploh ne</b>	<b>Malo</b>	<b>Precej</b>	<b>Zelo</b>
1. Imate težave pri opravljanju napornejših telesnih del, kot je nošnja nakupovalne torbe ali kovčka?	1	2	3	4
2. Imate težave, če greste na daljši sprehod?	1	2	3	4
3. Imate težave, če greste na krajši 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
<b>V preteklem tednu:</b>	<b>Sploh ne</b>	<b>Malo</b>	<b>Precej</b>	<b>Zelo</b>
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 aktivnostih?	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

<b>V preteklem tednu:</b>	<b>Sploh ne</b>	<b>Malo</b>	<b>Precej</b>	<b>Zelo</b>
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 fizično stanje ali zdravljenje kaj oviralo vaše <u>družabno</u> življenje?	1	2	3	4
28. So vam vaše fizično stanje ali postopki zdravljenja povzročili finančne 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

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

1            2            3            4            5            6            7



## **EORTC QLQ-LC13**

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

<b>V preteklem tednu:</b>	<b>Sploh ne</b>	<b>Malo</b>	<b>Precej</b>	<b>Zelo</b>
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?				
<b>1      Ne                      2      Da</b>				
Če ste ga, koliko vam je pomagalo?	1	2	3	4

Priloga VII: Razdelitev EORTC QLQ-C30 (v3.0) po sklopih in posameznih vprašanjih. [30]

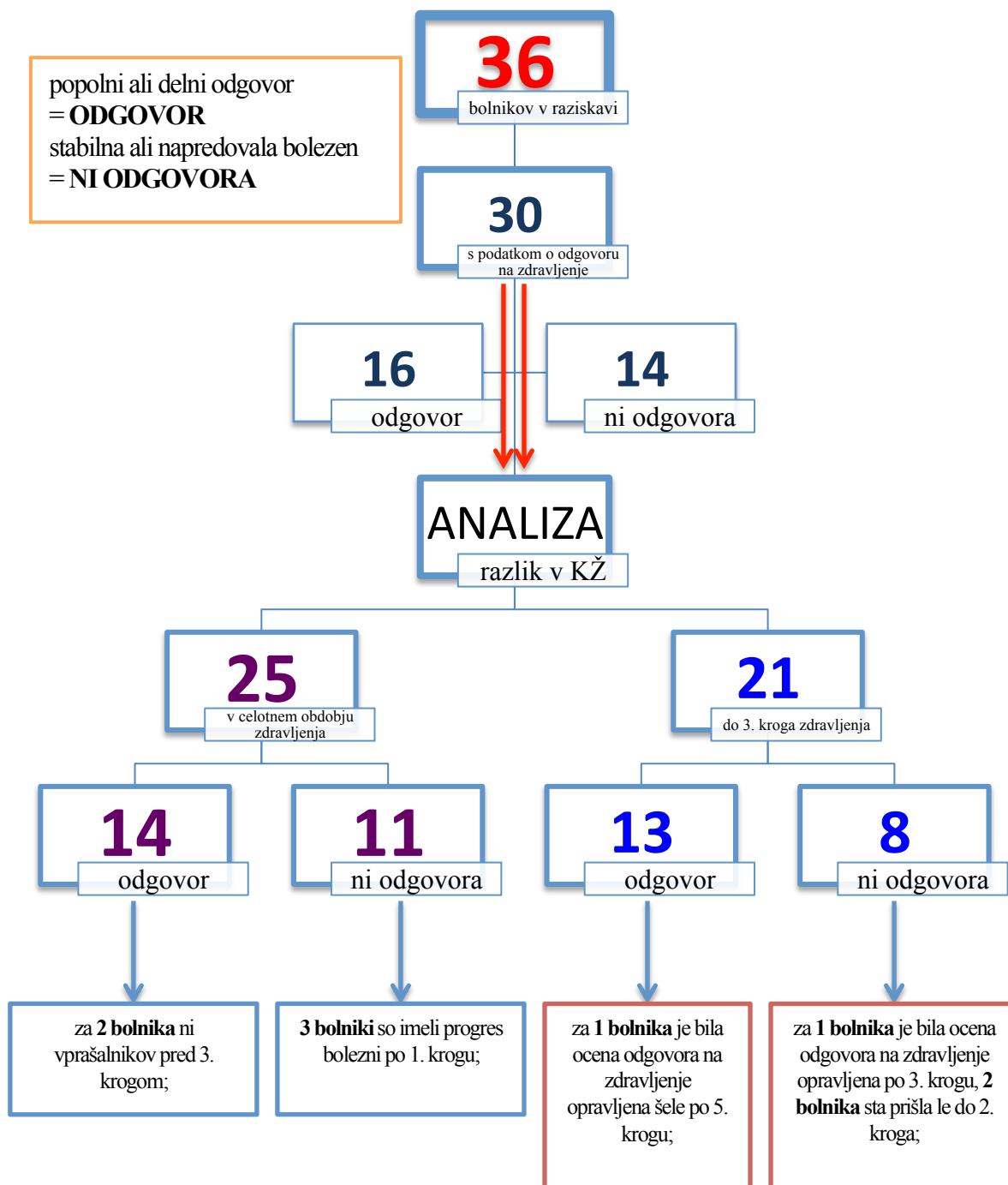
	Število vprašanj	Razpon	Številka vprašanja
<b>Splošna KŽ</b>			
Splošno zdravstveno stanje/KŽ	2	6	29, 30
<b>Funkcionalna lestvica</b>			
Telesno delovanje	5	3	1–5
Opravljanje vsakodnevnih dejavnosti	2	3	6, 7
Čustveno delovanje	4	3	21–24
Kognitivno delovanje	2	3	20, 25
Družbeno delovanje	2	3	26, 27
<b>Simptomi in neželeni učinki zdravljenja</b>			
Kronična utrujenost	3	3	10, 12, 18
S/B	2	3	14, 15
Bolečina	2	3	9, 19
Dispneja	1	3	8
Nespečnost	1	3	11
Izguba apetita	1	3	13
Zaprteje	1	3	16
Diareja	1	3	17
Finančne težave	1	3	28

Priloga VIII: Razdelitev EORTC QLQ-LC13 po sklopih in posameznih vprašanjih. [30]

	Število vprašanj	Razpon	Številka vprašanja
Dispneja	3	3	3, 4, 5
Kašelj	1	3	1
Hemoptize	1	3	2
Boleča usta	1	3	6
Težave s požiranjem	1	3	7
Periferne nevropatije	1	3	8
Alopecija	1	3	9
Bolečina v prsih	1	3	10
Bolečina v roki ali rami	1	3	11
Bolečina v ostalih delih telesa	1	3	12



Priloga IX: Pregled števila bolnikov v analizah razlik v KŽ med krogi zdravljenja v povezavi z odgovorom na zdravljenje.



Priloga X: Seznam bolnikov, pri katerih smo imeli na voljo podatek o odgovoru na zdravljenje.

Bolnik	Tip raka	Krogi zdravljenja						1. ocena	2. ocena	Odgovor na zdravljenje
		1.	2.	3.	4.	5.	6.			
P1	DPR	x	x					PR	PR	<b>PR</b>
P2	DPR	x	x					PR	PR	<b>PR</b>
P3	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PD	<b>PR</b>
P4	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P5	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P6	DPR	x	x							<b>PD</b>
P8	NDPR	x	x	x	x			SD		<b>SD</b>
P11	NDPR	x	x	x	x			SD		<b>SD</b>
P12	NDPR	x	x	x	x	x	x	SD	SD	<b>SD</b>
P13	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P14	NDPR	x	x	x	x	x		PR**		<b>PR</b>
P15	NDPR	x								<b>PD</b>
P17	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P18	NDPR	x	x	x		x	x	SD	SD	<b>SD</b>
P19	DPR	x		x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P20	NDPR	x	x	x	x	x	x	PR	PD	<b>PR</b>
P21	NDPR	x								<b>PD</b>
P22	NDPR	x	x	x	x			SD*		<b>SD</b>
P23	DPR	x	x	x				PD		<b>PD</b>
P24	NDPR	x	x	x	x		x	PR	SD	<b>PR</b>
P25	NDPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P26	NDPR	x	x	x	x	x		SD		<b>SD</b>
P27	DPR	x	x	x	x	x	x	PR	PR	<b>PR</b>
P28	NDPR	x	x							<b>PD</b>
P30	NDPR	x	x	x	x			PR		<b>PR</b>
P31	NDPR	x	x	x	x	x		PR		<b>PR</b>
P32	NDPR	x	x	x	x			PR		<b>PR</b>
P33	NDPR	x	x	x	x			SD		<b>SD</b>
P35	NDPR	x	x	x				SD		<b>SD</b>
P36	NDPR	x								<b>PD</b>

\*Ocena je bila opravljena po 4. krogu zdravljenja. \*\*Ocena je bila opravljena po 5. krogu zdravljenja. PR = delni odgovor, SD = stabilna bolezen, PD = napredovanje bolezni.

Priloga XI: Podatki bolnikov, ki smo jih uporabili v analizi razlik v KŽ v času sistemskega zdravljenja.

Bolnik	Tip raka	Krogi zdravljenja						Odgovor na zdravljenje
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	
P3	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P4	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P5	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P6	DPR	x	x					<b>PD</b>
P8	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P11	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P12	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>SD</b>
P13	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P14	NDPR	x	x	x	x	x		<b>PR</b>
P17	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P18	NDPR	x	x	x		x	x	<b>SD</b>
P19	DPR	x		x	x	x	x	<b>PR</b>
P20	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P22	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P23	DPR	x	x	x				<b>PD</b>
P24	NDPR	x	x	x	x		x	<b>PR</b>
P25	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P26	NDPR	x	x	x	x	x		<b>SD</b>
P27	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P28	NDPR	x	x					<b>PD</b>
P30	NDPR	x	x	x	x			<b>PR</b>
P31	NDPR	x	x	x	x	x		<b>PR</b>
P32	NDPR	x	x	x	x			<b>PR</b>
P33	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P35	NDPR	x	x	x				<b>SD</b>

PR = delni odgovor, SD = stabilna bolezen, PD = napredovanje bolezni. Opomba: Odebeljeni križci kažejo, med katerimi krogi smo gledali absolutno razliko v kakovosti življenja. Pri bolniku P3, P20 in P24 oceni po 3. in 6. krogu nista bili enaki, zato smo izračunali razlike do 3. kroga zdravljenja.

Priloga XII: Podatki bolnikov, ki smo jih uporabili v analizi razlik v KŽ do 3. kroga sistemskega zdravljenja.

Bolnik	Tip raka	Krogi zdravljenja						Odgovor na zdravljenje
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	
P3	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P4	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P5	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P8	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P11	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P12	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>SD</b>
P13	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P17	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P18	NDPR	x	x	x		x	x	<b>SD</b>
P19	DPR	x		x	x	x	x	<b>PR</b>
P20	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P23	DPR	x	x	x				<b>PD</b>
P24	NDPR	x	x	x	x		x	<b>PR</b>
P25	NDPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P26	NDPR	x	x	x	x	x		<b>SD</b>
P27	DPR	x	x	x	x	x	x	<b>PR</b>
P30	NDPR	x	x	x	x			<b>PR</b>
P31	NDPR	x	x	x	x	x		<b>PR</b>
P32	NDPR	x	x	x	x			<b>PR</b>
P33	NDPR	x	x	x	x			<b>SD</b>
P35	NDPR	x	x	x				<b>SD</b>

PR = delni odgovor, SD = stabilna bolezen, PD = napredovanje bolezni. Opomba: Odebeljeni križci kažejo, med katerimi krogi smo gledali absolutno razliko v kakovosti življenja, v konkretnem primeru, med 1. in 3. krogom. Iz analize so izvzeti bolniki P6, P14, P22 in P28, ki niso ustrezali pogojem za analizo, ki so navedeni v metodah dela.

Priloga XIII: Povprečne vrednosti s standardno deviacijo rezultatov splošne KŽ, FL in simptomov bolezni iz EORTC QLQ-C30 (do dvojne črte) in LC-13 vprašalnikov za celotni vzorec bolnikov s pljučnim rakom.

Krog zdravljenja	1	2	3	4	5	6
(število bolnikov)	(n = 35)	(n = 29)	(n = 23)	(n = 20)	(n = 14)	(n = 11)
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)
Splošna KŽ <sup>a</sup>	46.6 (22.0)	54.9 (22.6)	55.1 (20.1)	55.4 (19.5)	62.5 (19.5)	59.0 (22.9)
Telesna FL	73.5 (24.8)	77.9 (19.6)	73.3 (20.0)	77.2 (15.7)	80.0 (17.7)	81.1 (20.7)
Opravljalna FL	60.0 (34.6)	70.7 (28.7)	66.7 (28.4)	68.3 (24.7)	69.0 (30.6)	69.4 (29.2)
Čustvena FL	77.9 (19.0)	85.3 (17.9)	81.9 (21.6)	84.6 (20.5)	84.5 (19.3)	84.0 (24.0)
Kognitivna FL	88.2 (16.7)	90.8 (13.1)	87.0 (18.1)	92.5 (11.4)	89.3 (14.0)	88.9 (13.0)
Družbena FL	73.0 (19.7)	71.3 (24.8)	73.2 (24.0)	65.8 (27.8)	76.2 (22.4)	79.2 (26.7)
Utrujenost <sup>b</sup>	41.3 (27.8)	34.3 (25.3)	36.5 (25.2)	32.2 (21.3)	27.0 (16.7)	30.6 (20.2)
Bolečina	38.6 (34.0)	24.1 (23.0)	21.7 (21.6)	20.8 (16.1)	17.9 (15.3)	19.4 (15.6)
Dispneja	27.6 (26.2)	14.9 (26.1)	20.3 (28.0)	13.3 (19.9)	11.9 (21.1)	11.1 (29.6)
Nespečnost	30.5 (31.7)	21.4 (34.2)	14.5 (26.3)	13.3 (22.7)	23.8 (30.5)	25.0 (32.2)
Izguba apetita	28.4 (34.0)	32.1 (36.8)	26.1 (34.8)	20.0 (31.3)	16.7 (21.7)	8.3 (15.1)
Dispneja	28.3 (22.6)	22.6 (19)	21.2 (16.8)	25.6 (15.3)	23.8 (19.9)	16.7 (18.7)
Kašelj	36.2 (23.4)	33.3 (25.7)	29.0 (29.0)	21.7 (24.8)	21.4 (21.1)	22.2 (16.4)
Hemoptize	5.7 (15.1)	3.6 (10.5)	1.4 (7.0)	1.7 (7.5)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Disfagija	6.7 (13.5)	1.2 (6.3)	7.2 (17.3)	1.7 (7.5)	2.4 (8.9)	5.6 (13)
Bolečina v prsih	30.5 (26.0)	16.7 (23.6)	26.1 (26.5)	15.0 (17.0)	9.5 (15.6)	11.1 (16.4)
Bolečina v roki	14.3 (24.6)	7.1 (13.9)	8.7 (15)	8.3 (14.8)	2.4 (8.9)	5.6 (13.0)
Bolečina drugod	26.9 (32.7)	22.7 (26.7)	15.2 (22.4)	16.7 (27.6)	8.3 (15.1)	28.6 (30.0)

<sup>a</sup>Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ. <sup>b</sup>Višje vrednosti pri simptomih bolezni in NU pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100. FL = funkcionalna lestvica, SD = standardna deviacija.

Priloga XIV: Povprečne vrednosti s standardno deviacijo rezultatov splošne KŽ, FL in simptomov bolezni iz EORTC QLQ-C30 (do dvojne črte) in LC-13 vprašalnikov bolnikov s pljučnim rakom, ki so odgovorili na zdravljenje.

Krog zdravljenja	1	2	3	4	5	6
(število bolnikov)	(n = 16)	(n = 15)	(n = 14)	(n = 14)	(n = 11)	(n = 10)
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)
Splošna KŽ <sup>a</sup>	45.2 (28.3)	54.8 (27.7)	54.2 (21.6)	59.5 (21.9)	62.9 (18.8)	56.7 (23.8)
Telesna FL	78.2 (22.0)	82.7 (18.5)	74.3 (21.1)	78.3 (16.7)	80.0 (18.1)	80.7 (22.3)
Opravljalna FL	53.3 (31.0)	65.6 (34.2)	69.0 (27.6)	65.5 (26.5)	68.2 (31.1)	65.0 (29.9)
Čustvena FL	77.2 (21.9)	87.8 (18.9)	80.4 (25.4)	83.3 (23.1)	80.3 (19.8)	81.7 (25.7)
Kognitivna FL	87.8 (17.2)	93.3 (10.5)	85.7 (21.5)	91.7 (12.7)	89.4 (13.5)	88.3 (13.7)
Družbena FL	71.1 (25.6)	75.6 (27.4)	73.8 (25.1)	66.7 (29.2)	77.3 (22.7)	75.0 (27.5)
Utujenost <sup>b</sup>	48.9 (31.7)	30.0 (27.7)	34.9 (26.5)	32.5 (25.2)	30.3 (17.3)	32.2 (21.9)
Bolečina	46.7 (34.6)	22.2 (22.4)	23.8 (21.4)	20.2 (16.2)	21.2 (15.1)	20.0 (17.2)
Dispneja	28.9 (27.8)	15.6 (21.3)	16.7 (21.7)	9.5 (15.6)	9.1 (15.6)	13.3 (32.2)
Nespečnost	35.6 (34.4)	26.7 (40.2)	16.7 (28.5)	16.7 (25.3)	27.3 (32.7)	30.0 (33.1)
Izguba apetita	26.2 (37.4)	24.4 (32.0)	23.8 (30.5)	16.7 (31.4)	18.2 (22.9)	10.0 (16.1)
Dispneja	31.7 (28.5)	19.0 (17.1)	21.4 (16.0)	27.0 (16.7)	25.3 (21.1)	18.9 (19.6)
Kašelj	40.0 (25.8)	38.1 (22.1)	33.3 (26.1)	26.2 (26.7)	27.3 (20.1)	23.3 (16.1)
Hemoptize	8.9 (19.8)	4.8 (12.1)	2.4 (8.9)	2.4 (8.9)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Disfagija	4.4 (11.7)	2.4 (8.9)	9.5 (20.4)	2.4 (8.9)	0.0 (0.0)	6.7 (14.1)
Bolečina v prsih	33.3 (30.9)	17.9 (25.9)	28.6 (28.8)	11.9 (16.6)	9.1 (15.6)	13.3 (17.2)
Bolečina v roki	17.8 (24.8)	7.1 (14.2)	7.1 (14.2)	4.8 (12.1)	3.0 (10.1)	6.7 (14.1)
Bolečina drugod	44.4 (35.8)	25.6 (27.7)	17.9 (22.0)	19.0 (28.4)	11.1 (16.7)	22.2 (27.2)

<sup>a</sup>Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ. <sup>b</sup>Višje vrednosti pri simptomih bolezni in NU pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100. FL = funkcionalna lestvica, SD = standardna deviacija.

Priloga XV: Povprečne vrednosti s standardno deviacijo rezultatov splošne KŽ, FL in simptomov bolezni iz EORTC QLQ-C30 (do dvojne črte) in LC-13 vprašalnikov bolnikov s pljučnim rakom, ki niso odgovorili na zdravljenje.

Krog zdravljenja	1	2	3	4	5	6
(število bolnikov)	(n = 14)	(n = 11)	(n=9)	(n=6)	(n=3)	(n=2)
	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)
Splošna KŽ <sup>a</sup>	46.4 (17.2)	54.2 (17.7)	56.5 (18.5)	45.8 (7.0)	61.1 (26.8)	70.8 (17.7)
Telesna FL	65.7 (29.8)	72.7 (21.6)	71.9 (19.4)	74.4 (14.2)	80.0 (20.0)	83.3 (14.1)
Opravljalna FL	69.0 (36.9)	77.3 (23.9)	63.0 (30.9)	75.0 (20.4)	72.2 (34.7)	91.7 (11.8)
Čustvena FL	81.5 (12.7)	87.1 (10.8)	84.3 (14.7)	87.5 (13.7)	100.0 (0.0)	95.8 (5.9)
Kognitivna FL	88.1 (17.8)	90.9 (13.7)	88.9 (11.8)	94.4 (8.6)	88.9 (19.2)	91.7 (11.8)
Družbena FL	77.4 (14.0)	66.7 (23.6)	72.2 (23.6)	63.9 (26.7)	72.2 (25.5)	100.0 (0.0)
Utujenost <sup>b</sup>	34.1 (28.4)	41.4 (23.9)	38.9 (24.5)	31.5 (8.4)	14.8 (6.4)	22.2 (0.0)
Bolečina	35.7 (36.9)	27.3 (25)	18.5 (22.7)	22.2 (17.2)	5.6 (9.6)	16.7 (0.0)
Dispneja	23.8 (27.5)	15.2 (34.5)	25.9 (36.4)	22.2 (27.2)	22.2 (38.5)	0.0 (0.0)
Nespečnost	23.8 (24.2)	10.0 (22.5)	11.1 (23.6)	5.6 (13.6)	11.1 (19.2)	0.0 (0.0)
Izguba apetita	35.7 (35.7)	46.7 (42.2)	29.6 (42.3)	27.8 (32.8)	11.1 (19.2)	0.0 (0.0)
Dispneja	28.2 (19)	24.2 (21.6)	21 (18.8)	22.2 (12.2)	18.5 (17)	5.6 (7.9)
Kašelj	31.0 (24.3)	24.2 (30.2)	22.2 (33.3)	11.1 (17.2)	0.0 (0.0)	16.7 (23.6)
Hemoptize	2.4 (8.9)	3.0 (10.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Disfagija	9.5 (15.6)	0.0 (0.0)	3.7 (11.1)	0.0 (0.0)	11.1 (19.2)	0.0 (0.0)
Bolečina v prsih	31.0 (20.5)	18.2 (22.9)	22.2 (23.6)	22.2 (17.2)	11.1 (19.2)	0.0 (0.0)
Bolečina v roki	14.3 (28.4)	9.1 (15.6)	11.1 (16.7)	16.7 (18.3)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Bolečina drugod	17.9 (29.2)	22.2 (28.9)	11.1 (23.6)	11.1 (27.2)	0.0 (0.0)	33.4 ( )

<sup>a</sup>Višje točke pri funkcionalnih lestvicah pomenijo boljše stopnjo delovanja in KŽ. <sup>b</sup>Višje vrednosti pri simptomih bolezni in NU pomenijo večjo intenziteto; min.: 0, max.: 100. FL = funkcionalna lestvica, SD = standardna deviacija.

Priloga XVI: Povprečne vrednosti sprememb rezultatov v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni v času sistemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje, s 95 % intervalom zaupanja in pripadajočo p-vrednostjo.

	Odgovor	Ni odgovora	<i>p</i> - vrednost
	<i>r</i> (95 % IZ)	<i>r</i> (95 % IZ)	
Splošna KŽ	13,1 (16,8)	4,5 (9,2)	0,423
Telesna FL	4,3 (18,0)	0,0 (13,2)	0,777
<b>Opravljalna FL</b>	16,7 (12,3)	-10,6 (18,8)	<b>0,023</b>
Čustvena FL	8,9 (14,3)	0,6 (10,6)	0,968
Kognitivna FL	6,0 (17,7)	-1,2 (6,4)	0,976
Družbeni FL	6,0 (13,1)	-12,1 (17,7)	0,189
<b>Utrujenost</b>	17,5 (10,4)	-10,6 (10,6)	<b>0,015</b>
Bolečina	31,0 (14,9)	6,1 (17,2)	0,123
Dispneja	16,7 (13,3)	-3,0 (13,8)	0,053
Nespečnost	16,7 (22,5)	9,1 (19,9)	0,433
Izguba apetita	2,4 (14,5)	-6,1 (29,0)	0,540
Dispneja	13,5 (15,8)	6,1 (9,0)	0,691
Kašelj	14,3 (14,9)	15,2 (10,3)	0,794
Hemoptize	11,9 (11,1)	0,0 (8,8)	0,331
Disfagija	-2,4 (4,7)	6,1 (8,0)	0,112
Bolečina v prsih	14,3 (11,3)	12,1 (9,9)	0,819
Bolečina v roki ali rami	11,9 (8,7)	3,0 (24,1)	0,154
<b>Bolečina drugod</b>	21,4 (18,9)	-9,1 (12,7)	<b>0,026</b>

DPR = drobnocelični pljučni rak, FL = funkcionalna lestvica, IZ = interval zaupanja, NDPR = nedrobnocelični pljučni rak, *r* = povprečne vrednosti razlik med posameznimi krogi. Opomba: Pozitivna vrednost pomeni izboljšanje, medtem ko negativna vrednost pomeni poslabšanje.



Priloga XVII: Povprečne vrednosti sprememb rezultatov v splošni KŽ, FL in simptomih bolezni do 3. kroga sistemskega zdravljenja pri bolnikih, deljenih po odgovoru na zdravljenje, s 95 % intervalom zaupanja in pripadajočo p-vrednostjo.

	Odgovor	Ni odgovora	<i>p</i> - vrednost
	<i>r</i> (95 % IZ)	<i>r</i> (95 % IZ)	
Splošna KŽ	15,4 (19,4)	6,3 (12,6)	0,422
Telesna FL	2,6 (19,2)	0,0 (8,2)	0,763
<b>Opravljalna FL</b>	23,1 (10,2)	-16,7 (16,3)	<b>0,020</b>
Čustvena FL	7,7 (15,6)	6,2 (11,9)	0,628
Kognitivna FL	3,8 (21,3)	2,1 (7,4)	0,676
Družbeni FL	6,4 (13,1)	-4,2 (12,0)	0,764
<b>Utrujenost</b>	17,1 (7,6)	-11,8 (13,4)	<b>0,011</b>
Bolečina	29,5 (14,9)	20,8 (14,8)	0,358
Dispneja	10,3 (11,4)	-4,2 (14,8)	0,299
Nespečnost	23,1 (27,1)	16,7 (17,5)	0,600
Izguba apetita	5,1 (10,1)	8,3 (26,9)	0,970
Dispneja	15,4 (9,7)	2,8 (11,5)	0,231
Kašelj	7,7 (15,1)	12,5 (12,0)	0,896
Hemoptize	10,3 (8,7)	4,2 (8,2)	0,722
Disfagija	-5,1 (6,8)	8,3 (10,7)	0,091
Bolečina v prsih	7,7 (7,9)	8,3 (16,3)	0,938
Bolečina v roki ali rami	12,8 (9,2)	8,3 (32,1)	0,373
<b>Bolečina drugod</b>	20,5 (15,8)	0,0 ()	<b>0,039</b>

DPR = drobnocelični pljučni rak, FL = funkcionalna lestvica, IZ = interval zaupanja, NDPR = nedrobnocelični pljučni rak, *r* = povprečne vrednosti razlik med posameznimi krogi. Opomba: Pozitivna vrednost pomeni izboljšanje, medtem ko negativna vrednost pomeni poslabšanje.