

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



др Сања Шарац

Процена квалитета живота пацијената оболелих од  
неситноћелијског карцинома плућа лечених  
хемиотерапијом

Докторска дисертација

Крагујевац 2016

## Садржај

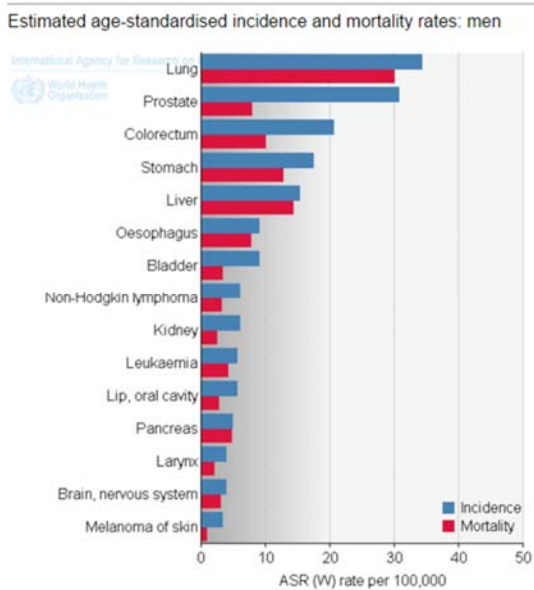
<b>1. УВОД</b> .....	3
1.1 <b>КАРЦИНОМ ПЛУЋА</b> .....	3
1.1.1 Епидемиологија карцинома плућа.....	3
1.1.2 Етиологија и фактори ризика за настанак карцинома плућа.....	9
1.1.3. Молекуларна и целуларна биологија карцинома плућа.....	12
1.1.4 Клиничка слика карцинома плућа.....	16
1.1.5. Хистолошки типови карцинома плућа.....	25
1.1.6. Дијагностичке методе и одређивање стадијума болести.....	27
1.1.7. TNM класификација и стадијуми болести.....	33
1.1.8. Терапија карцинома плућа.....	40
1.1.9. Нежељени ефекти лечења.....	51
1.1.10. Процена одговора на лечење.....	53
1.2. <b>КВАЛИТЕТ ЖИВОТА БОЛЕСНИКА</b> .....	54
1.2.1. Начини процене квалитета живота.....	55
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	61
2.1. ЦИЉЕВИ.....	61
2.2 ХИПОТЕЗЕ.....	62
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	63
3.1. СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА.....	63
3.2 ПРОТОКОЛИ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА.....	65
3.3. ПРОЦЕНА ОДГОВОРА НА ТЕРАПИЈУ.....	65
3.4. ИСТРУМЕНТИ МЕРЕЊА.....	66
3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	68
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	69
<b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....	127
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	147
<b>7. ПРИЛОЗИ</b> .....	149
<b>8. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	158

## 1. УВОД

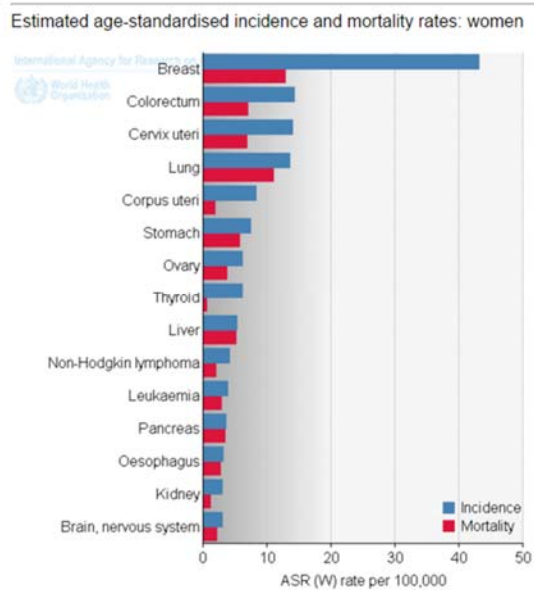
### 1.1 КАРЦИНОМ ПЛУЋА

#### 1.1.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Карцином плућа је најчешћа малигна болест у свету и сматра се одговорним за већину смртних случајева повезаних са малигном болешћу. Код мушкараца карцином плућа је најчешћи малигни тумор (Графикон 1), а код жена четврти најчешћи малигни тумор, после карцинома дојке, колоректалног карцинома и карцинома грлића материце (Графикон 2). У мушкој популацији карцином плућа је водећи узрок смрти а код жена други најчешћи узрок смрти од малигних болести, после карцинома дојке. (1)



Графикон 1- инциденца и морталитет узрокована малигним болестима код мушкараца у свету

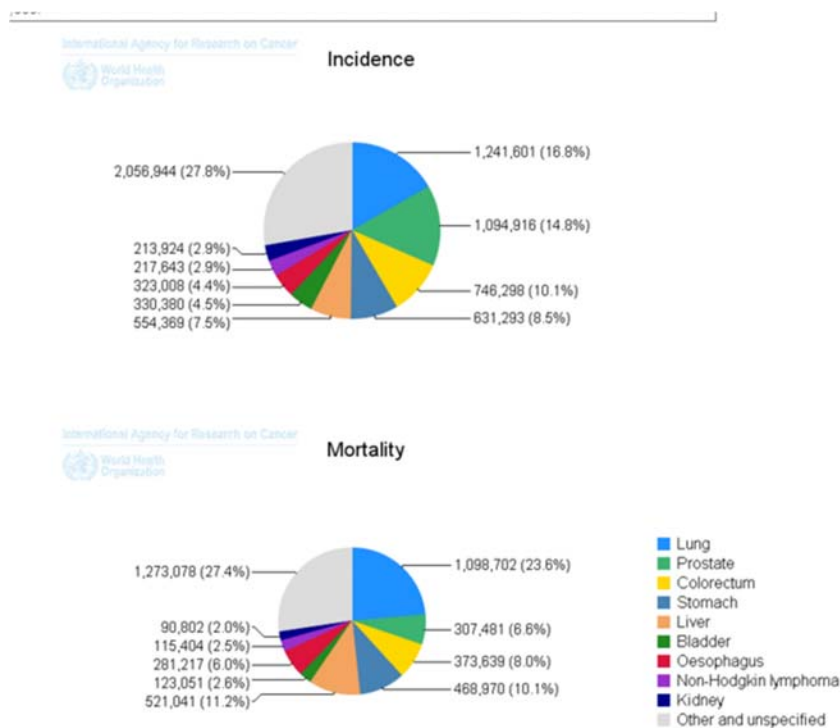


Графикон 2- инциденца и морталитет узрокована малигним болестима код жена у свету

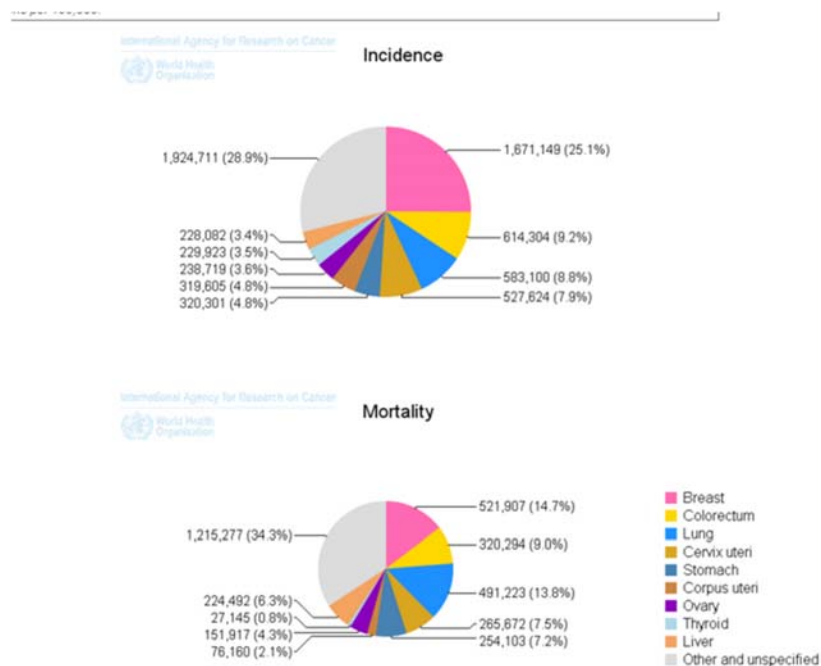
Иако је последњих година дошло до побољшања стопе преживљавања за велики број малигних болести, петогодишње преживљавање оболелих од карцинома плућа и даље је релативно кратко. Основни разлог за такво стање је касно откривање болести. У највећем броју случајева болест се дијагностикује у узрапредовалом стадијуму, што је последица одсуства изражених симптома. Преживљавање у свим стадијумима болести побољшало се последњих година, али је и даље краће у поређењу са већином малигних болести.

Најчешћи дијагностиковани карцином у свету је карцином плућа - 1,82 милиона, односно 13% од укупног броја дијагностикованих карцинома. Нажалост, карцином плућа је и најчешћи узрок смрти, 1,59 милиона, односно 19,4% од укупног броја карцинома (Графикони 3 и 4). Инциденца карцинома плућа на 100 000 становника у Европској Унији износи 53,5/100 000 и то 71/100 000 за мушкарце и 23,8/100 000 за жене.

У Европи највиша инциденца је у Мађарској и Пољској а најнижа у Шведској и Кипру. Средином двадесетог века у свету однос мушкарци/жене био је 6:1. Данас је однос оболелих мушкарци/ жене: 3,1:1. (1)



Графикон 3. Инциденца и морталитет карцинома у свету код мушкараца. GLOBOCAN (IARC) 2012



Графикон 4. Инциденца и морталитет карцинома у свету код жена. GLOBOCAN (IARC) 2012

Велики број етиолошких фактора, од којих су многи познати доводе до покретања малигне трансформације, карциногенезе и клиничког испољавања карцинома плућа. (2)

Карцином плућа најчешће се дијагностикује у средњем и старијем животном добу, ретко се јавља код млађих од 40 година живота. Највећи познати ризик за настанак карцинома плућа представља пушење цигарета. Пушачи имају око 20 пута већи ризик да оболе од карцинома плућа у односу на непушаче. Према светским статистичким подацима, због смањења броја пушача дошло је до смањења инциденце сквамозелуларног карцинома плућа, али постоји тренд раста инциденце аденокарцинома. (3, 4)

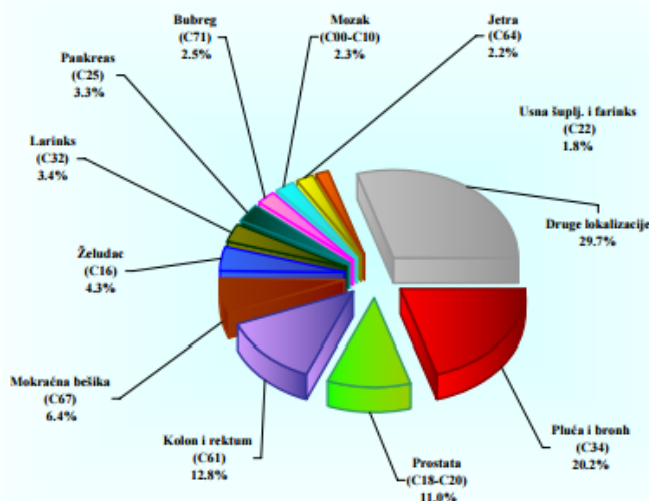
Подаци из Института за јавно здравље Србије “др Милан Јовановић-Батут” показују да од карцинома плућа годишње оболи око 5 800 а умре 4 100 људи.

Плућа су најчешћа локализација малигног тумора (20,2%) и најчешћи узрок смрти од малигне болести (30,7%) код мушкараца у Србији (Графикони 5 и 6).

Графикон 5.

**Водеће локализације у оболевању од малигнух тумора код мушкараца, централна Србија, 2013. година**

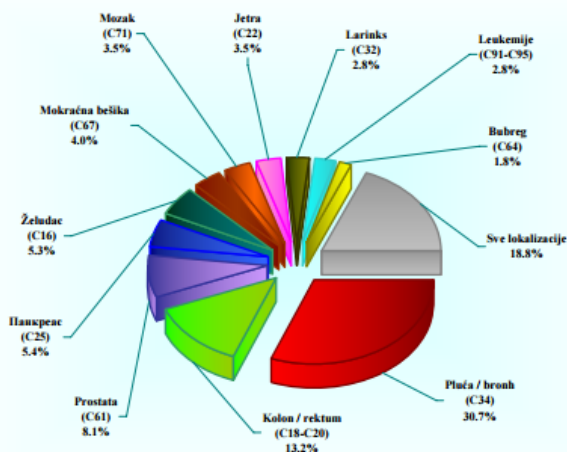
*The leading cancer sites in males, Central Serbia, 2013*



Графикон 6.

**Водеће локализације у умирању од малигнух тумора код мушкараца, централна Србија, 2013. година**

*The leading cancer sites, deaths, males in Central Serbia, 2013*

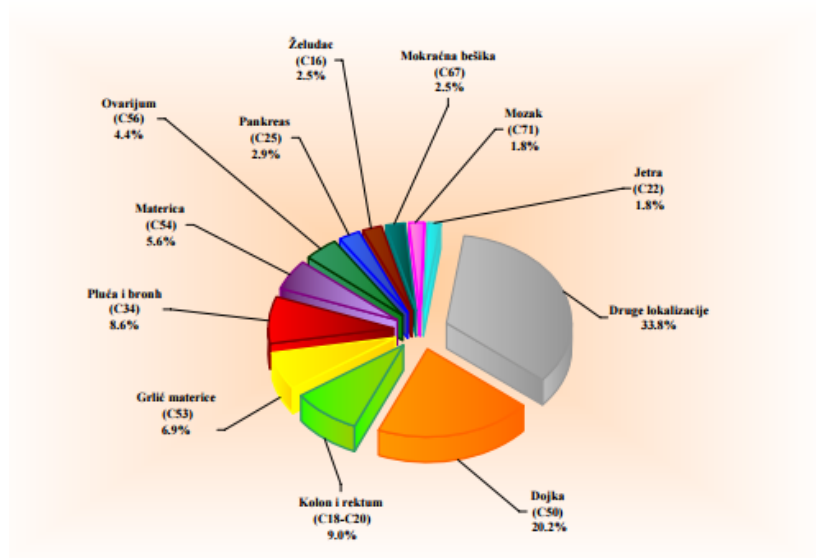


После карцинома дојке и колоректалног карцинома, карцином плућа је трећи (8,6%) по учесталости узрок оболевања и други (15,3%) узрок умирања жена са малигнуом болешћу у Србији (Графикони 7 и 8). Карцином плућа је водећи узрок смрти у односу на све локализације малигне болести. (5)

Графикон 7.

**Водеће локализације у оболевању од малигнух тумора код жена, централна Србија, 2013. година**

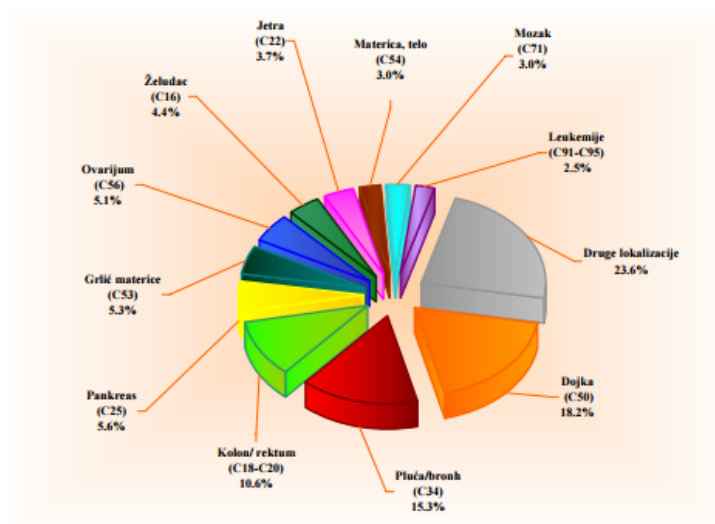
*The leading cancer sites in females, Central Serbia, 2013*



Графикон 8.

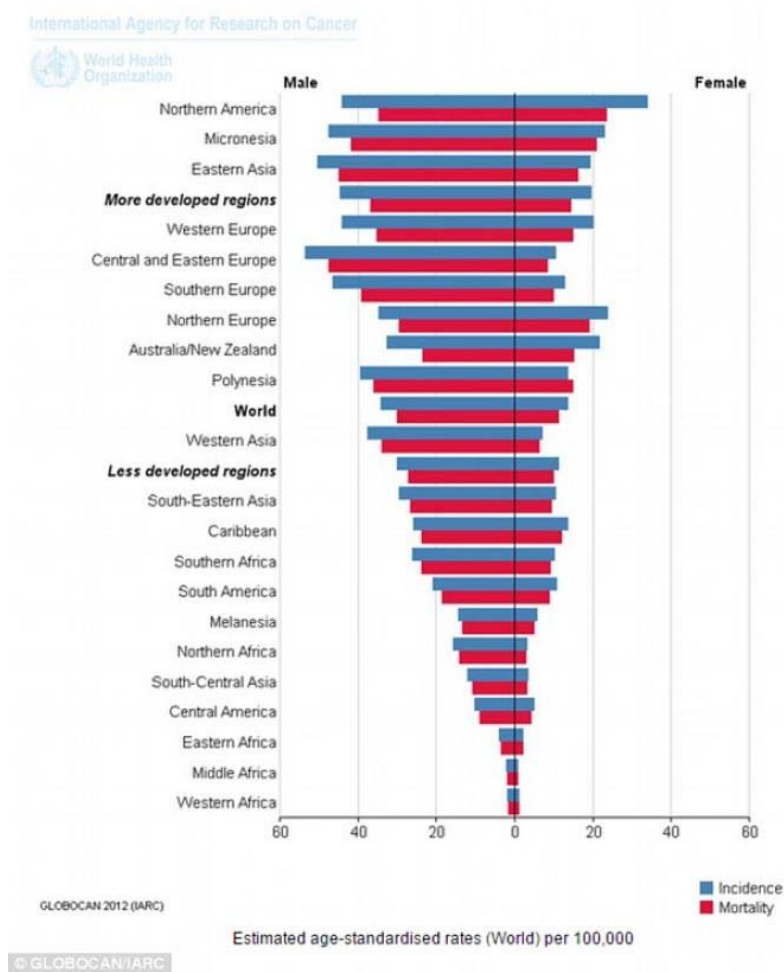
**Водеће локализације у умирању од малигнух тумора код жена, централна Србија, 2013. година**

*The leading cancer sites, deaths, females in Central Serbia, 2013*



У већини земаља света ситуација је слична, карцином плућа је водећи узрок смрти у мушкој популацији, а на другом месту код жена, одмах после карцинома дојке (Графикон 9).

У неким развијеним земљама, на пример Сједињеним Америчким Државама и неким европским (Шведској, Данској и Великој Британији) карцином плућа је водећи је узрок смрти од карцинома и код жена. Европске земље имају веома различиту инциденцу карцинома плућа, претежно због разлика у распрострањености пушења цигарета и дугог латентног периода између почетка пушења и развоја карцинома плућа. (6)



Графикон 9. Инциденца и морталитет од карцинома плућа у свету



### 1.1.2 ЕТИОЛОГИЈА И ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Ризик за настанак карцинома плућа може се дефинисати као последица међусобног односа између изложености различитим факторима ризика и индивидуалне осетљивости према овим агенсима.

Спољашња средина може имати двоструки ефекат на настанак карцинома плућа: директна експозиција факторима ризика и синергизам између фактора ризика.

#### *Пушење цигарета*

На везу између пушења и карцинома плућа почело је да се сумња тридесетих година 20. века. (7)

Према данашњим сазнањима, пушење цигарета представља главни фактор ризика за настанак карцинома плућа. У великом броју студија је установљено да пушачи имају 15 до 30 пута већи ризик за настанак карцинома плућа у поређењу са непушачима. Кумулативни ризик за настанак карцинома плућа сразмеран је са дужином пушачког стажа и бројем попушених цигарета. (8)

Штетан утицај дуванског дима доводи се у везу са различитим хемијским једињењима која постоје у дувану или се додају током процеса прераде и производње цигарета. Дувански дим садржи преко 400 хемијских једињења од којих су најмање 60 препознати карциногени. Највећи значај имају никотин- деривирани нитрозамински кетони (NNK) и полиароматични угљоводоници (poly aromatic hydrocarbons – PAH). NNK се везује на никотин ацетилхолинске рецепторе респираторних ендотелних ћелија и активира АКТ сигнални систем, поред тога NNK активира *K-ras* и модификује активност DNK метилтрансферазе у пнеумоцитима *in vitro* и *in vivo*. PAH из дуванског дима формирају комплексе са DNK и индукују мутације доводећи до поремећаја на нивоу регулације ћелијског циклуса, репарације DNK и апоптозе. Поред тога никотин стимулише и ангиогенезу. (9)

Пасивни пушачи такође су изложени повишеном ризику за добијање карцинома плућа. Дим који се удише у затвореном простору садржи дим од сагоревања цигарете (око 81%) и дим који издишу пушачи (око 19%). Пасивно пушење се сматра одговорним за 25% карцинома плућа код непушача. (10) Последњих деценија у многим земљама ефекат пасивног пушења покушава да се умањи увођењем законских регулатива као и потпуном забраном пушења у јавним просторијама и на јавним површинама.

### *Радон и јонизујуће зрачење*

Према досадашњим сазнањима радон се сматра другим најзначајнијим фактором ризика за настанак карцинома плућа.

Радон је природни радиоактивни гас и један је од најпознатијих карциногена. Процењено је да средња концентрација радона у домаћинствима у Европи износи 59 Bq/m<sup>3</sup>. Епидемиолошке студије процењују да је радон одговоран за повећање стопе морталитета од карцинома плућа као последица изложености у домаћинству. Изложеност радону повећава ризик од карцинома плућа код пушача и код непушача али је ефекат изложености код пушача много већи. (11)

Јонизујуће зрачење доводи до оштећења DNK. Експозиција јонизујућем зрачењу као што су X-зраци или гама-зраци повећава ризик за настанак карцинома плућа. Повишена инциденца карцинома плућа потврђена је код људи који су преживели бомбардовање нуклеарним оружјем и који су били изложени јонизујућем зрачењу након хаварија у нуклеарним електранама. (12)

### *Професионални и индустријски карциногени, загађење ваздуха*

Дуготрајна експозиција нафти, нафтним дериватима и издувним гасовима насталим сагоревањем фосилних горива повећава ризик за настанак карцинома плућа, а нарочито неситноћелијског карцинома. Изложеност пољопривредних радника хербицидима и инсектицидима такође се повезује са повећаним ризиком за настанак карцинома плућа.

Најбоље проучен познати узрочник малигног мезотелиома и примарног карцинома плућа је азбест. За њега је карактеристичан дуг латентни период. Тек након 25 до 30 година експозиције азбесту инциденца карцинома плућа достиже свој максимум. (13, 14)

Вишегодишње излагање издувним гасовима у близини великих саобраћајница доводи се у везу са настанком карцинома плућа. Постоје бројни индустријски карциногени као сто су арсен, полициклични угљоводоници као и нека занимања као што је рад у индустрији метала (хром, кобалт, кадмијум и никл), боја и лакова, који се повезују са повишеним ризиком за настанак карцинома плућа. (15, 16, 17)

### *Фактори исхране*

У досадашњим истраживањима, нису нађени чврсти докази да исхрана модификује ризик за настанак карцинома плућа. Резултати контролисаних клиничких студија још нису показали недвосмислену повезаност, а досадашњи подаци нису сасвим уједначени.

Велика рандомизована, контролисана студија *Goralczyk*-а и сарадника испитивала је улогу бетакаротена у контроли ризика за настанак карцинома плућа. Резултати су показали да мањак бетакаротена у исхрани доводи до повишеног ризика за карцином плућа посебно код пушача. (18)

Селен, бакар, цинк, метионин и витамин В6 у EPIC студији се идентификују као протективни фактори који смањују ризик за настанак карцинома плућа. (19)

### *Наследни фактори*

Постојање карцинома плућа у породици код рођака првог степена носи два пута већи ризик за оболевање од карцинома плућа, независно од пушачког статуса. Гени и генски локуси који поуздано детерминишу појаву карцинома плућа код одређених особа нису пронађени. Један од локуса који је дефинисан али слабо истражен је 6q23-25. Ризик за настанак карцинома плућа је три пута већи код пушача са p53 мутацијом у односу на пушаче без ове мутације. (20)

Из досадашњих студија може се закључити да конкретни алели или гени који су одговорни за настанак карцинома плућа код одређене особе или њених рођака не постоје. (21)

### *Физичка активност*

Бројна истраживања су показала да постоји мањи ризик за настанак карцинома плућа код особа које су се бавиле спортом.

Већина студија подржава чињеницу да укупна и рекреативна физичка активност смањује ризик од карцинома плућа за 20-30% код жена и 20-50% код мушкараца а постоје докази о ефекту доза-одговор. Биолошки механизми који су одговорни за везу између физичке активности и карцинома плућа су сложени и на њих утичу многи фактори, укључујући наслеђе, пол, пушење и фактори животне средине. (22, 23)

### *Остали фактори ризика*

Оболели од лимфома (*Hodgkin i non-Hodgkin*) и леукемије имају повишен ризик за настанак секундарног карцинома плућа, нарочито након лечења применом хемиотерапије и радиотерапије. Постоје и друге болести које су повезане са повишеним ризиком за настанак карцинома плућа: HIV (*Human Immunodeficiency virus*) инфекција, хронична опструктивна болест плућа, силикоза, системски лупус, туберкулоза и др. (24, 25, 26)

### 1.1.3. МОЛЕКУЛАРНА И ЦЕЛУЛАРНА БИОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Процес карциногенезе је постепен и мултифазан, у којем од нормалне ћелије преко премалигне лезије, малигне неинвазивне лезије настаје инвазивни карцином.

Доказано је да се у основи карциногенезе налазе промене у геному које модификују експресију гена тзв. онкогена и тумор супресор гена који контролишу ћелијски раст, диференцијацију и апоптозу.

Карциногенеза је сложен процес који почиње излагањем домаћина карциногену, односно спољашњем етиолошком фактору способном да изазове карцином. Најважнија особина карциногена, којом и почиње карциногенеза, је способност да доведе до мутације ћелије. Од тренутка излагања карциногенима па до појаве симптома малигне болести може да прође и више година.

На молекуларном нивоу, прогресија болести последица је акумулације генетских лезија што се фенотипски манифестује као неконтролисани раст, локална инвазивност и способност метастазирања.

Више од 90% карцинома плућа доводи се у везу са пушењем а генетска предиспозиција има велику улогу у одређивању код кога ће доћи до појаве болести. Један од првих откривених локуса који се сматра одговорним за настанак карцинома плућа је 16q23-25, чије мутације се преносе аутозомно доминантно. (27, 28)

Геномске популационе студије доказале су удруженост алела 15q25 са карциномом плућа. Овај алел има различиту учесталост у различитим етничким групама. Доказано је да његово присуство повећава ризик за настанак карцинома плућа без обзира на године, пол и хистолошки тип тумора. Код карцинома плућа јављају се хромозомске нестабилности,

нумеричке (анеуплоидије) и структурне (цитогенетске). Од цитогенетских хромозомских нестабилности најзначајније су нерципрочне транслокације и последичне делеције које укључују 1p, 3p, 6q, 9p, 11p, 15p и 17p (локализација p53) а захватају домене тумор супресор гена (*tumor suppressor genes*-TSG). Полизомије, нарочито региона генске амплификације, често захватају протоонкогене као што су гени за *epidermal growth factor receptor* (EGFR) и *myelocytomatosis oncogene cellular homolog* (myc). Једноставне реципрочне транслокације код карцинома плућа су релативно ретке, до сада је потврђена улога једне транслокације t(15;19). Честе хромозомске нестабилности су алтерације микросателитских полиморфних репетитивних секвенци, налазимо их код 35% ситноћелијских карцинома плућа (SCLC) и 22% неситноћелијских карцинома плућа (NSCLC). Постоје и други генетски механизми који могу стајати у основи карциногенезе карцинома плућа, најбоље проучени су деацетилација хистона, губитак импринтинга или хипометилација промотора. (29, 30)

Поремећај експресије фактора раста, њихових рецептора или фактора који учествују у преносу сигнала, могу имати за последицу губитак контроле ћелијског раста. Туморске ћелије зависе од фактора раста ослобођених системски, паракрино или аутокрينو. EGFR фамилија је највише проучавана у погледу циљане молекуларне терапије NSCLC. Прекомерна експресија EGFR доказана је у 40-80% NSCLC и повезана је са клинички агресивном природом болести.

Проучена су 4 подтипа трансмембранских рецептора за факторе раста: EGFR, HER 2, HER 3 и HER 4. Када се лиганд веже за екстрацелуларни домен EGFR, веже се са још једним EGFR стварајући хомодимер, или се веже са неким од HER рецептора стварајући хетеродимер. Активирање EGFR доводи до активирања сигналног система преко различитих молекуларних путева укључујући PI3K-*Akt*, *Ras-Raf*-митоген-активирајућу протеин киназу (MAPK) и сигналну спроводну и активатор транскрипцију (*signal and activator transcription* - STAT). Ови сигнални системи доводе до модификовања регулације ћелијске пролиферације, преживљавања и миграције.

Поменути сигнални системи могу бити блокирани помоћу инхибитора на неколико нивоа:

- 1) Екстрацелуларном домену EGFR помоћу моноклоналних антитела (*cetuximab*)
- 2) Интрацелуларном домену тирозин киназе помоћу инхибитора тирозин киназе (TKI) (*erlotinib, gefitinib, afatinib, vandetanib*)
- 3) На нивоу *Raf* киназе помоћу инхибитора мултикиназа (*sorafenib*) (31)

EGFR мутације су чешће присутне у женској популацији, код оболелих од NSCLC пореклом из југоисточне Азије и непушача са аденокарциномом плућа. Предиктивни значај за повољнији терапијски одговор на примену TKI имају мутације на туморским ћелијама од којих су најзначајније делеција егзона 19 и мутација егзона 21, са нешто већим значајем делеције 19. (32)

Идентификована су три RAS гена: H-RAS ген (хомолог онкогену *Harvey murine sarcoma* вируса), K-RAS ген (хомолог онкогену *Kirsten murine sarcoma* вируса) и N-RAS ген (нема ретровирусног хомолога и први пут је изолован из културе ћелија неуробластома). Мутације које доводе до активације RAS протеина откривене су код 10-30% NSCLC и то код 30-50% аденокарцинома, а код SCLC нису нађене. Већина мутација одиграва се у K-RAS гену. Када постоји мутација, тј. код K-RAS позитивних болесника повезана је са лошом прогнозом болести. (33)

*Мус* фамилија онкогена (*myelocytomatosis oncogene cellular homolog*) су хомологи ретровируса и кодирају краткоживеће фосфопротеине сличне структуре везане за нуклеус, који регулишу транскрипцију гена. Поремећај *С-мус* односно повећана експресија откривена је код 10-40% SCLC и 8-20% NSCLC, у виду амплификације или транскрипционе дисрегулације. (34)

У класи тумор супресорског гена p53, откривене су честе мутације. Овај ген је мутиран у готово 90% случајева у SCLC и у више од 50% случајева NSCLC. (35)

Неоангиогенеза је процес који је неопходан за раст тумора и појаву метастаза. Главни део ангиогенезе тумора дешава се управо у туморском ткиву. Неоангиогенеза је сложен процес који није потпуно разјашњен али је нађено да васкуларни ендотелни фактор раста VEGF (*vascular endothelial growth factor*) делује преко кореспондентног рецептора VEGFR. Висока концентрација VEGF у серуму и узорцима тумора је лош прогностички фактор код карцинома плућа и повезује се са краћим преживљавањем. (36)

Ретинобластома тумор супресор ген (Rb) се налази на дужем краку хромозома 13 и у највећем броју ћелија ретинобластома га нема или је мутиран. Приближно 95% SCLC и 20% NSCLC има абнормалности у експресији Rb генског продукта. (37)

ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) генска транслокација t(2;5) (p23;q35) пронађена у подгрупи анапластичних крупноћелијских лимфома 1994. године. Процењује се да 2-7%

болесника са NSCLC има ову генску малформацију. Транслокација два гена на кратком краку хромозома 2 између С-терминалног киназног домена ALK и N-терминалног дела

EML 4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) нађена је 2007. године код болесника са NSCLC. Ова транслокација узрокује аберантну активацију нисходних сигналних путева као што су MAP киназа, PI 3-киназа, сигнални проводници и активатори транскрипције што доводи до пролиферације, инвазије и инхибиције апоптозе. (38)

Мезенхимално-епителни транзициони фактор-рецептор (MET - *mesenchymal epithelial transition factor receptor*) или хепатоцитни фактор раста-рецептор (HGF - *hepatocyte growth factor receptor*) и његов лиганд HGF покрећу кључне интрацелуларне сигналне каскаде.

MET амплификација постоји у око 5% NSCLC, повезана је са лошијом прогнозом, а доказано је да појачава инвазивност, ангиогенезу и преживљавање у моделима ћелија карцинома. (39)

LKB1 је серин/треонин киназа (раније позната као STK 11). Мутација у LKB 1 гену је први пут откривена 1997. године као мутација на хромозому 19p13.3. Ова мутација је испитивана и код NSCLC, са највећом стопом мутација код аденокарцинома. Сматра се да делује као тумор супресор ген преко интеракције са p53 и CDC 42 тако што модулира активност AMP (AMP-активирана протеин киназа). (40)

Инсулину сличан фактор раста тип 1 (IGF-1) и његов рецептор (IGF-1R) су један од новијих циљева молекуларне терапије карцинома плућа. Активирањем овог рецептора покреће се нисходна сигнална каскада која подразумева активирање RAS/RAF/MAP киназног система који активира пролиферацију и PI3K сигналног пута који инхибира апоптозу. (41)

Осим наведених, широм света истражују се бројни генски локуси који би у будућности могли бити значајни за примену циљане терапије карцинома плућа.

Са проширивањем листе могућих молекула, потенцијалних мета за будућу специфичну антитуморску терапију, појављују се и нове могућности за лечење болесника са карциномом плућа. Неки од тих молекуларних антагониста показали су позитивне ефекте у *in vitro* (на ћелијским линијама карцинома плућа) и *in vivo* (на анималним моделима карцинома плућа) условима. (42)

#### 1.1.4 КЛИНИЧКА СЛИКА КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Препознавање симптома и знакова карцинома плућа веома је важан корак у постављању дијагнозе. Симптоми и знаци болести зависе од локализације и величине примарног тумора, локализације и величине метастаза, захваћености лимфних чворова, виталних органа, околних структура и присуства паранеопластичног синдрома. Први симптоми болести најчешће не значе и почетак болести. У тренутку када се појаве, карцином је најчешће већ проширен изван плућа на околне структуре или удаљене органе.

Симптоми болести су последица примарног раста тумора централне, периферне или ендобронхијалне локализације. Такође могу настати због регионалног ширења тумора у грудном кошу директним захватањем околних структура или метастазирањем у регионалне лимфне чворове. Могу се јавити и симптоми удаљених метастаза и паранеопластичног синдрома. (43)

Карцином плућа може да расте централно или периферно. У зависности од локализације тумора јављају се специфични знаци и симптоми (Табела 1).

Табела 1. Најчешћи симптоми и знаци карцинома плућа

Симптоми и знаци централног раста тумора	Симптоми и знаци периферног раста тумора
диспнеја	диспнеја (рестриктивна)
пнеумонитис (повишена температура, продуктиван кашаљ)	стварање шупљине услед туморске некрозе
хемоптизије	кашаљ
ателектаза	хемоптизије
кашаљ	плеурални излив
бол у грудима	бол у грудима
звиждање и стридор	

Тумори периферне локализације у највећем броју случајева су асимптоматски док тумор не постигне одређену величину и доведе до развоја симптома својом величином, некрозом или



захватањем околних структура. Тумори централне локализације углавном раније доводе до појаве клиничких симптома и знакова болести (Табела 2).

Најчешћи симптом карцинома плућа је кашаљ (40-75%), остали респираторни симптоми су ређе заступљени, диспнеја код 37-59% болесника, бол у грудима 27-48% и хемоптизије 25-29%. Диспнеја може бити повезана са придруженим болестима плућа или кардиоваскуларним болестима као што су хронична опструктивна болест плућа, болести интерстицијума и кардиомиопатија.

Диспнеја проузрокована туморским растом настаје као последица ендобронхијалне опструкције централним тумором или екстрамуралном компресијом на бронх. Периферни тумори доводе до диспнеје због рестрикције проузроковане болом, плеуралним изливом, захватањем *n. phrenicus*-а и последичне парализе дијафрагме. (44, 45)

Хемоптизије се јављају код трећине болесника са карциномом плућа. Количина крви у испљувку најчешће је минимална али може бити и већа уколико постоји повреда већег крвног суда. Карцином плућа је узрок 20% случајева хемоптизија. (46)

Табела 2. Учесталост симптома/знакова карцинома плућа (%) (47)

Симптом/знак	%
Кашаљ	74
Губитак у телесној маси	68
Диспнеја	58
Бол у грудима	49
Искашљавање	45
Хемоптизије	29
Увећање периферних лимфних чворова	23
Маљичасти прсти	20
Синдром горње шупље вене	4
Симптоми централног нервног система	4
Промуклост	3

Бол у грудима постоји у око половине болесника са карциномом плућа у тренутку постављања дијагнозе. Код још четвртине појављује се касније током болести. Бол у грудима је последица захватања паријеталне плеуре, медијастинума и великих крвних судова. Плућни паренхим је неосетљив на бол али перибронхијални нерви могу бити одговорни за настанак бола, највероватније путем *n. vagusa*.

Бол је најчешће узрокован туморским растом (85%), ређе је секундарни- проузрокован применом антинеопластичне терапије (17%) и присутним коморбидитетима (9%). (48)

Бол који настаје због раста примарног тумора у највећем броју случајева је проузрокован захватањем периваскуларних и перибронхијалних нерава. По квалитету је туп, интермитентан и појачава се приликом кашља и дубоког удаха. Бол у другим деловима тела може бити последица присуства метастаза (Табела 3).

Табела 3. Узроци бола код узнапредовалог и метастатског карцинома плућа

Локално узнапредовали тумор	Тумор са удаљеним метастазама	Бол узрокован терапијом
Инвазија и/или компресија на дисајне путеве	Коштане метастазе	Хемиотерапија-неуропатија, кардиомиопатија, мијалгије...
Инвазија тораксног зида	Мождане метастазе	Радиотерапија- езофагитис, пнеумонитис...
Инфламација	Инвазија кичмене мождине или периферних нерава	Хирургија- бол на месту оперативног реза, инфекције...
Инвазија медијастиналних структура	Висцералне метастазе	
Локална опструкција		
Малигни плеурални излив		
Малигни перикардни излив		
“Mass” ефекат		
Пнеумонија		

Звиждање у грудима упућује на присуство опструкције бронха директним туморским растом или због компресије тумора на бронх.

Уколико постоји опструкција главног бронха може се развити и стридор, који је карактеристичан за присуство опструкције трахеје. (49)

Постоји група симптома која је везана за запаљенске и некротичне промене у самом тумору, постопструктивни пнеумонитис и ателектазу. Услед некрозе и стварања шупљине унутар тумора, јављају се знаци интоксикације и инфекције: повишена телесна температура, грозница, презнојавање, често удружена са кашљем и искашљавањем слузаво-гнојавог или крваво-гнојавог садржаја често непријатног мириса (Табела 4). (50)

Табела 4. Симптоми и знаци ширења карцинома плућа у структуре грудног коша

Захватање нерава	<i>n. phrenicus</i> : диспнеја и парализа дијафрагме	<i>n. recurrens</i> : промуклост и дисфагија	симпатички нерви: <i>Horner</i> -ов синдром	цервикални и торакални нерви: бол и вазомоторни знаци
Захватање крвних судова	Синдром горње шупље вене	Констрикција плућне артерије		
Захватање перикарда и срца	Поремећаји срчаног ритма	Тампонада срца		
Захватање плеуре и зида грудног коша	Плеурални излив	Диспнеја	Бол	
Захватање медијастинума	Дисфагија-компресија или инфилтрација једњака	Трахео или бронхо езофагеална фистула	Плеурални изливи услед опструкције лимфних судова	

Карцином плућа може захватити *n. recurrens laryngis* и *n. phrenicus*.

Захватање *n. recurrens*-а доводи до промуклости. Пошто леви *n. recurrens* има дужи пут у грудном кошу, обилази око лука аорте на нивоу бифуркације трахеје док десни обилази око поткључне артерије, промуклост је чешћа код карцинома локализованих са леве стране. Захватање *n. phrenicus*-а доводи до парализе дијафрагме. Захватање брахиоцефаличког плексуса (најчешће код *Pancoast* тумора са десне стране) доводи до појаве *Horner*-овог

синдрома: птоза, миоза и енофталмус, а захватање осмог цервикалног и првог торакалног нерва доводи до појаве улнарног бола и вазомоторних знакова. (51)

Притисак тумора на горњу шупљу вену доводи до појаве симптома који чине такозвани синдром горње шупље вене. Компресија може бити последица раста тумора или метастатски измењених и увећаних лимфних чворова.

Дисталне опструкције дозвољавају венској крви да из горњег дела тела стигне до срца путем колатерала *v. azygos* док проксимална опструкција доводи до развоја екстензивније колатералне циркулације преко торакалних и вертебралних колатерала које воде до доње шупље вене.

Код болесника се јавља осећај недостатка ваздуха, кашаљ и главобоља. Физичким прегледом се уочавају набрекле вене главе, врата и руку, односно оток и плеторичан изглед лица, врата, горњег дела грудног коша и горњих екстремитета уз видљиву колатералну венску циркулацију горњег дела грудног коша. Уколико је опструкција проксималнија колатерале су видљиве и на абдомену. (52)

Симптоми и знаци констрикције плућне артерије су слични онима који се јављају код плућне емболије. Најчешће се јавља акутни или хронични бол у грудима, диспнеја и кашаљ.

Десна плућна артерија има дужи пут кроз медијастинум и концентрација медијастиналних лимфних чворова већа је са десне стране што доводи до чешће појаве ове компликације код десностраних тумора. (49)

Плеурални излив у највећем броју случајева је последица захватања плеуре карциномом а ређе се јавља због опструкције медијастиналних лимфних чворова. Симптоми су диспнеја, бол у грудима и кашаљ. Масивни плеурални излив може витално угрозити болесника. У циљу смањења симптома понављају се плеуралне пункције, а у обзир долази и плеуродеза као палијативна процедура дефинитивног збрињавања малигног плеуралног излива. (53)

Ширење тумора на паријеталну плеуру и зид грудног коша карактерише се појавом бола који је по својим карактеристикама јак, оштар, перзистентан и локализован.

Перикард може бити захваћен директним растом тумора или ретроградним лимфатичким путем из медијастиналних лимфних чворова. Знаци захватања перикарда су: претећа тампонада, аритмије (синусна тахикардија или атријална фибрилација) и увећана срчана

сенка карактеристичног изгледа на радиографији грудног коша. Захватање самог срца је ређе и настаје хематогеним ширењем болести. (54)

Ширење карцинома плућа у медијастинум може довести до компресије или захватања једњака и дисфагије. У случају ширења карцинома директно из бронха или трахеје у једњак може да настане бронхо или трахеоезофагелана фистула. Знак који указује на присуство фистуле је појава кашља одмах по уносу течности и хране. Тешка компликација је аспирациона пнеумонија. (55)

Метастазе карцинома плућа могу захватити било који орган или ткиво у организму. Постоје предилекциона места за ширење карцинома плућа: лимфни чворови грудног коша и врата, јетра, надбубрежне жлезде, централни нервни систем и кости.

Процењује се да 11% оболелих од карцинома плућа у време дијагностиковања има метастазе у централном нервном систему (CNS), док се код 15-20% оне развију током болести, тако да се на обдукцији налазе у 26-38% случајева. Метастазе у CNS најчешће су код SCLC, затим аденокарцинома, и ређе код сквамозелуларног карцинома плућа. Симптоми могу бити потпуно одсутни или се јављају неуролошки испади и знаци повишеног интракранијалног притиска. Присуство главобоље, повраћања, хемипарезе, вртоглавице, знакова дефицита кранијалних живаца, дезоријентације, епилептичних напада, промена личности указују на метастазе у CNS-у. Наведени симптоми и знаци се јављају и због захватања кичмене мождине, менингеалне карциноматозе или компресивног ефекта метастаза на кичмене пршљенове. (56)

Јетра је често захваћена метастазама али се оне углавном јављају у узнапредовалој болести. На обдукцији се налазе у 35% случајева NSCLC и 61% SCLC. Бол испод десног ребарног лука је карактеристичан. Лабораторијски тестови могу да покажу повишене вредности трансаминаза и алкалне фосфатазе у серуму али у мање од 50% случајева. Надбубрежне жлезде су захваћене метастазама према обдукционим налазима у 26-40% болесника са карциномом плућа. Иако су честе, скоро никада не доводе до инсуфицијенције надбубрежних жлезда. Разлог је што до инсуфицијенције долази тек када је преко 90% ткива жлезде уништено. (57)

Коштане метастазе се манифестују појавом бола и патолошких прелома. Повишене вредности калцијума и алкалне фосфатазе у серуму су лабораторијски знаци који указују

на постојање коштаних метастаза иако нису увек присутни. Најчешће захваћене кости су кичмени пршљенови. Коштане метастазе карцинома плућа најчешће су остеолитичке, али могу бити и остеобластне и мешовите. Код NSCLC јављају се у 20–40% болесника а код SCLC и до 65% (58)

Паранеопластични синдроми се односе на симптоме и знаке који нису повезани са директном инвазијом, опструкцијом или метастатским ширењем тумора. Сматра се да значајну улогу има продукција цитокина, пептида или хормона од стране тумора или измењена реакција организма на карцином што доводи до продукције антитела.

Паранеопластични синдроми удружени са карциномом плућа су различити и јављају се у 12-20% болесника. (59)

Анорексија и кахексија су присутни чешће у каснијој фази болести него на почетку. Маљичасти прсти су карактеристични за сквамозелуларни карцином. У основи овог стања постоји отицање меких ткива дисталних фаланги прстију са губитком нормалне закривљености нокта. Хипертрофичну остеоартропатију одликују болне симетричне артралгије и отоци који захватају чланке, колена, ручне зглобове и лактове. Настају услед пролиферативног периоститиса који захвата дуге кости али може да захвати метакарпалне, метатарзалне и фалангеалне кости.

Анемија је често удружена са карциномом плућа. Узроци су комплексни и укључују бројне факторе као што су хронична природа болести, дефицит гвожђа и захватање костне сржи. Може бити и секундарна, као последица хемиотерапије и радиотерапије. Леукоцитоза се јавља код одређеног броја болесника са карциномом плућа и настаје највероватније због ектопичне секреције стимулационог фактора гранулоцитних колонија. (47)

Данас се сматра се да је карцином плућа малигни тумор који је најчешће удружен са тромбозом и тромбоемболијским компликацијама. У погледу хистолошких типова у највећем ризику су болесници са аденокарциномом. (60)

Хипонатремија код болесника са карциномом плућа настаје услед ектопичног лучења антидиуретског хормона. Најчешће се јавља код SCLC и карциноида. Хипонатремија доводи до анорексије, мучнине и повраћања. Уколико настане нагло или је већег степена развијају се симптоми и знаци едема мозга као што су: иритабилност, узнемиреност, промена личности, конфузија, квантитативни поремећаји свести. (60)

Хиперкалцемија је присутна у 25% болесника са карциномом плућа. Настаје као последица коштаних метастаза, секреције протеина сличних паратиреоидном хормону или других цитокина одговорних за разградњу костију. Најчешћа је код сквамозелуларног карцинома. Симптоми хиперкалцемије су анорексија, мучнина, повраћање, опстипација, летаргија, иритабилност, полиурија, полидипсија и дехидратација.

Синдром ектопичног лучења адренкортикотропног хормона (*Cushing*-ов синдром) настаје у око 10% болесника са туморима плућа. Симптоми и знаци су централна гојазност, стрије, “*facies lunata*”, “*buffalo hump*”, дијабетес, хипертензија и остеопороза. Најчешћи је код SCLC и карциноида.

Неуролошки паранеопластични синдроми представљају веома хетерогену групу и често прате карцином плућа. Могу захватити све делове нервног система - централни, периферни и аутономни. Механизам настанка је углавном аутоимуни. Неуролошки паранеопластични синдроми могу претходити дијагнози карцинома плућа месецима, ретко и годинама (Табела 5). (61)

Табела 5. Најчешћи паранеопластични синдроми код карцинома плућа

Системски	Анорексија, кахексија, губитак у телесној маси, повишена телесна температура, ортостатска хипотензија
Кожни	Хиперкератоза, акрокератоза ( <i>Bazex</i> -ов синдром), ексфолијативни дерматитис, <i>acanthosis nigricans</i> , стечена ихтиоза, стечена палмоплантарна кератодермија, <i>Pemphigus vulgaris</i> , свраб
Неуролошки	периферна неуропатија, енцефалопатија, <i>Lambert-Eaton</i> -ов мијастенични синдром, некротизирајућа мијелопатија, ретинопатија, губитак вида, висцерална неуропатија
Ендокрини и метаболички	Неметапатска хиперкалцемија, <i>Cushing</i> -ов синдром, хиперкортицизам, синдром неадекватног лучења антидиуретског хормона, гинекомастија и галактореја, карциноидни синдром, хипертиреоидизам, лактична ацидоза, хипер и хипогликемија, хипофосфатемија, хипоурикемија
Бубрежни	гломерулонефритис, тубулоинтерстицијумска болест
Хематолошки	анемија, леукоцитоза и еозинофилија, леукемоидна реакција, тромбоза, тромбоцитопенијска пурпура
Коагулопатије	Хиперкоагулабилности, <i>Trousseau</i> -ов синдром, тромбофлебитис, дисеминована интраваскуларна коагулопатија
Колагено васкуларни	дерматомиозитис, полимиозитис, васкулитиси, системски еритемски лупус
Коштани	Маљичасти прсти, хипертрофична остеоартропатија



### 1.1.5. ХИСТОЛОШКИ ТИПОВИ КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Прва модерна хистолошка класификација карцинома плућа публикована је 1952. године. Током претходних деценија настале су бројне промене. До скоро најшире примењивана класификација карцинома плућа била је класификација Светске Здравствене Организације (СЗО) из 2004. године која је модификована 2011. године од стране Интернационалне Асоцијације за Истраживање Карцинома плућа (IASLC)/Америчког Торакалног Удружења (ATS) /Европског Респираторног Удружења (ERS) у односу на аденокарцином плућа. Према тој класификацији, која се односи на материјал из ресецираних узорака, постоје 4 хистолошка типа карцинома плућа: сквамозелуларни карцином, аденокарцином, микроцелуларни карцином и макроцелуларни карцином. Ови типови карцинома се могу поделити у одређене подтипове (Прилог 1). (62, 63)

Ова класификација је свеобухватна али непрактична за клинички рад и због тога се често користи практична, клинички заснована подела карцинома на ситноћелијске - микроцелуларне карциноме (SCLC- *small cell lung carcinoma*) и неситноћелијске карциноме - немикроцелуларне карциноме (NSCLC-*non small cell lung carcinoma*). Ове врсте карцинома плућа разликују се по клиничкој слици, терапијском приступу и прогнози.

NSCLC су заступљени у око 85% оболелих, SCLC се јавља у 13%, а остали типови у око 2% оболелих. (64)

Карциноми плућа показују хистолошку хетерогеност, што значи да у сваком тумору постоји различито цитолошко испољавање скоро сваке појединачне ћелије. Бројна истраживања показују да се 2-45% карцинома плућа састоји од два или више хистолошких типова. (65)

Препоручује се да ранију хистолошку класификацију треба примењивати за сквамозелуларни карцином, карцином са неуроендокрином диференцијацијом и друге варијанте карцинома. Класификацију за аденокарциноме издату 2011. године требало би користити за овај тип тумора.

Употреба термина бронхиолоалвеоларни карцином (BAC) је напуштена. Нова класификација обухвата поделу аденокарцинома на ресекционим узорцима и на малим биопсијама и цитологији. (64)

У ресекционим узорцима предложена је следећа класификација аденокарцинома:

1. Преинвазивне лезије - атипична аденоматозна хиперплазија (ААН), периферно локализована пролиферација лако до средње атипичних ћелија које облажу алвеоле и понекад респираторне бронхиоле, величине до 5 mm у пречнику. Није удружена са интерстицијалном инфламацијом и фиброзом. Нема доказа о прогресији ААН у AIS, често присутан на периферији AIS или инвазивног аденокарцинома

2. Аденокарцином *in situ* (AIS; раније ВАС): < 3 cm чвор, локализован, неинвазиван, без метастатског ризика, 100% петогодишње преживљавање ако је тумор комплетно ресециран. Раст неопластичних ћелија дуж преегзистирајућих алвеоларних структура (лепидични раст) без доказа стромалне васкуларне и плеуралне инвазије. Папиларни или микропапиларни подтип и интраалвеоларне ћелије: одсутни. Три типа AIS-а су муцинозни, немучинозни и мешани тип

3. Минимално инвазивни аденокарцином (MIA): < 3 cm солитарни чвор са предоминантно лепидичним растом и < 5 mm инвазије. Нема ризика од метастазирања, скоро 100% петогодишње преживљавање након комплетне ресекције. Три типа су муцинозни, немучинозни и мешани тип

4. Инвазивни аденокарцином: потребно је нотирати семиквантитативно сваки предоминантни тип ако је заступљен >5%. Предоминантно лепидични аденокарцином (LPA) карактерише пролиферација пнеумоцита тип II, и/или *Clara* ћелија дуж алвеоларних септа (слично AIS и MIA), ћелије не продукују слуз (раније немучинозни ВАС). Инвазивност се дефинише присуством најмање једног фокуса инвазије > 5 mm, инвазије лимфних чворова, крвних судова и плеуре, присуство некрозе и неког другог хистолошког подтипа (ацинарни, папиларни, микропапиларни и/или солидни)

Инвазивни муцинозни аденокарцином са предоминантно лепидичним растом карактерише пнеумонична консолидација, мултипли чворови >3 cm, инвазија >5 mm, пехарасте или цилиндричне ћелије (раније муцинозни ВАС).

Варијанте инвазивног аденокарцинома су: инвазивни муцинозни аденокарцином, колоидни аденокарцином, фетални аденокарцином, цревни аденокарцином.

У малим биопсијама и цитологији аденокарцином карактерише кохезивна група, ацинарне, папиларне и микропапиларне формације, цитоплазматске вакуоле, ексцентрична једра, проминентна једарца, фини хроматин и муциозна позадина. Постоји више типова

аденокарцинома: аденокарцином гландуларне формације, микропапиларни аденокарцином, аденокарцином са лепидичним растом, муцинозни аденокарцином, колоидни аденокарцином, аденокарцином са “*signet ring*” карактеристикама и аденокарцином са “*clear cell*” карактеристикама. (64)

Циљ патолошке евалуације је прецизна класификација хистолошког типа карцинома плућа и одређивање стадијума болести укључујући величину тумора, степен инвазивности, присуство или одсуство метастаза у лимфним чворовима, присуство тумора на ресекционим ивицама.

Имунохистохемија се користи за диференцирање примарног плућног аденокарцинома према сквамозелуларном, крупноћелијском, метастатском карциному или малигном мезотелиому. Такође може да послужи у доказивању неуроендокрине компоненте тумора. Одређивање специфичних молекуларних абнормалности тумора је важно за предвиђање сензитивности или резистенције на примену циљаних терапија. (66)

#### 1.1.6. ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ И ОДРЕЂИВАЊЕ СТАДИЈУМА БОЛЕСТИ

Спровођење различитих дијагностичких процедура има за циљ обезбеђивање репрезентативног дијагностичког узорка за патохистолошку и/или цитолошку дијагнозу обољења и одређивање стадијума болести. Ови фактори директно одређују могућности за лечење болести.

За сваку болест, а посебно за карцином плућа, веома је важна рана дијагностика. Сваком болеснику треба пажљиво узети анамнезу уз детаљан физички преглед и нарочито обраћање пажње на постојање симптома и знакова примарног тумора, регионалног ширења болести, удаљених метастаза и паранеопластичног синдрома, укључујући процену перформанс статуса и губитка у телесној тежини. (67)

Прва дијагностичка процедура код сумње на тумор плућа је постероантериорни (РА) и латерални (профилни) рендгенски снимак грудног коша. На њему се могу уочити: величина тумора, локализација, придружена ателектаза, пнеумонитис, контакт са зидом грудног коша, медијастинумом или хилусом, плеурални изливи. Највећи број асимптоматских болесника се открива РА снимком грудног коша. Постављање сумње на карцином плућа на основу РА снимка грудног коша зависи од субјективних и техничких фактора. У

зависности од резолуције и технике снимања зависи и величина промене која се може уочити.

Одређени типови карцинома плућа имају посебне радиографске карактеристике.

Сквамоцелуларни карцином потиче, углавном, из епитела великих дисајних путева, односно у 65% се јавља у главним, лобарним и сегментним бронхима. Радиографски се презентује као тумор централне локализације. Показује тенденцију да се шири локално, знакове постопструктивног пнеумонитиса, захватања медијастинума, зида грудног коша и дијафрагме.

Уколико је локализован периферно има тенденцију према централној некрози и стварању шупљине. Тумори локализовани у плућним врховима (*Pancoast* тумори) рано захватају околне структуре, укључујући плеуру, зид грудног коша, кости, брахиоцефалични плексус и цервикални симпатички плексус. (68)

Аденокарцином се најчешће радиографски презентује као периферни тумор и углавном не даје изражене симптоме све до појаве удаљених метастаза. Аденокарцином брзо захвата регионалне лимфне чворове, плеуру и даје удаљене метастазе.

Макроцелуларни карцином се јавља чешће периферно и презентује као велика ограничена маса.

SCLC обично потиче из великог бронха, презентујући се централно. Примарни тумор нема тенденцију да оптурира бронх али увећани, метастатски измењени лимфни чворови могу довести до компресије на велике дисајне путеве. Нема тенденцију да екскавира. (69)

Поред дијагностичке вредности РА снимка грудног коша, његов значај је велики и за праћење болести и процену ефекта терапије. (70)

Развој и усавршавање постојећих радиографских техника, пре свега компјутеризоване томографије (*computed tomography* - CT), магнетне резонанце (*magnetic resonance imaging* - MRI) и позитронске емисионе томографије (*positron emission tomography* -PET-CT) допринели су прецизнијем одређивању стадијума болести и веома су корисни за праћење болести.

У наставку дијагностичког поступка користи се СТ грудног коша који је сензитивнија је метода за процену болести у односу на стандардну радиографију. СТ грудног коша уведен

је у употребу седамдесетих година 20. века и највише је употребљавана неинвазивна метода за процену захваћености медијастинума тумором.

У циљу прецизније процене захваћености медијастинума, васкуларних структура и структура зида грудног коша користи се интравенска апликација контрастног средства.

СТ је сензитивна али релативно неспецифична метода за одређивање захваћености лимфних чворова.

Разлози су у чињеници да увећани лимфни чворови не морају бити малигно измењени као и да нормалне димензије лимфних чворова не искључују њихову метастатску захваћеност. Истраживања су показала су да СТ има сензитивност од 51-64% и специфичност 74-86% у идентификацији патолошки измењених медијастиналних лимфних чворова. (71)

Постоје потешкоће и у процени инфилтрације медијастинума належућим централним тумором. Видљива граница између тумора и медијастиналних структура није сигуран знак да медијастинум није захваћен.

СТ се примењује и за откривање екстраторакалних метастаза (јетра, надбубрежне жлезде, кости, CNS...) али се он у ове сврхе не користи рутински већ када постоје анамнестички подаци, симптоми, знаци или лабораторијски показатељи који указују на могуће присуство метастаза. Техничким усавршавањем СТ уређаја повећавала се и сензитивност методе тако да се данас сматра да је СТ веома тачна неинвазивна метода у одређивању стадијума карцинома плућа. (72)

MRI се користи за процену захваћености зида грудног коша и кичменог стуба где је нешто супериорнија у односу на СТ. MRI има ограничену улогу у одређивању стадијума тумора окруженог плућним паренхимом и/или висцералном плеуром у односу на СТ. MRI је нашла примену и у диференцирању екстраторакалних метастаза карцинома плућа, на првом месту захваћеност надбубрежних жлезда и јетре. (73)

PET-CT је неинвазивна дијагностичка метода која се све више користи у одређивању стадијума карцинома плућа. Заснива на биолошкој активности туморских ћелија. Ћелије карцинома одликује повећано прихватање глукозе и виша стопа гликолизе у односу на нормалне ћелије због чега PET-CT користи  $^{18}\text{F}$  *fluoro-2-deoksi-D* *glukozu* (FDG) као обележивач. FDG се акумулира у туморским ћелијама које имају високу искоришћеност глукозе и могу се забележити PET камерама. Међутим, инфламирано и грануломатозно

ткиво такође показује висок степен гликолизе што доводи до лажно позитивних резултата. Због тога је, код лезија које су суспектно малигне код болесника где се разматра хируршко лечење, неопходна потврда биопсијом. PET се користи у евалуацији нодуларних промена у плућима, екстраторакалних метастаза и захваћености медијастиналних структура тумором. Велики број студија и мета анализа је показао да је PET-CT супериорнија у процени захваћености медијастинума карциномом у односу на CT. (74)

Сцинтиграфија скелета је дијагностичка метода која открива метастатске промене на костима, чиме се малигна болест сврстава у M1b, односно IV стадијум болести. Као и неке друге методе, сцинтиграфија скелета се не изводи код свих болесника него само уколико постоје клинички или биохемијски знаци коштаних метастаза. Метода није довољно специфична тако да може бити и до 20% лажно позитивних резултата. (75)

Дијагнозу карцинома плућа неопходно је потврдити цитолошки или патохистолошки.

Бронхоскопија је основна инвазивна метода у дијагностици карцинома плућа и представља ендоскопску методу за директну експлорацију дела трахеобронхијалног стабла.

*Gustav Killian* је урадио прву трахеобронхоскопију 1897. године. У последњих двадесетак година флексибилна бронхоскопија је узела примат над ригидном, али се може рећи да су ове методе комплементарне и да имају особине које у одређеним случајевима једну чине погоднијом у односу на другу. У случају сумње на карцином плућа бронхоскопија се изводи са циљем да директно визуелизује тумор, добију узорци за патохистолошки и цитолошки преглед, процени ресектабилност, установи да ли су и у којој мери болесникове тегобе настале услед ендобронхијалне локализације болести. Постоје бројне бронхоскопске технике за узимање узорака ткива: бронхобиопсија клештима (форцепс биопсија), трансbronхијална иглена аспирација (TBNA-*transbronchial needle aspiration*), пункције (TBP), четкање (*brush*) и лаважа-испирање. (76)

Форцепс биопсије могу се изводити на два начина и то бронхобиопсије (BB) видљивих ендобронхијалних промена као што је случај код централних тумора и трансbronхијалне биопсије (TBV) где је лезија периферно и није видљива ендобронхијално. (77)

Трансbronхијална иглена аспирација-пункција (TBNA-TBP) је бронхоскопска техника која омогућује на минимално инвазивни начин одређивање медијастиналне патологије. Највише

се користи у процени захваћености тумором субкаринеалних и паратрахеалних лимфних чворова.

Позитивни резултати ТВНА поуздано указују на захваћеност лимфних чворова туморским ткивом, док негативни резултати не могу искључити захваћеност лимфних чворова и потребне су додатне дијагностичке методе. Сензитивност је знатно побољшана употребом ендобронхијалног ултразвука (EBUS).

Бронхијално четкање -“*brushing*” користи се за добијање цитолошког материјала из централних и периферних лезија а може користити и за добијање микробиолошких узорака.

Бронхијално испирање – лаважа (BAL) је техника којом се аспирира секрет из бронхијалног стабла кроз радни канал бронхоскопа након инстилације физиолошког раствора у дисајне путеве. Материјал добијен овом техником може бити контаминиран из горњих дисајних путева. BAL је користан дијагностички поступак код неспецифичних и специфичних запаљења, гљивичних инфекција и интерстицијских плућних болести. Савремене бронхолошке дијагностичке технике као што су аутофлуоресцентна видеобронхоскопија (AFI), видеобронхоскопија уског снопа светлости (NBI) и ендобронхијални ултразвук (EBUS) омогућавају прецизнију и мање инвазивну дијагностику карцинома плућа. (78)

Трансторакална иглена пункција (ТТР) је дијагностичка техника са ретком појавом компликација. Изводи се специјалном иглом или као трансторакална иглена аспирација. Наводе се три индикације за извођење ТТР: потреба да се утврди цитолошка дијагноза код нересектабилних/ иноперабилних болесника, да се детерминише ћелијски тип промене за коју се сумња да је метастатска или секундарни примарни карцином бронха и потреба да се утврди цитолошка дијагноза код болесника са повећаним оперативним ризиком код којих би се приступило хируршком захвату уколико би дијагноза малигне болести била позитивна. (79)

Цитолошки преглед спутума се примењује у случајевима када није могуће спровести друге инвазивне дијагностичке методе. Ова метода је довољна и не инсистира се на додатној дијагностици код терминалне фазе болести или када постоје контраиндикације за примену било какве специфичне антитуморске терапије. (80)

Пункција и биопсија увећаних лимфних чворова супраклавикуларно, на врату или другим регијама, као и пункција доступних туморских промена изводи се ако постоји сумња на

њихову метастатску природу. Метода прецизније одређује стадијум болести. Уколико се ради о увећаним лимфним чворовима супраклавикуларно или на врату болест се сврстава у IIIb стадијум који означава иноперабилност. У случају позитивног налаза доступне туморске промене, односно потврде метастатске природе, болест се налази у IV стадијуму. Због једноставности извођења и скоро непостојања контраиндикација, прво би требало урадити пункцију. Ако се на овај начин не обезбеди репрезентативан узорак индикована је биопсија промене, којом се добија узорак за хистолошки преглед. (81)

Плеурална пункција (торакоцентеза) је инвазивна метода која има дијагностички и терапијски значај. Цитолошким прегледом излива се потврђује малигна природа болести. Плеурални излив у коме су виђене малигне ћелије сврстава тумор у M1a, односно болест у IV стадијум. Ако је излив масиван и угрожава живот болесника, плеурална пункција може истовремено бити и терапијска метода - евакуациона пункција, која као палијативна процедура ослобађа болесника од симптома насталих услед велике количине течности у плеуралном простору. Ако је цитолошки налаз приликом прве плеуралне пункције негативан а постоје други знаци малигне болести, индиковано је неколико пута поновити плеуралне пункције пре плеуроскопије. Етиолошки неразјашњен плеурални излив представља индикацију за плеуроскопију. Методом се потврђује или искључује малигна болест са високим степеном сигурности инспекцијом паријеталне, висцералне, дијафрагмалне и медијастиналне плеуре као и околних ткива и органа уз узимање биопсија са видљивих промена. (82)

Видео асистирана торакоскопија (*video-assisted thoracoscopy-VATS*) је хируршка дијагностичка и терапијска метода.

VATS се користи у преоперативној процени проширености карцинома плућа. Може се користити у процени захваћености различитих структура (зида грудног коша, дијафрагме, медијастинума и великих крвних судова) што се није могло са сигурношћу потврдити односно искључити СТ или MRI прегледом. Овом методом може се проценити захваћеност више од једног режња плућа код тумора који је локализован у близини инцизуре са респираторном резервом која не дозвољава ресекцију више од једног режња. Такође се може проценити хватање медијастиналних структура тумором (лимфних чворова, једњака, перикарда, крвних судова) и ширење тумора ван бронхијалног стабла нарочито у пределу хилуса.



VATS је метода која је у последњој деценији веома напредовала захваљујући технолошком развоју који је омогућио да постане и важна терапијска метода којом се могу вршити ресекције плућа - атипичне ресекције, лобектомије и пулмектомије (83, 84)

Медијастиноскопија је инвазивна метода за директну експлорацију медијастиналних структура. Најчешће се користи у одређивању N2 односно N3 захваћености лимфних чворова. Карактерише се ниском стопом компликација (0,19%) и ниском стопом морталитета (0,04%). Међутим, медијастиноскопија је инвазивна метода, захтева општу анестезију, хируршку салу и хоспитализацију пацијента након интервенције. (85)

Одређивање стадијума карцинома плућа је неопходно јер одређује терапијски приступ, а има и прогностички значај у процени времена преживљавања болесника. (86)

#### 1.1.7. TNM КЛАСИФИКАЦИЈА И СТАДИЈУМИ БОЛЕСТИ

Дијагноза карцинома плућа није довољна за правилну одлуку о лечењу. Познавање анатомске проширености обољења је од великог значаја у комплетној и прецизној дијагнози. Одређивање стадијума болести је поступак у којим се процењује проширеност малигног обољења и који омогућава груписање болесника да би се олакшао терапијски, прогностички и аналитички приступ болесницима.

TNM систем (*Tumor, Nodes and Metastases*) први је установио *Pierre Denoix* четрдесетих година 20. века. TNM систем базиран је на анатомској проширености болести.

"Т" (*Tumor*) представља статус примарног тумора, а слова или бројеви који му се додају означавају величину тумора и/или захватање суседних структура и органа директним ширењем тумора.

"N" (*Nodes*) представља статус регионалних лимфних чворова, а словом или бројевима је означена градација проширености.

"M" (*Metastases*) означава присуство удаљених метастаза, са словом или бројевима који указују на њихово одсуство или присуство.

Овај систем је постао широко прихваћен за процену анатомске проширености солидних тумора, укључујући и карцином плућа. Првих деценија на њему су највише радиле две велике светске организације које се баве проблемима малигнух болести: међународна унија

за борбу против карцинома (*Union Internationale Contre le Cancer- UICC*) и Амерички удружени комитет за карцином (*American Joint Committee for Cancer-AJCC*). Прво издање приручника за одређивање стадијума карцинома (*Manual for Staging of Cancer*) публиковано је 1977. године. Друго издање из 1983. године донело је надоградњу постојећег приручника као и шеме за одређивање стадијума преосталих карцинома. У овом издању ставови АЈСС приближили су се ставовима UICC, али су још увек постојала размимоилажења. После неколико сопствених издања ове две организације од 1987. године наступају заједно. Резултат сарадње је треће издање приручника за одређивање стадијума карцинома које је публиковано 1987. године.

Одређивање стадијума карцинома по TNM систему је поступак који је био подложен променама. Периодично овај систем је трпео ревизије, јер су нова сазнања у овој области диктирала и наметала промене. (87, 88)

Актуелна, седма ревизија, TNM класификације карцинома плућа прихваћена је 2009. године, а са њеном применом се започело 1. јануара 2010. године. До тада је важила шеста ревизија, односно пета, пошто у шестој ревизији TNM система није било промена везаних за карцином плућа.

Седма ревизија донела је неколико измена, пре свега које се тичу величине тумора. До тада подела тумора на мање и веће од 3 cm замењена је новим граничним вредностима од 2, 3, 5 и 7 cm. Сходно томе појавиле су се категорије T1a, T1b, T2a и T2b као потпуно нове у оквиру T статуса, док је величина преко 7 cm узела учешће у класификацији T3 (раније T2). Такође тумор са одвојеним нодусима у истом режњу је T3 (раније T4) и тумор са нодусима у истом плућу али у другом режњу је T4 (раније M1). Величина тумора је одређена највећим дијаметром у било ком правцу по СТ-у грудног коша. Ограничено захватање зида грудног коша, дисталнијих делова артеријског и венског стабла и захватање медијастиналног масног ткива код технички ресектабилних тумора се класификује као T3. Захватање *n. recurrens*-а, горње шупље вене, трахеје, једњака и великих крвних судова (аорте, горње и доње шупље вене, интраперикардне делове стабла десне и леве плућне артерије и интраперикардне делове горње или доње десне или леве плућне вене) примарним тумором се класификује као T4 (Табела 6). (89)

Табела 6. Примарни тумор –Т статус

Tx	примарни тумор није утврђен, или је позитиван налаз малигних ћелија у спутуму или испирку бронха, без визуелизације радиолошким техникама и бронхоскопијом
T0	примарни тумор није евидентан
Tis	carcinoma in situ
T1	тумор 3 cm или мањи у највећем дијаметру, окружен плућним ткивом или висцералном плеуром, без бронхоскопски видљиве инвазије проксимално од лобарних бронхија, локализован ван главног бронха T1a- тумор 2 cm или мањи. Као T1a класификује се тумор површног ширења било које величине са инвазијом ограниченом на зид бронхија, који се проксимално шири и у главни бронх T1b- тумор већи од 2 cm, али не више од 3 cm у највећем дијаметру
T2	тумор већи од 3 cm, али мањи од 7 cm, или тумор који захвата главни бронх на удаљености од 2 cm или већој од карине трахеје, захвата висцералну плеуру, удружен је са ателектазом или опструктивним пнеумонитисом који се шири на хиларну регију, али не захвата цело плуће T2a-тумор већи од 3 cm, али мањи од 5 cm у највећој димензији T2b- тумор већи од 5 cm, али мањи од 7 cm у највећој димензији
T3	тумор већи од 7 cm или директно урастање (захватање): зида грудног коша (укључујући и тумор горњег сулкуса), дијафрагме, френичног нерва, медијастиналне плеуре, паријеталног перикарда; или тумор у главном бронху на мање од 2 cm дистално од карине трахеје без захватања карине; или удружен са ателектазом или опструктивним пнеумонитисом целих плућа или одвојени туморски нодус(и) у истом режњу као и примарни тумор
T4	тумор било које величине који захвата: медијастинум, срце, велике крвне судове, трахеју, рекурентни нерв, једњак, кичмене пршљенове и карину трахеје; одвојени нодуси у различитиом режњу истог плућа као примарни тумор

У оквиру N статуса није било значајнијих измена. Извршена је подела већ постојећих локализација по зонама. При оштећењу *n. recurrens*-а због компресије увећаних лимфних чворова класификују се као N2, што је важно за планирање терапије. Инфилтрација органа медијастинума услед прогресије лимфних чворова (перинодални раст) класификује се са N2 или N3. Евалуација N статуса врши се на основу налаза СТ-а грудног коша и цитолошког налаза. Критеријум за процену лимфног чвора да ли је метастатски захваћен или не је његова величина, лимфни чвор већи од 10 mm се сматра позитивним. После било које дијагностичке методе којом је добијена цитологија лимфног чвора уколико се нађу малигне ћелије сматра се да је лимфни чвор позитиван. Уколико нису нађене малигне ћелије, а присутни су елементи лимфног чвора (лимфоцити), налаз је негативан, а уколико нема елемената лимфног чвора, сматра се да није ни пунктиран и не узима у разматрање (Табела 7). (90, 91)

Табела 7. Регионални лимфни чворови -N статус

Nx	регионални лимфни чворови нису одређивани
N0	нема метастаза у регионалним лимфним чворовима
N1	метастазе у ипсилатералним перибронхијалним и/или ипсилатералним хиларним лимфним чворовима и интрапулмонални лимфни чворови укључујући директно захватање растом
N2	метастазе у ипсилатералним медијастиналним и/или субкаринеалним лимфним чворовима
N3	метастазе у контралатералним медијастиналним, контралатералним хиларним, ипсилатералним или контралатералним скаленским или супраклавикуларним лимфним чворовима

У оквиру M статуса направљено је неколико измена, односно у класификацији одвојених туморских нодуса, малигног плеуралног излива, као и на поделу метастаза, на метастазе у грудном кошу и удаљене метастазе ван грудног коша. Плеурална дисеминација, малигни плеурални изливи и плеурални нодуси као и перикардни изливи класификује се као M1a болест, раније T4, такође и туморски нодус/и у контралатералном плућном режњу класификују се као M1a. Удаљене метастазе, ван грудног коша класификују се као M1b (Табела 8).

Табела 8. Удаљене метастазе – М статус

M0	нема удаљених метастаза
M1	удаљене метастазе M1a- одвојени туморски нодус/и у контралатералном делу плућа, тумор са плеуралним нодусима, малигни плеурални и перикардни излив* M1b- удаљене, ванплућне метастазе

\*Највећи број плеуралних (перикардних) излива код карцинома плућа је последица метастатске болести. Међутим, код неких излива понављана микроскопска испитивања су негативна а излив није хеморагичан и није ексудат. У оваквим околностима и уз клиничку одлуку да излив није узрокован тумором, болесници са изливом се класификују као M0.

У складу са овим изменама и груписање у стадијуме болести претрпело је измене, узимајући у обзир преживљавање болесника по тако измењеним групама. С обзиром на наведене разлике које су се појавиле како у оквиру појединих статуса (Т, N и M) тако и у оквиру појединих стадијума предложено је неколико модификација.

Највећа промена је у оквиру стадијума IIIa, који се сматра операбилним. У њему су сада и тумори T4 категорије, то се пре свега односи на оне случајеве када се ради о одвојеним туморским чворовима у другом режњу истог плућа стадијума T4N0, када је пулмектомија избор лечења, онда оваква рекласификација није неочекивана. Стадијум T2bN0M0 из IB прелази у IIa стадијум, T2aN1M0 из IIb прелази у IIa стадијум, T4N0M0 из IIIb прелази у IIIa стадијум и T4N1M0 из IIIb стадијума прелази у IIIa.

Стадијум 0 – карцином “*in situ*” који може бити дефинисан као лезија са хистолошким одликама малигнитета без инвазије.

Стадијум I обухвата болеснике са најбољом прогнозом.

IA стадијум чине тумори величине до 3 cm који се нису проширили у лимфне чворове или неке друге делове тела и IB стадијум који обухвата туморе величине од 3 до 5 cm без ширења у лимфне чворове или неки други део тела.

Стадијум II - болест је локализована у ипсилатералном плућу. Захваћени су директно или метастатски перибронхијални, лобарни и/или хиларни лимфни чворови са ипсилатералне стране. IIa стадијум обухвата туморе величине до 5 cm и туморе величине од 5 cm до 7 cm са захватањем регионалних лимфних чворова. IIb стадијум обухвата тумор величине

између 5 и 7 cm са захватањем регионалних лимфних чворова или тумор већи од 7 cm без захватања било ког лимфног чвора. Такође IIВ стадијум обухвата туморе који захватају једну или више анатомских структура: зид грудног коша, дијафрагму, *n. phrenicus*, медијасиналну плеуру, паријетални перикард, без захватања било ког лимфног чвора или туморе у главном бронхи на мање од 2 cm од бифуркације или туморе удружене са ателектазом дела плућа или туморе било које величине са сателитским чворовима у истом режњу.

Стадијум III подељен је у IIIА и IIIВ, који имају различите прогностичке факторе и терапијске могућности. IIIА стадијум обухвата туморе величине до 7 cm са захватањем лимфних чворова медијастинума или туморе веће од 7 cm који захватају лимфне чворове медијастинума и /или са захватањем регионалних лимфних чворова. Такође овом подстадијуму припадају тумори било које величине са сателитским чворовима у истом режњу и захватањем регионалних и/или медијастиналних лимфних чворова или тумори са туморским чвором у другом режњу истог плућа без ширења у лимфне чворове или са захватањем регионалних лимфних чворова.

IIIА подстадијум обухвата и туморе који захватају једну или више анатомских структура: зид грудног коша, дијафрагму, *n. phrenicus*, медијастиналну плеуру, паријетални перикард са захватањем регионалних и/или медијастиналних лимфних чворова или туморе било које величине који урастају у једну или више анатомских структура: срце, трахеју, једњак, *n. recurrens*, кичмени стуб, велике крвне судове без ширења у лимфне чворове или са захватањем регионалних лимфних чворова.

IIIВ подстадијум обухвата туморе који су проширени у лимфне чворове контралатералног плућа, супраклавикуларне или у вратне као и туморе било које величине који урастају у једну или више анатомских структура: срце, једњак, трахеју, *n. recurrens*, кичмени стуб, велике крвне судове са захватањем медијастиналних лимфних чворова.

Стадијум IV чине тумори са удаљеним метастазама, односно тумори који су се проширили у друге органе као и тумори са одвојеним туморским нодусом у контралатералном плућу. Овде припадају и тумори са одвојеним туморским нодусима на плеури или малигним плеуралним изливом (Табела 9). (92)

Табела 9. Седма ревизија TNM класификације карцинома плућа.  
Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. IASLC. Denver,  
Colorado, USA, 2009.

Окултни карцином	Tx	N0	M0
Стадијум 0	Tis	N0	M0
Стадијум Ia	T1a,b	N0	M0
Стадијум Ib	T2a	N0	M0
Стадијум IIa	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Стадијум IIb	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадијум IIIa	T1a,b	N2	M0
	T2a,b	N1,N2	M0
	T3	N0,N1	M0
	T4		
Стадијум IIIb	T4	N2	M0
	Било који Т	N3	M0
Стадијум IV	Било који Т	Било који N	M1

Поред NSCLC овом ревизијом је препоручено да се и SCLC такође класификује и овим системом, уз досадашњу поделу на ограничену и проширену болест. Ограничена болест (*Limited Disease-LD*) одговара стадијумима I-IIIa у TNM систему док проширена болест (*Extensive Disease-ED*) одговара стадијумима IIIb и IV. (93)

У припреми је и осма ревизија TNM класификације која за карцином плућа доноси доста измена у Т и М статусу и неколико измена у N статусу. Почеће да се примењује од 1. јануара 2017. године.

### 1.1.8. ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПЛУЋА

Терапијске опције у лечењу карцинома плућа су: хируршка терапија, хемиотерапија, радиотерапија, биолошка терапија и палијативна терапија. Терапија карцинома плућа је комплексна и најчешће истовремено обухвата више модалитета лечења.

Нажалост, код великог броја пацијената дијагноза се поставља када је болест узнапредовала, шансе за излечење мале а терапијски приступ комплекснији.

Петогодишње преживљавање пацијената оболелих од карцинома плућа по стадијумима краће је у поређењу са карциномима других локализација (Табела 10). (4)

Табела 10. Петогодишње преживљавање код карцинома плућа (%)

Стадијум	NSCLC	SCLC
Ia	50	38
Ib	47	21
IIa	36	38
IIb	26	18
IIIa	19	13
IIIb	7	9
IV	2	1

Како терапија веома често не доводи до излечења, циљ терапије је продужење живота уз палијацију симптома, односно ослобађање од тегоба и побољшање квалитета живота. Терапијски приступ зависи од врсте тумора, стадијума болести, општег стања болесника и болесникове мотивације да прихвати одређени вид лечења.

Прва терапијска опција код NSCLC која се узима у разматрање је хируршко лечење. Требало би разликовати термине "операбилан" и "ресектабилан". Тумор може бити ресектабилан, односно погодан за хируршку ресекцију, али болесник може и не мора бити операбилан у зависности од стања болесника, а пре свега кардиореспираторне резерве и других коморбидитета. Детаљно преоперативно испитивање општег здравственог стања пацијента, посебно респираторне резерве, важно је за процену ефеката хирушке



интервенције. Хируршко-патолошка сарадња током оперативног захвата и преглед “*ex-tempore*” оперативног материјала треба да потврди „негативне“ ресекционе маргине. На овај начин се постиже да ресекционе маргине не представљају места са високим ризиком за рецидив болести. Дисекција лимфних чворова медијастинума од велике је важности.

Радикална хируршка ресекција тумора значи постизање негативних маргина и дисекцију лимфних чворова медијастинума, без екстракапсуларног нодалног ширења тумора. Ресекција се дефинише као непотпуна ако су маргине „позитивне“, када постоји екстракапсуларно нодално ширење, неодстрањени позитивни лимфни чворови или се потврди малигни плеурални или перикардни излив.

Потпуна ресекција обележава се као R0 и означава одсуство туморског ткива на ресекционим површинама, микроскопски присутно туморско ткиво као “позитивна“ ресекциона површина обележава се као R1, а макроскопски заостали туморски раст као R2. (94, 95)

Хируршко лечење је метода избора за болеснике у 0, I и II стадијуму NSCLC ако је пацијент операбилан.

Стадијум 0 су карциноми „*in situ*“, који су по дефиницији неинвазивни и не метастазирају. Терапија избора је хируршка, међутим, постоји висока инциденца секундарних примарних тумора од којих су многи нересектабилни. Као алтернатива хируршког третмана, препоручују се ендоскопске методе као што су аргон плазма коагулација, електрокаутеризација, ласер ресекција, брахитерапија и фотодинамска терапија.

За болеснике у I стадијуму NSCLC терапија избора такође је хируршка. Петогодишње преживљавање болесника у I стадијуму болести је око 50%, а код болесника у првом стадијуму са T1 тумором достиже 70%. Непосредни постоперативни морталитет расте са годинама живота болесника и износи 3-5% ако је урађена лобектомија. Код пацијената са лимитираном плућном функцијом долазе у обзир поштедне ресекције- сегментектомија или „атипична“ ресекција. Нерандомизована студија која је обухватила компаративно испитивање сегментектомије и лобектомије показала је мање локалних рецидива након лобектомије без значајнијих разлика у погледу преживљавања. (96)

У лечењу болесника са NSCLC у II стадијуму примењује се оперативно лечење. Након хируршке ресекције петогодишње преживљавање је око 35%. Непосредни постоперативни

морталитет је 5-8% након пулмектомије и 3-5% након лобектомије. Адјувантна радиотерапија лежишта тумора користи се за локалну контролу болести.

Недоумице везане за терапију NSCLC највише се односе на лечење IIIA стадијума болести. У лечењу се користи више модалитета: хемиотерапија (ХТ), радиотерапија (РТ) и хирургија. Одлука о модалитету лечења најчешће зависи од тачно одређеног стадијума болести, општег стања пацијента (*performance status-PS*), плућне функције и коморбидитета. Већина стручних расправа односи се не само на модалитет лечења, него и на њихов редослед. Најважнији фактор који утиче на лечење болесника у IIIA стадијуму болести је захваћеност медијастиналних лимфних чворова (N2).

Болесници са N2 чворовима налазе се између болесника са ресектабилном и нересектабилном болешћу и чине групу која захтева најкомплекснији терапијски приступ. Статус N2 чворова значајан је са аспекта захваћености малигним процесом и то не само зависно од локализације, већ и од броја и времена њихове патохистолошке дијагностике (преоперативно, интраоперативно или постоперативно). Стадијум IIIA чине и болесници са T4 тумором без захватања лимфних чворова (N0). Болесници са T4 тумором сматрају се примарно нересектабилним. Ретко, код појединачних болесника са T4 тумором, може се применити хируршко лечење. Тумори класификовани као T3N1 су примарно ресектабилни, за разлику од тумора класификованих као T4N1 који су у ретким, појединачним случајевима ресектабилни. Код одлуке о лечењу болесника са T3N1 тумором, преживљавање оперисаних зависи од карактеристика T3 тумора, тј. да ли се ради о локализованој инвазији зида грудног коша (повољнија варијанта), или је категорија T3 одређена на основу захваћености медијастинума или проксималног ширења тумора до нивоа < 2 cm од карине трахеје. Хирушким лечењем болесника у IIIB стадијуму NSCLC не постижу се значајнији ефекти ако се не примене ХТ, РТ или њихова комбинација. (97)

Процењује се да око 40% болесника са NSCLC у моменту постављања дијагнозе има метастатску болест, односно IV стадијум болести. Ови болесници немају корист од терапије која је усмерена на локалну контролу болести - хирургију и радиотерапију осим у палијативне сврхе. У појединачним случајевима може се разматрати оперативни захват код солитарних метастаза у централном нервном систему и надбубрежним жлездама. (98)

У првој половини 20. века употребљен је први цитотоксични лек у лечењу малигног обољења плућа- *nitrogen mustard*. (99)

Од тог времена до данас пронађени су бројни лекови са цитотоксичним дејством различите ефикасности. Истраживања су потврдила и доказала предност примене хемиотерапије у односу на најбољу могућу негу (*best supportive care* - BSC). Једно од тих истраживања је била велика британско-француска мета-анализа 52 рандомизоване студије, из 1995. године, којом су анализирани подаци за 9.387 болесника. Примена хемиотерапије у односу на BSC је довела до продужења медијане преживљавања за 6–8 месеци и једногодишњег преживљавања дужег за 20%–30%. (100)

Лекови који делују на туморске ћелије, делују и на нормалне ћелије домаћина, и за сада није пронађен лек који би био строго селективан и деловао само на туморске ћелије. Након бројних клиничких испитивања произишао је став да лекови на бази платине, самостално или у комбинацији са другим лековима или другим методама лечења, могу утицати на дуже преживљавање болесника са карциномом плућа. У бројним студијама потврђена је супериорност комбинације лекова, односно ХТ са два и више лекова у односу на монотерапију у лечењу карцинома плућа. Код NSCLC ХТ се примењује као адјувантна (додатна) терапија за ресектабилне болеснике у стадијуму II и IIIA, самостално или у комбинацији са РТ код болесника са нересектабилним тумором (IIIB и IV стадијуму), иноперабилних болесника I-IIIA стадијума и као индукциона (неoadјувантна терапија) пре хируршког захвата код примарно нересектабилних болесника у стадијуму IIIA. (101)

Упркос напретку у примени ХТ прве линије, 50-60% оболелих од NSCLC у стадијуму IIIB и IV након комплетирања терапије прве линије развије прогресију болести. Прогресија болести се јавља просечно 4-6 месеци након комплетирања прве линије ХТ. (102)

Примена одређеног режима хемиотерапије зависи од великог броја фактора, од којих су најзначајнији тип карцинома плућа, стадијум болести и PS.

И поред бројних испитивања у циљу налажења оптималног броја хемиотерапијских циклуса, оптималне комбинације цитостатика данас је прихваћено да се ХТ, у зависности од протокола примењује 4 до 6 циклуса у адекватним временским размацима. Код NSCLC најефикаснији у терапији прве линије показали су се хемиотерапијски дублети базирани на платинским дериватима (*cisplatin* или *carboplatin*) а који као други лек укључују *gemcitabin*,

*vinorelbina*, *pemetrexed*, *docetaxel*, *paclitaxel* и *etoposid*. Ни један платински дублет није показао супериорност у бројним студијама и мета анализама. (103, 104, 105)

Ако се током спровођења или након спровођења прве линије ХТ потврди прогресија болести, а PS болесника је и даље задовољавајући прелази се на примену друге а потом и треће линије ХТ. (106)

У лечењу SCLC у случају ограничене болести користи се комбинација ХТ (најчешће платински дублет) са РТ грудног коша, уз профилактичку РТ ендокранијума. Најчешће се користи комбинација *cisplatin* или *carboplatin* и *etoposid*. Хемиотерапијски агенси заступљени у другој линији, или у лечењу проширене болести су *topotecan*, *irinotecan*, *vinblastin*, *vincristin*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *gemcitabin* и други. (107)

Петогодишње преживљавање оперисаних у III стадијуму NSCLC без адјувантне терапије је лоше (15% IIIA, <5% IIIB). Из тих разлога деведесетих година 20. века почело се са применом неoadјувантне, тј. ХТ и/или РТ пре операције. Примарни циљ терапије је побољшање преживљавања путем превођења болести у нижи стадијум („downstage“) и то утицајем на примарни тумор, медијастиналне лимфне чворове и микрометастазе. Охрабрење за примену неoadјувантне терапије потиче из резултата студија, где су добијени позитивни резултати у преживљавању болесника у раним стадијумима болести, укључујући IIIA стадијум, а који су пре хируршког захвата примили ХТ. Ипак новије студије, као и мета анализе, показале су малу корист од неoadјувантне ХТ, без статистички значајног дужег преживљавања. За сада, неoadјувантна ХТ се не препоручује код болесника са ресектабилном болешћу од I до IIIA (N1) стадијума. Процењено је да се код 40-60% болесника применом неoadјувантне терапије болест преводи у нижи стадијум. Истовремена примена ХТ и РТ у неoadјувантном третману побољшава превођење болесника у нижи стадијум болести, али и повећава морбидитет и морталитет. У групи болесника који су иницијално процењени као иноперабилни, након неoadјувантне терапије хируршко лечење је било могуће код око 50% болесника. (108)

Након значајног броја студија изостао је децидан одговор на питање да ли је код болесника са локално узнапредовалим туморима категорије T3N2, у погледу локалне контроле и преживљавања боље применити неoadјувантну ХТ а затим операцију, или само ХТ и/или РТ. У покушају одговора на ово питање рађене су две велике, рандомизоване студије (Intergroup 0139 и III фаза EORTC 08941). На основу резултата као препорука за лечење

болесника са преоперативно потврђеним N2 захватањем, хируршко лечење долази у обзир код болесника код којих се торакотомијом утврде неочекиване N2 лезије, али само ако је могућа комплетна ресекција. Лечење се мора допунити адјувантном ХТ, а ако је могуће и РТ и код болесника код којих је неoadјувантна терапија довела до јасног одговора на нивоу медијастинума и то само ако је могућа комплетна ресекција, по могућности лобектомија. (109, 110)

У оквиру лечења болесника са иноперабилним NSCLC комбинују се ХТ и РТ у циљу побољшања резултата до којих доводи примена појединачних модалитета. Њихова примена се спроводи на неколико начина, као секвенционална и конкомитантна и може се применити као неoadјувантна-индукциона и адјувантна терапија. Секвенционална примена означава да се примењује један модалитет за другим, а конкомитантна терапија означава примену хемиотерапије и радиотерапије истовремено. Процент преживљавања код неoadјувантне хемиорадиотерапије сличан је као и код неoadјувантне ХТ, под условом да се РТ даје постоперативно, ако није дата преоперативно. Неoadјувантна хемиорадиотерапија је повезана са већом стопом потпуног одговора и негативним медијастиналним лимфним чворовима. Међутим, то се постиже по цену веће стопе акутне токсичности и повећања трошкова лечења. (111)

Подаци из великих мултиинституционалних студија показују да пулмектомија након неoadјувантне хемиорадиотерапије има неприхватљиво велику стопу оболевања и смртности. Према највећем броју објављених резултата петогодишње преживљавање оперисаних у III стадијуму, без адјувантне терапије, не прелази 15%. Сходно тим резултатима адјувантна терапија је постала незаобилазни део мултимодалног приступа лечењу III стадијума NSCLC. Овај вид лечења заснива се на чињеници да су удаљене метастазе најчешћи релапс болести у III стадијуму. Као и код хируршки леченог II стадијума, дублети базирани на платини адјувантне ХТ, најчешће се примењују код оперисаних болесника у III стадијуму NSCLC. (107, 112)

Неке студије указују да је одговор на индукциону ХТ неопходан да би се могла очекивати корист даље примене хемиорадиотерапије. (113)

Иако се сматра се да је РТ стандардни третман иноперабилних болесника она има потенцијалну улогу у свим стадијумима карцинома плућа, било као куративна или као палијативна терапија. Резултати РТ, када се примени без других модалитета, нису

задовољавајући. Средње преживљавање тих болесника је 8-10 месеци, двогодишње преживљавање је око 10-20% а петогодишње преживљавање само 3-8%. Због оваквих резултата РТ би требало примењивати као део мултимодалне терапије код пацијената који могу имати користи од дефинитивне локалне терапије, посебно онима код којих постоје апсолутне или релативне контраиндикације за хируршко лечење. У циљу повећања локалне контроле тумора и смањења токсичности лечења, критичне компоненте РТ укључују одговарајућу симулацију, тачну дефиницију зрачног поља, планирање конформалне РТ и обезбеђење тачног спровођења планираног третмана. Употреба напредних технологија је потребна када је неопходно применити одговарајуће дозе на тумор уз истовремену максималну поштеду здравог ткива. Такве технологије обухватају 4D-СТ симулацију, IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), VMAT (*volumetric modulated arc therapy*), SABR (*Stereotactic Ablative Radiotherapy*), стратегије управљања покретима и протонску терапију. Дневна IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*) се препоручује да би се осигурала тачна испорука када се користи високо конформална терапија или комплексне технике контроле покрета. Код иноперабилних болесника у I стадијуму обољења и довољном респираторном резервом у обзир долази РТ у циљу излечења. У студији која је обухватала болеснике старије од 70 година, који су имали ресектабилне лезије мање од 4 cm, али су били иноперабилни из медицинских разлога или нису прихватили хируршко лечење, забележено је петогодишње преживљавање слично преживљавању испитаника сличне старости код којих је учињена хируршка ресекција. (114)

Иноперабилни болесници у II стадијуму болести и задовољавајућом респираторном резервом могу бити лечени куративном РТ. РТ се препоручује за локалну палијацију и превенцију симптома (бол, крварење, опструкција трахеје и великих бронхија) пореклом од примарног или метастаског тумора. Локална РТ ради изолације или ограничења подручја појединачне метастазе (укључује али није ограничена само на мозак, плућа и надбубрежне жлезде) постиже продужење преживљавања добро одабраних пацијената са добрим PS, који су примили радикалну терапију за болест у грудном кошу. РТ појединачних метастаза је адекватна опција код случајева где може бити безбедно примењена. (115)

Циљана (*target*) терапија је релативно нови приступ у лечењу NSCLC. Неколико лекова у развијенијим земљама чини основу оваквог лечења, ту се убрајају *erlotinib*, *gefitinib*, *afatinib*, *bevacizumab*, *crizotinib* и *cetuximab*. Још увек се покушава пронаћи најбољи начин

комбиновања са хемиотерапијским агенсима. Помак у лечењу узнапредовалог NSCLC чини управо персонализована молекуларна терапија. Она подразумева генетску типизацију карцинома плућа и потом одабир најбољег лека за сваког појединачног болесника. Назив циљана терапија је односи се на примену агенаса који блокирају молекуларне системе изван једра ћелије, понекад чак и изван малигне ћелије, а имају за циљ инхибицију малигне пролиферације. Два система или пута су од највећег значаја у терапији NSCLC а то су пут рецептора епидермалног фактора раста (*epidermal growth factor receptor* - EGFR) у туморским ћелијама и пут рецептора васкуларног ендотелног фактора раста (*vascular endothelial growth factor receptor* - VEGFR).

Раст малигнућ ћелија условљен је, између осталог и неконтролисаном продукцијом и аутокриним секрецијом специфичних молекула нпр. епидермалног фактора раста (EGF) и појачаном експресијом одговарајућих рецептора на мембрани малигнућ ћелија (нпр. EGFR-а). Молекуларни путеви активације ових система могу се инхибирати на неколико начина:

1. На екстрацелуларним доменима EGFR путем моноклоналних антитела (*cetuximab*) или VEGFR (*bevacizumab*), чији је циљ везивање EGF-а или VEGF-а пре везивања за рецепторе
2. Инхибиција на интрацелуларном домену тирозин-киназе помоћу инхибитора тирозин-киназе (TKI) од којих су најпознатији *erlotinib*, *gefitinib* и *afatinib*
3. Инхибиција помоћу мултикиназа инхибитора на интрацелуларном домену рецептора помоћу *sunitiniba*, *sorafeniba*, *axitiniba* и др (116)

Лекови који инхибирају тирозин киназу рецептора епидермалног фактора раста (*Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors* - EGFR-TKI), су показали значајнију ефикасност у третману узнапредовалог NSCLC, посебно аденокарцинома. Специфичне мутације на EGFR К домену су идентификоване 2004. године. Најчешће EGFR мутације су микроделеција на егзону 19 са последичним губитком око 5 аминокиселина на EGFR протеину и L858R мутација на егзону 21, где долази до замене цитозина гуанином и последичне замене леуцина аргинином. Заједно, ова два типа мутација чине 85 до 90% познатих EGFR мутација код NSCLC, које уједно позитивно одговарају на терапију са EGFR-TKI. С друге стране, неке мутације, нарочито на егзону 20, повезане су са резистенцијом на EGFR-TKI. (117)

Велики број студија показао је значајно продужавање периода без прогресије али и преживљавања у одређеним популацијама болесника. *National Comprehensive Cancer*

*Network* (NCCN) водич за третман NSCLC препоручује рутинско тестирање EGFR мутација код пацијената са дијагностикованим несквамозним NSCLC. Клиничка студија фазе III под називом *IRESSA Pan-Asia* поредила је примену *gefitiniba* у односу на примену *carboplatin/paclitaxela* у првој линији лечења пацијената са узнатредовалим аденокарциномом. Ова студија је потврдила предиктивну вредност EGFR мутације. Код пацијената са EGFR позитивном мутацијом (егзон 19 и 21) који су примали *gefitinib* забележено је дуже време до прогресије болести. Пацијенти са EGFR позитивном мутацијом такође су имали већи степен терапијског одговора са *gefitinibom* у поређењу са групом пацијената лечених *carboplatin/paclitaxelom*. (118)

Од инхибитора васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF) највише је испитиван *bevacizumab*, моноклонално антители, а од студија које су имале највећи утицај за његово увођење у терапију узнатредовалог NSCLC убраја се велика рандомизована фазе III коју је спровела ECOG група (ECOG 4599). У овој студији су рандомизовани болесници са узнатредовалим NSCLC, несквамозног типа, који су подељени у групу која је примала *carboplatin/paclitaxel* и у групу која је поред наведена два хемиотерапијска агенса примала и *bevacizumab*. Утврђено је да су болесници који су лечени са *carboplatinom*, *paclitaxelom* и *bevacizumabom* имали значајно вишу стопу одговора на терапију, дужи период до прогресије болести као и дуже преживљавање. (119)

Постоје и други циљани агенси који се са мањом или већом успешношћу користе у лечењу карцинома плућа самостално или у комбинацијама са другим циљаним или цитотоксичним лековима. Бројне студије су потврдиле њихову ефикасност и мању токсичност у односу на остале модалитете лечења. Сматра се да ће у будућности терапија карцинома бити доминантно индивидуализована. (120)

Осим наведених специфичних онколошких модалитета лечења карцинома плућа као неодвојив део лечења ових болесника примењује се супортивна и симптоматска терапија. То је вид терапије у онкологији који не делује на саму малигну болест већ је усмерен на ублажавање (палијацију) симптома и укључује: терапију бола, лечење придружених инфекција, анемије, кахексије, нежељених ефеката друге терапије и сл. Примарни циљ је побољшање квалитета живота болесника.

Терапија бола је један од најважнијих елемената палијативног збрињавања онколошких болесника. Бол није саставни део живота онколошких пацијената али уколико је присутан



треба га лечити. Приступ сваком пацијенту треба да буде индивидуалан, уз пажљиву процену ризика и користи од примењеног третмана. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), 15 милиона људи болује од малигнух болести, а 2/3 пацијената током своје болести имају болове што значи да 10 милиона људи у свету у овом часу пати од хроничног канцерског бола. (121)

Бол је субјективни осећај и не постоји валидан објективни метод за мерење његовог интензитета. Једнодимензиони начини за мерење интензитета бола су различите скале које могу бити нумеричке и визуелне: Вербална скала - ВС (*Categorical Verbal Rating Scale*), Нумеричка скала - НС (*Categorical Numerical Rating Scale*). Визуелно аналогна скала - ВАС (*Visual Analogue Scale*) и друге које су ређе у употреби.

Најчешће употребљавана је нумеричка скала (НС) која се често зове и визуелна нумеричка скала (ВНС), јер је скала објашњена или приказана на папиру, тако да одговара неком броју (0-5 или 0-10). Она је једноставна за примену у процени интензитета бола. Користити се код првог прегледа и код контролних прегледа болесника ради праћења делотворности терапије. На скали су означена два екстрема у опису интензитета бола, на пример од „бола нема уопште“, до „најгори могући бол“. (122)

У лечењу бола најшире је прихваћен принцип “аналгетичких степеница” Овакав приступ терапији бола обезбеђује могућност да се постепено уводе лекови и контролише успех и напредовање терапије. При томе ниво степеница један, благ бол (НС=1-4), препоручује примену неопиоидних аналгетика и додатну терапију. Ниво два, умерен и благ бол (НС=5-6), препоручује примену опиоида уз примену неопиоида и адјувантну терапију. На крају највиши ниво, ниво три, (НС=7-10), препоручује јаке опиоиде за умерен и јак бол уз лечење неопиоидима и додатну терапију. (Слика 1)



Слика 1. Принцип аналгетичких степеница у лечењу бола

За успешно лечење хроничног канцерског бола најбоље је следити принципе СЗО који представљају стандард за све друге приступе:

1. Лек давати на уста
2. Лек давати на сат
3. Лек давати по аналгетичким степеницама
4. Лечење прилагодити појединцу
5. У току лечења пажњу усмерити на детаље

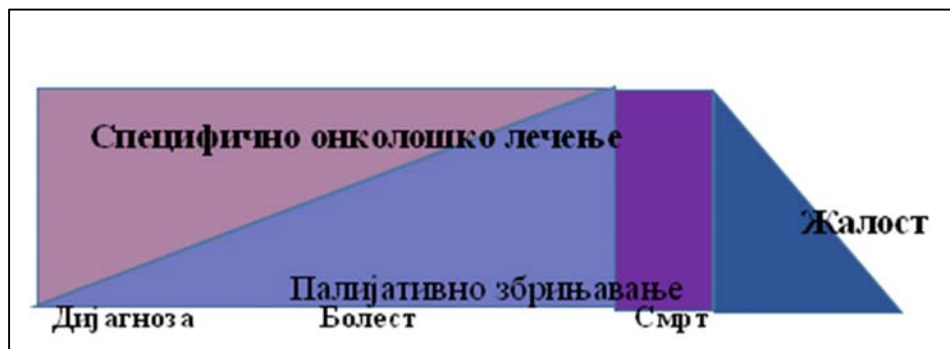
Ових пет тачака укључује и концепт према којем је аналгетска медикаментозна терапија кључна у лечењу бола већине пацијената. (123)

Морфин је као јак опирид у почетку примене означен као лек избора. У данашње време расте употреба оксикодона, хидроморфона, фентанила и метадона. У клиничким фармаколошким студијама морфин је и даље остао златни стандард.

Главни циљ лечења болесника са узнатредовалом малигном болешћу је постизање бољег квалитета живота. (124)

Најновија сазнања указују да је од превасходног значаја за дуже преживљавање и достизање најбољег могућег квалитета живота да палијативно лечење и збрињавање започне у тренутку дијагнозе малигне болести. (Слика 2) (125)

Значајан помак у схватању палијативног збрињавања означило је објављивање резултата студије *Temel*-а и сарадника. Истраживање је укључио је 151 пацијента са метастатским NSCLC који су били сврстани или у групу лечених стандардним онколошким збрињавањем или у групу у којој је уз стандардно онколошко лечење паралелно примењивано и рано палијативно збрињавање. Установљено је да је група у којој је примењено рано палијативно збрињавање, након 12 недеља имала и статистички и клинички значајно побољшање квалитета живота. (126)



Слика 2. Место палијативног збрињавања у лечењу малигнух болести (СЗО 2002)

### 1.1.9 НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ЛЕЧЕЊА

Примену специфичног онколошког лечења често прате нежељена дејства. Цитостатици не делују селективно само на малигни процес, већ „уништавају“ и већи или мањи део нормалних ћелија што може резултира појавом бројних нежељених ефеката. Врста и тежина нежељених ефеката зависи од врсте и комбинације цитостатика, дозе као и индивидуалних карактеристика болесника. Због тога се морају добро познавати њихова токсична или нежељена дејства и поштовати препоручене дозе како би нежељене манифестације и последице биле минималне.

Нежељени ефекти могу бити општи (заједнички за већину цитостатика) и селективни (специфични за поједине цитостатике). Општи представљају оштећења ткива са високопролиферативном активношћу, као што су хематопоеетско и лимфопоетско ткиво,

епително ткиво (гастроинтестинални тракт) и герминативне ћелије. Селективни су: кардиотоксичност (антрациклини, таксани-*paclitaxel, docetaxel*), хепатотоксичност (антиметаболити), бубрежна токсичност (*cisplatin*), пулмонарна токсичност (*busulfan, bleomycin*), неуротоксичност (*vincristin*) и др. Нежељене ефекте можемо поделити и према времену настанка на акутне, које настају за време примене ХТ и неколико следећих дана и хроничне, које могу бити дуготрајне. Основни циљ ХТ је постизање антитуморског ефекта уз прихватљиву токсичност јер потенцијална корист мора бити већа од нежељених ефеката. (127)

*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) је систем критеријума који је у онкологији широм света прихваћен као стандард за одређивање степена нежељених ефеката ХТ. Према њему сваки нежељени догађај се класификује у један од 5 градуса:

1. Благог интензитета захтева само клиничку или дијагностичку опсервацију
2. Средњег интензитета, са минималним симптомима, захтева терапијску интервенцију
3. Тешког степена, са израженим симптомима, захтева хоспитализацију
4. Животно-угрожавајући, који захтевају ургентну интервенцију
5. Смрт због нежељеног догађаја (128)

Најчешћи токсични ефекти ТКИ, као и антитела против EGFR су раш по кожи и дијареја, док је примена инхибитора VEGFR (*bevacizumab*) повезана са повећаним ризиком од крварења, хипертензије и протеинурије.

Компликације РТ могу бити ране и касне. Ране компликације се јављају у току зрачног третмана или непосредно после, а касне након шест месеци или више година од завршетка РТ. Настају као последица дејства јонизујућег зрачења на здраве органе у зрачном волумену и могу се градирати према интензитету и последицама. Према скали Групе за онколошку терапију зрачењем (*Radiation Therapy Oncology Group-RTOG*) и скали Европског удружења за истраживање и лечење карцинома (*European Organization for Research and Treatment of Cancer -EORTC*) деле се у 4 градуса:

- I - Реверзибилни симптоми који не нарушавају квалитет живота болесника
- II- Перзистентни или рецидивирајући симптоми који захтевају конзервативни третман
- III- Симптоми који онемогућавају нормално свакодневно функционисање болесника

IV- Најтеже компликације са иреверзибилним функционалним оштећењима која могу бити и летална (129)

#### 1.1.10. ПРОЦЕНА ОДГОВОРА НА ЛЕЧЕЊЕ

За одређивање одговора на специфичну онколошку терапију препоручује се кориштење препорука RECIST 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) система. Према овом систему постоје циљне (*target*) лезије – солитарне лезије мерљиве СТ-ом или адекватном методом (MRI, PET/CT, евентуално радиографија и ултразвук). Мери се збир најдужих дијаметара до 2 лезије по органу односно до 5 лезија укупно. Не-циљне (*non-target*) лезије-остале немерљиве лезије као што су коштане, лептоменингеалне, *ascites*, плеурални излив, перикардни излив, инфламаторна болест дојке, *lymphangitis carcinomatosa*, цистичне лезије.

Код NSCLC уобичајено је да се након свака два циклуса процењује одговор карцинома на ХТ на основу RECIST 1.1 критеријума, као комплетан одговор (*Complete Response CR*) парцијални одговор (*Partial Response PR*), стабилна болест (*Stable Disease SD*), и прогресија болести (*Progressive Disease PD*) (Табеле 11 и 12). (130)

Табела 11. Евалуација циљних лезија

Одговор	Дефиниција
Комплетан одговор (CR)	Нестанак свих екстранодалних циљних лезија. Сви патолошки измењени лимфни чворови мањи од 10 mm у краћем дијаметру
Парцијални одговор (PR)	Смањење за најмање 30% збира најдужих дијаметара (SLD) циљних лезија у односу на почетне вредности
Прогресија болести (PD)	Повећање SLD за најмање 20% од најмање измерене вредности, укључујући и почетну. Повећање SLD најмање 5 mm. Појава једне или више нових лезија независно о осталим мерама
Стабилна болест (SD)	Недовољно критеријума за PR и PD

Табела 12. Евалуација не-циљних лезија

Одговор	Дефиниција
Комплетан одговор (CR)	Нестанак свих нециљних лезија, лимфни чворови мањи од 10 mm у краћем дијаметру, нормализација нивоа туморских маркера
Парцијални одговор (PR)	Перзистирање 1 или више нециљних лезија и/или одржавање туморских маркера изнад нормалне вредности
Прогресија болести (PD)	Појава 1 или више нових лезија и/или очигледна прогресија постојећих нециљних лезија
Стабилна болест (SD)	Недовољно критеријума за PR и PD

## 1.2. КВАЛИТЕТ ЖИВОТА БОЛЕСНИКА

Термин квалитет живота (*Quality of Life-QoL*) појавио се средином 20. века у домену социологије и психологије. У медицини појављује се 1975. године када је уведен у *Index Medicus* у одељку филозофије, а 1977. године се појављује као посебна кључна реч. Од тада до данас расте интерес за проучавање квалитета живота у медицини, нарочито у хроничним болестима. То је довело до каснијег увођења термина “здравствено условљен квалитет живота” (*Health-related quality of life*). Овим појмом је дефинисано нешто што је одувек постојало у медицини, а то је субјективан однос болесника према сопственој болести, њеном лечењу и животу уопште. (131)

Велики напори су уложени да се дође до јединствене дефиниције QoL. Данас је најшире прихваћена дефиниција СЗО која QoL дефинише се као “перцепција властите животне позиције од стране појединца, у контексту културе и вредносног система у коме живи, а у вези је са његовим циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима.” (132)

И поред непостојања консензуса када је у питању дефиниција, постоји сагласност по питању његове две основне одлике:

- 1) Реч је о мултидимензионалном концепту који обједињује: физички добро осећање, психолошке/емоционалне аспекте, задовољавајуће функционисање у социјалним оквирима (професионалне активности, породични живот, итд.)
- 2) У питању је суштински субјективно искуство особе чији је QoL у питању

Публикована литература пружа доказе да су QoL и збрињавање болесника са карциномом плућа веома често незадовољавајући и за болеснике и за њихове породице. Такође постоји разлика у перцепцији QoL између здравствених радника са једне стране и болесника са друге. (133)

Карцином плућа представља изразито симптоматску болест и оболели пате од бројних симптома који имају склоност да се појављују истовремено а последица су саме малигне болести и специфичне терапије. (134)

У лечењу NSCLC примењују се хемиотерапијски протоколи који су токсични и високо еметогени тако да постоји неоспоран утицај на QoL. Потребно је на време уочити промене у QoL и спроводити палијативне терапијске мере да се њихов утицај ублажи. (135, 136)

Показано је да болесници са карциномом плућа имају изразитије симптоме и већи симптоматски дистрес у поређењу са оболелима од других врста најчешћих малигних болести (дојка, простата, дебело црево). (137)

Присуство изражених симптома и брзо физичко пропадање оболелих од карцинома плућа негативно утиче на појаву израженог психолошког дистреса код ових болесника. Процењује се да 43% болесника оболелих од карцинома плућа наводи присуство психолошког дистреса док укупна стопа преваленције за 14 других локализација малигних болести износи 35%. (138, 139)

Други истраживачи саопштавају да се стопа укупног психолошког дистреса креће око 60%, док критеријуме за депресију испуњава око 43% а за анксиозност 17%. Депресија и анксиозност се интензивирају у завршној фази малигне болести када је оптерећење симптомима велико а физичко функционисање пацијента све лошије. Установљено је и да се са повећањем анксиозности пацијента повећава и анксиозност унутар његове социјалне мреже. (140, 141)

### 1.2.1. НАЧИНИ ПРОЦЕНЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА

Мерења QoL сумирају процене и судове које појединци формирају како би описали своје искуство са здрављем и болешћу. Разумевање механизма путем којих здравље, болест и медицинске интервенције утичу на QoL може да укаже и на начине путем којих је могуће

утицати на његово побољшање. Већина аутора се слаже да је примарни циљ лечења хроничних болести и узрапредовалих малигних болести побољшање QoL. (142)

Процена општег стања је покушај да одреди укупна животна активност и QoL оболелог од малигне болести. Учињена квантификација је од помоћи при одлуци о лечењу, потреби за подешавањем дозе лека или одлуци о палијацији и симптоматском лечењу. Најчешћи скор системи за оцену општег стања односно PS болесника оболелог од малигне болести су *Karnofsky index* и *ECOG/WHO/Zubrod scor* (Табела 13). (106)

Табела 13. Начини процене општег стања болесника

Karnofsky index	PS	PS	ECOG/WHO/Zubrod scor
Нормалне активности, без тегоба	100	0	Без тегоба. Потпуно активан, извршава све животне активности као пре болести без ограничења
Способан за нормалну активност. Минорни симптоми и знаци болести	90	1	Има симптоме али је комплетно активан. Повремено ограничен у тешкој физичкој активности
Нормална активност са напором, Способност за активан рад умањена	80	1	Способан за извршење лаког посла или седећи природе, нпр. лак посао у кући, канцеларијски посао
Способан да брине о себи. Неспособан за активни рад	70	2	Има симптоме. Покретан и комплетно брине о себи али је радно неспособан
Потребна повремено туђа помоћ, али способан да збрине највећи број сопствених потреба	60	2	Ван кревета више од 50% дана
Захтева сталну туђу помоћ и често медицинско збрињавање	50	3	Има симптоме и у кревету више од 50% дана, али није везан за постељу
Неспособан. Захтева посебну бригу и помоћ	40	3	Ограничено способан за збињавање сопствених потреба
Веома неспособан. Индикувана хоспитализација према смртни исход није скорашњи	30	4	Комплетно неспособан
Веома болестан Неопходна хоспитализација и активна терапија подршке	20	4	Не може да брине о себи
Морибундан	10	4	У потпуности везан за кревет или столицу
Смртни исход	0	5	Смртни исход



PS пацијента- глобална мера функционалне способности пацијента је у бројним студијама показала повезаност са преживљавањем, при чему је смер ове повезаности позитиван: што је PS бољи, време преживљавања је дуже. (143)

Овај начин процене стања оболелих од хроничних и малигних болести иако користан у клиничкој пракси показује бројне недостатке. Превасходно обраћање пажње на физичко функционисање болесника и могућност обављања свакодневних активности а занемаривање психичког, психосоцијалног, емоционалног и егзистенцијалног аспекта живота. (144)

Раних осамдесетих година 20. века почињу да се појављују студије које као један од истраживачких захтева постављају QoL болесника. То се врши из неколико разлога. Прво да се квантификује утицај болести на пацијента, да се омогући међусобно поређење утицаја различитих болести и стања. Мерења QoL могу да се користе у процени здравственог стања током болести услед тока саме болести или примене одређене терапије. Мерења се користе и као компонента у анализи трошкова и ефикасности појединих видова лечења. (145)

Међутим, пацијенти имају различита очекивања од живота која произилазе из њихових претходних искустава и зато су веома специфични и у вези су са разликама у психолошким, социјалним, економским, демографским, културним, етничким и другим факторима.

Инструменти који се најчешће користе за мерење QoL у клиничким студијама су упитници. Интервју као инструмент било неструктурисан или семиструктурисан има озбиљне недостатке у смислу проблема генерализације а самим тим и поређења између група пацијената. Упитници који се користе у ове сврхе морају да имају проверено добра психометријска својства тестирана у студијама на великом броју пацијената:

1. Репродуцибилност- степен у којем упитник који се више пута даје истим испитаницима постиже за сваког од њих исти резултат тј. даје исте мере
2. Валидност-особина мерног инструмента која показује да ли и у коликом степену он заиста мери оно што се њиме жели мерити
3. Респонсивност-способност инструмента да детектује промене током времена када се стање здравља побољшава или погоршава

Упитници треба да буду једноставни, кратки (време попуњавања до 15 минута), лаки за примену и оно на чему се посебно инсистира- да упитник попуњава сам болесник. Ово

проистиче из основног одређења квалитета живота да је у питању субјективно искуство особе чији се квалитет живота мери. Упитник треба да је свеобухватан и да покрива најмање четири основна домена квалитета живота: физичке симптоме болести, физичко и “role” функционисање (код нас преведено као обављање дужности), психолошко и социјално функционисање. (146)

Упитници су на основу специфичности подељени:

1. Генерички инструменти који су усмерени на главне компоненте квалитета живота и дизајнирани су за примену у општој популацији или оболелих од различитих хроничних болести
2. Инструменти специфични за болест који су дизајнирани са намером да откривају суптилне ефекте болести и/или њеног лечења на квалитет живота. (астма, малигне болести...)
3. Инструменти специфични за дијагнозу који могу да установе оне ефекте на квалитет живота који су последица специфичне локализације болести (плућа, дојка...)
4. Инструменти специфични за домен процењују специфичне домене или симптоме у оквиру општег концепта квалитета живота (бол, диспнеја...)
5. “Ad hoc” инструменти који су дизајнирани за одређену студију

За испитивање и поређење QoL онколошких болесника најчешће се користе упитници који су специфично дизајнирани за ове болеснике. Најчешће користени су: *The European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30), односно додатак (модул) за карцином плућа (EORTC QLQ-LC13), *The Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), *Rotterdam Symptom Checklist* (RSCL), *Functional Living Index-Cancer* и други.

Један од највише коришћених упитника у онкологији је упитник који је развијен од стране EORTC-а. Године 1980. у складу са повећаним интересовањем за квалитет живота онколошких болесника група специјалиста из различитих области (онколози, радиолози, психијатри, психолози, социјални радници...) развила је упитнике који су довољно валидни и истовремено довољно специфични за малигне болести. Постоји основни тзв “core” упитник који је дизајниран за све болеснике без обзира на локализацију и врсту тумора. Он се допуњава упитником тј. модулом специфичним за дијагнозу и/или врсту лечења (дојка, глава и врат, плућа, итд).

Овај приступ подмирује два основна захтева када је у питању процена квалитета живота: довољан степен генерализације који ће дозволити поређења и поседује одређен степен специфичности за процену истраживачких питања и проблема који су значајни за неку конкретну студију или врсту тумора.

Испитивање и праћење QoL болесника који се лече различитим видовима лечења обезбеђује информације о ефикасности различитих терапијских модалитета, њихово поређење и омогућава опредељење за оптималнији терапијски приступ. (147)

Мерење QoL у клиничкој пракси омогућава:

1. Детектовање проблема и процена њиховог значаја. Овим лекари и медицинско особље добијају бољи увид у најважније проблеме и установљавају приоритете. Ово је веома значајно код болесника са многобројним проблемима/симптомима
2. Унапређење комуникације између пацијента и лекара. Уколико се адекватно примени, мерење квалитета живота може да помогне у адекватном усмеравању на најважније проблеме пацијената
3. Откривање скривених проблема. Ово се нарочито односи на проблеме из психолошког и социјалног домена који се могу лако превидети уколико се не обрати пажња
4. Стимулација процеса заједничког доношења одлука. Доприносе идентификовању циљева и исхода лечења које сам пацијент сматра пожељним. Ако су они непознати, лечење може да не испуни пацијентова очекивања
5. Праћење промена и одговора на примењену терапију током времена. Процене се углавном врше на основу лабораторијских и клиничких тестова, пре него процењивањем болесникове перцепције тих промена. Немогућност да се примењеним лечењем дође до побољшања које пацијент очекује може да утиче на прихватање препорученог лечења. Овакво тестирање нам омогућује увид у болесникову перцепцију.

Основни разлог за мерење QoL у свакодневној клиничкој пракси је да обезбеди лечење усмерено више ка пацијенту него према болести. Рутинско мерење QoL у свакодневној клиничкој пракси праћено је бројним проблемима у вези са трошковима, изводљивошћу и значајем ових мерења. (148, 149)

Већина постојећих инструмената дизајнирана је за употребу у клиничким истраживањима у којима постоје временска и материјална ограничења. Сврха мерења QoL је поређење група пацијената, обично током одређеног временског периода и/или код којих су примењени одређени модалитети лечења. (150)

И поред наведених проблема који прате укључивање мерења QoL у редовну клиничку праксу, постоји потреба оваквог мерења како би се идентификовали проблем који су за пацијента најзначајнији а са друге стране да се омогући доношење одлуке о специфичном лечењу и палијативним процедурама која се заснива на приоритетима и жељама болесника. (151)

## **2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

### **2.1. ЦИЉЕВИ**

1. Утврдити значајност разлике у QoL и његовим компонентама између група пацијената у III и IV стадијуму NSCLC лечених ХТ протоколом *paclitaxel-cisplatin* и протоколом *gemcitabin-cisplatin*
2. Утврдити постоје ли значајне промене у QoL пацијената током времена- након примене два, односно четири циклуса ХТ
3. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота у односу на старост пацијената
4. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота међу пацијентима са различитим хистолошким типом NSCLC
5. Утврдити да ли постоји разлика у укупном квалитету живота у односу на PS пацијента
6. Утврдити значајност разлике у укупном квалитету живота у односу на стадијум NSCLC
7. Утврдити постоји ли разлика у укупном квалитету живота између пацијената са различитим туморским одговором на ХТ

## 2.2. ХИПОТЕЗЕ

1. Постоји статистички значајна разлика у QoL и његовим компонентама између пацијената са IIIb и IV стадијумом NSCLC лечених применом прве линије ХТ по протоколу *paclitaxel-cisplatin* у односу на пацијенте лечене по протоколу *gemcitabin-cisplatin*
2. Постоје статистички значајне промене у QoL пацијената током времена- након два и након четири циклуса ХТ у односу на предтерапијске вредности
3. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената млађих од 65 година без обзира на стадијум болести, терапијски протокол, одговор на терапију и хистолошки тип тумора
4. Постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота између пацијената са различитим хистолошким типом NSCLC
5. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената са бољим PS пре почетка лечења
6. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената са нижим стадијумом болести
7. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената са повољним туморским одговором на ХТ

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У циљу истраживања спровели смо клиничку, опсервациону, аналитичку, проспективну, нерандомизовану, “*case-control*” студију за процену и праћење разлика у квалитету живота између испитиваних група пацијената током лечења NSCLC.

#### 3.1. SELEKCIJA ISPITANIKA

Истраживање је у целини спроведено на Клиници за пулмологију Медицинског факултета Војномедицинске Академије у Београду од априла 2012. до августа 2015. године.

Научно истраживачки рад под називом “Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом“ одобрен је од стране Етичког одбора Војномедицинске Академије у Београду дана 22.03.2012. године.

Сви испитаници су пре укључивања у студију потписали образац информисаног пристанка (Прилог 4), а истраживачи су се држали принципа добре клиничке праксе.

Сви испитаници су својеручно попунили упитнике.

Истраживање је обухватило 120 пацијената са патохистолошки верификованим NSCLC у III и IV стадијуму болести (према међународној TNM класификацији) који су према одлуци Конзилијума за малигне туморе плућа и плућне марамице Војномедицинске Академије били лечени применом прве линије ХТ по протоколу *paclitaxel-cisplatin* или *gemcitabin-cisplatin*.

Узорковање за испитивање се обављало по принципу „згодног“ узорка уз задовољење критеријума за укључење у студију.

Критеријуми за укључивање пацијената:

- 1) Старији од 18 година и млађи од 76 година
- 2) Опште стање пацијента према скали *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOGps) 0 и 1
- 3) Задовољавајући хематолошки статус (број леукоцита  $\geq 3,5 \times 10^9/l$ , број тромбоцита  $\geq 100 \times 10^9/l$  и хемоглобин  $\geq 100g/l$ )

- 4) Задовољавајућа функција јетре и бубрега (вредности креатинина, уреје, билирубина, трансаминаза у референтним границама)
- 5) Задовољавајућа срчана функција, без активних аритмија, симптома и знакова конгестивне слабости

Критеријуми за искључивање:

- 1) Трудноћа
- 2) Ранија примена ХТ или РТ
- 3) Очекивано преживљавање краће од три месеца
- 4) Присуство метастаза у централном нервном систему
- 5) Истовремено присуство друге малигне болести или тешке системске болести везивног ткива
- 6) Пацијенти са аденокациномом који поседују активирајуће мутације EGFR гена (Примењују се ТКИ у првој линији лечења)

Пацијенти укључени у студију пре терапије су били анамнестички и клинички обрађени, урађена комплетна крвна слика, биохемијске анализе (глукоза, уреја, креатинин, протеини, билирубин, трансаминазе и лактат дехидрогеназа), електрокардиограм, стандардна постеро-антериорна радиографија грудног коша, ултразвук абдомена, СТ грудног коша и горњег абдомена, бронхоскопија. По потреби рађене су и друге дијагностичке процедуре у циљу адекватног одређивања стадијума болести (сцинтиграфија костију, СТ или MRI централног нервног система, плеурална пункција, пункција перикарда...)



### 3.2. ПРОТОКОЛИ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА

Хемиотерапијски протоколи који су се користили у студији:

#### 1. *paclitaxel-cisplatin* (TP)

Првој испитиваној групи од 60 пацијената вече пре започињања терапије примењена је премедикација (*dexamethason* 16 mg интравенски, *loratadin* 10 mg и *ranitidin* 150 mg орално). Првог дана, уз адекватну рехидрацију, ординирао се *paclitaxel* у дози 175 mg/m<sup>2</sup> телесне површине у трочасовној инфузији и *cisplatin* у дози 75 mg/m<sup>2</sup> у двочасовној инфузији. Сваки наредни циклус ординирао се 21± 2 дана након почетка претходног.

#### 2. *gemcitabin-cisplatin* (GP)

Другој испитиваној групи од 60 пацијената првог дана терапије, уз одговарајућу рехидрацију, ординирао се *gemcitabin* у дози 1250 mg/m<sup>2</sup> телесне површине у полчасовној инфузији и *cisplatin* у дози 75 mg/m<sup>2</sup> у двочасовној инфузији. Друга доза *gemcitabina* у оквиру истог циклуса ординирала се осмог дана у дози 1250 mg/m<sup>2</sup>. Сваки наредни циклус започињао је 15± 2 дана након друге дозе претходног.

### 3.3. ПРОЦЕНА ОДГОВОРА НА ТЕРАПИЈУ

Одговор на примењену ХТ процењиван је на основу RECIST 1.1 критеријума. Као „повољан“ одговор на терапију сматра се CR, PR и SD, а као „неповољан“, односно одсуство одговора PD. (130)

Процена терапијског одговора спровођена је 21 дан након започињања другог циклуса ХТ и 21 дан након започињања четвртог циклуса, клиничким, радиолошким (стандардне постеро-антериорна радиографија грудног коша, „*multi-slice*“ СТ грудног коша и горњег абдомена) и ендоскопским методама (бронхоскопија).

### 3.4 ИСТРУМЕНТИ МЕРЕЊА

На основу захтева електронском поштом, од стране Европског удружења за истраживање и лечење карцинома (EORTC) одобрен нам је и достављен званични упитник на српском језику који смо користили у истраживању.

EORTC QLQ-C30 и додатни упитник који се односи на карцином плућа - EORTC QLQ-LC13 (верзија 3) је упитник за процену квалитета живота оболелих од карцинома Европског удружења за истраживање и лечење карцинома, који је преведен на 81 језик и користи се у студијама широм света.

Основни („core“) упитник EORTC QLQ C-30 представља један од најчешће коришћених инструмената за мерење QoL у клиничким студијама захваљујући провереним психометријским својствима.

Упитник је састављен од:

а) Пет функционалних скала :

- физичко функционисање (5 питања)
- „*role function*“ (обављање дужности) (2 питања)
- когнитивно функционисање (2 питања)
- емоционално функционисање (4 питања)
- социјално функционисање (2 питања)

б) Три симптомске скале:

- замор (3 питања)
- мучнина/повраћање (2 питања)
- бол (2 питања)

с) Шест појединачних питања:

- опстипација
- дијареја

- несаница
- диспнеја
- апетит
- финансијске тешкоће

d) Једна скала за процену укупног квалитета живота (2 питања)

Додатни упитник (модул) коришћен у овом истраживању је EORTC QLQ LC-13. Модули су дизајнирани да допуњују основни упитник и не могу бити коришћени самостално без истовремене примене основног упитника. Овај модул дизајниран је за примену код болесника са различитим стадијумима карцинома плућа који се лече ХТ и/или РТ. Обухвата питања која процењују симптоме условљене самим тумором плућа (кашаљ, хемоптизије, диспнеја, бол), споредне ефекте лечења (стоматитис, дисфагија, периферна неуропатија и опадање косе) као и ефекат примене лекова против болова.

Модул обухвата укупно 13 питања и састоји се од:

а) Једне скале за процену диспнеје (3 питања)

б) Серије појединачних питања којима се процењују: бол у грудном кошу, рамену, другим деловима тела, кашаљ, хемоптизије, дисфагија, стоматитис, периферна неуропатија, опадање косе и употреба аналгетика.

Скоровање се врши према одговарајућим алгоритмима из приручника за скоровање и као што је речено, свака скала и појединачно питање добијају нумеричку вредност од 0 до 100. Што су скорови остварени на функционалним скалама као и на скали за укупни квалитет живота виши, то је бољи, односно виши ниво функционисања. С друге стране, виши скор на симптомским скалама и појединачним питањима која се односе на симптоме, представља виши ниво симптоматологије односно указује на веће присуство проблема и симптома. (152)

Сваки пацијент који задовољава критеријуме за укључивање у студију, након потписаног информисаног пристанка, пре почетка лечења ХТ својеручно је попунио упитник EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-LC 13. Упитник је попуњавао и након спроведеног II и IV циклуса ХТ.

### 3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних, коришћени су:

- апсолутни и релативни бројеви (n,%)
- мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана)
- мере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације)

Од аналитичких статистичких метода коришћени су тестови разлике и анализа повезаности.

Тестови разлике коришћени у овој студији су:

- параметарски ( $t$  тест)
- немапараметарски ( $Hi$  -квадрат тест).

Разлика у промени вредности између група тестирана је *Linear Mixed Model*-ом (LMM).

Предност коришћења овог модела су недостајући подаци у лонгитудиналној студији, каква је ова.

За тестирање разлике између појединих група коришћена су накнадна тестирања са *Bonferroni* корекцијом.

Сви резултати су приказани табеларно и графички.

Сви подаци су обрађени у SPSS 20.0 (IBM корпорација) софтверском пакету.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ

У студију је укључено 120 пацијената. Просечна старост свих пацијената износила је  $62,0 \pm 8,6$  година. Најмлађи пацијент имао је 36 година, а најстарији 75. Од укупног броја испитаника, 87 (72,5%) били су мушкарци, док је 33 (27,5%) пацијената женког пола.

Дескриптивна статистика пацијената у по групама у односу на старост је приказана у табели 1.

Табела 1. Старост пацијената у испитиваним групама

ХТ	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	61,18	9,168	61,00	36	75
ГР	62,90	8,117	64,00	45	75

Из табеле се види да се ради о групама врло сличне просечне старости, а статистичким тестом је утврђено да разлика није статистички значајна ( $t=-1,086$ ;  $p=0,280$ ).

Дистрибуција пацијената по групама у односу на пол је приказана у табели 2.

Табела 2. Пол пацијената

		Пол		Укупно	
		мушки	женски		
ХТ	ТР	N	42	18	60
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	ГР	N	45	15	60
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Укупно		N	87	33	120
		%	72,5%	27,5%	100,0%

Дистрибуција по полу је врло слична у обе групе, а разлика није статистички значајна ( $X^2=0,376$ ;  $p=0,540$ ).

Дистрибуција пацијената у односу на патохистолошки тип тумора (PH), стадијум болести и *performance* статус (PS) приказана је у табели 3.

Табела 3. PH, стадијум болести, PS

		ХТ				Резултати тестирања
		TP		GP		
		N	%	N	%	
PH	Adeno Ca	33	55,0%	30	50,0%	X <sup>2</sup> =0,301
	Squamo Ca	27	45,0%	30	50,0%	p=0,583
Стадијум	3	28	46,7%	35	58,3%	X <sup>2</sup> =1,637
	4	32	53,3%	25	41,7%	p=0,201
PS	0	15	25,0%	17	28,3%	X <sup>2</sup> =0,170
	1	45	75,0%	43	71,7%	p=0,680

Као што се види из табеле, дистрибуција пацијената по испитиваним обележјима је врло слична у обе групе, а статистичком анализом је утврђено да нема значајних разлика између испитиваних група.

Параметри крвне слике у односу на групе приказани су у табели 4.

Табела 4. Параметри крвне слике

	ХТ	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум	Резултати тестирања
Le	TP	7,73	2,44	7,44	3,56	13,46	t=0,261
	GP	7,61	2,75	7,19	3,51	15,70	p=0,795
Er	TP	4,42	0,49	4,47	3,35	5,59	t=1,205
	GP	4,30	0,62	4,36	3,82	5,42	p=0,231
Hb	TP	120,4	26,6	126,0	100,3	156,0	t=-1,698
	GP	127,7	20,2	130,0	102,0	164,0	p=0,092
Hct	TP	0,386	0,042	0,390	0,30	0,49	t=0,088
	GP	0,385	0,056	0,400	0,35	0,48	p=0,930
Tr	TP	323,5	126,7	293,5	119	773	t=3,659
	GP	246,7	101,7	217,5	102	549	p<0,001

Групе се значајно не разликују по вредностима параметара крвне слике, осим када су у питању тромбоцити где пацијенти TP групе имају више вредности.

Дистрибуција пацијената у односу на терапијски одговор процењен након II и IV циклуса ХТ приказана је у табели 5.

Табела 5. Терапијски одговор

		ХТ				Резултати тестирања
		ТР		ГР		
		N	%	N	%	
Одговор након II	PR	35	59,3%	32	53,3%	X <sup>2</sup> =1,459 p=0,482
	SD	20	33,9%	20	33,3%	
	PD	4	6,8%	8	13,3%	
Одговор након IV	PR	23	43,4%	19	37,3%	X <sup>2</sup> =1,398 p=0,497
	SD	19	35,8%	24	47,1%	
	PD	11	20,8%	8	15,7%	

Из табеле се види евидентна сличност у дистрибуцији пацијената, када је у питању одговор на примењену терапију (RECIST 1.1).

#### “Global health” -укупни квалитет живота (GH)

Декриптивна статистика за GH код свих пацијената, као и по групама, у сваком времену праћења, приказана је у табели 6.

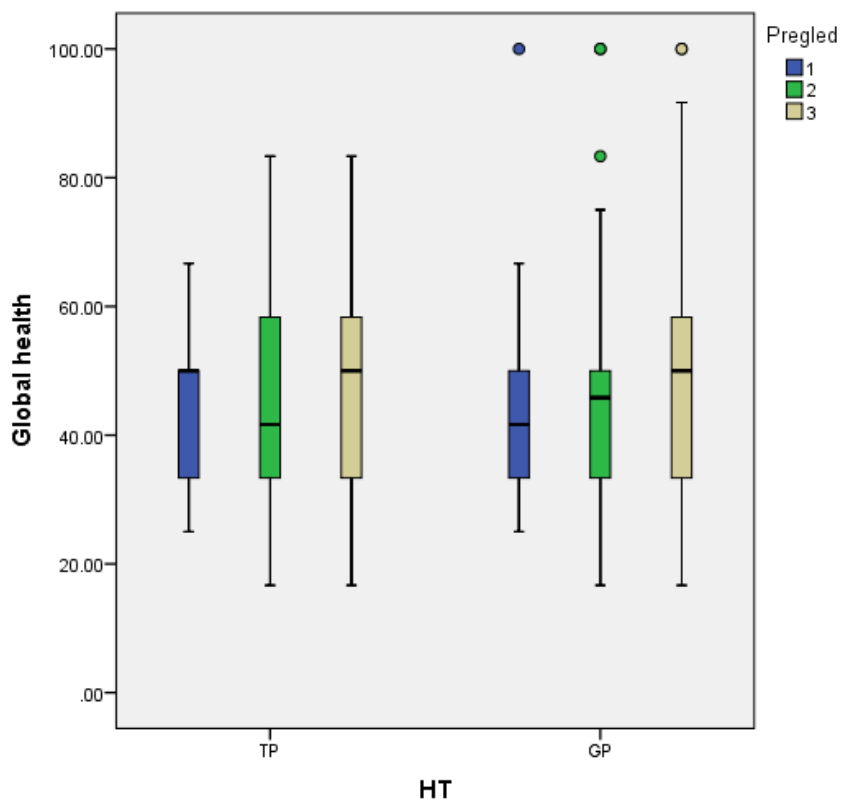
Табела 6. Укупни квалитет живота (*Global health*)

ХТ	Преглед	N	Аритметичка средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	60	45.14	12.59	50.00	25.00	66.67
	2	59	44.92	16.30	41.67	16.67	83.33
	3	53	46.54	15.54	50.00	16.67	83.33
ГР	1	60	42.78	15.76	41.67	25.00	100.00
	2	60	45.56	17.59	45.83	16.67	100.00
	3	51	48.20	19.24	50.00	16.67	100.00
Укупно	1	120	43.96	14.25	41.67	25.00	100.00
	2	119	45.24	16.90	41.67	16.67	100.00
	3	104	47.36	17.39	50.00	16.67	100.00



На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,499$ ;  $p=0,228$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,014$ ;  $p=0,906$ ), а не постоји ни интеракција између групе и времена ( $F=1,451$ ;  $p=0,239$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 1).



Графикон 1. Укупни квалитет живота (*Global health*)

*Функционалне скале*

**Физичко функционисање**

Дескриптивна статистика физичког функционисања код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 7.

Табела 7. Физичко функционисање

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
	1	82.00	13.46	83.33	33.33	100.00
ТР	2	81.69	12.60	86.67	40.00	100.00
	3	82.52	13.60	86.67	33.33	100.00
ГР	1	71.78	19.61	73.33	6.67	100.00
	2	72.89	18.32	73.33	33.33	100.00
	3	75.95	18.91	80.00	26.67	100.00
Укупно	1	76.89	17.52	80.00	6.67	100.00
	2	77.25	16.29	80.00	33.33	100.00
	3	79.29	16.67	83.33	26.67	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,569$ ;  $p=0,568$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=9,101$ ;  $p=0,003$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=2,014$ ;  $p=0,138$ ).

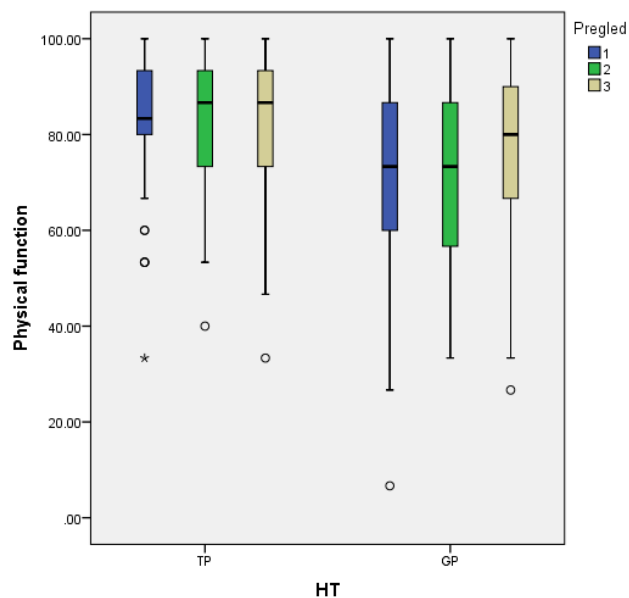
Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,001$ ), другом ( $p=0,002$ ) и трећем ( $p=0,020$ ) мерењу (Табела 8).

Табела 8. Накнадна поређења

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		р вредност	р вредност	р вредност
ТР	1		1.000	1.000
	2	1.000		1.000
	3	1.000	1.000	
ГР	1		.463	.037
	2	.463		.346
	3	.037	.346	

Из табеле се види да нема значајних разлика између мерења у ТР групи, али постоји значајна разлика између првог и трећег мерења у ГР групи, што је и разлог граничне сигнификантности у тестирању интеракције група и времена у горњој анализи.

Резултати су и графички приказани (Графикон 2).



Графикон 2. Физичко функционисање

**“Role function”- обављање дужности**

Као и у претходним анализама, дескриптивна статистика “Role function” по групама за свако мерење посебно је приказана у табели 9.

Табела 9. *Role function* (обављање дужности)

ХТ	Преглед	N	Аритметичка средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	60	66.67	24.16	66.67	16.67	100.00
	2	59	53.67	22.33	50.00	.00	100.00
	3	53	57.86	22.79	66.67	.00	83.33
ГР	1	60	53.33	22.72	50.00	.00	100.00
	2	60	52.22	22.23	50.00	.00	100.00
	3	51	56.54	23.11	66.67	16.67	100.00
Укупно	1	120	60.00	24.29	66.67	.00	100.00
	2	119	52.94	22.20	50.00	.00	100.00
	3	104	57.21	22.85	66.67	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=16,240$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=1,741$ ;  $p=0,190$ ), али постоји статистички значајна интеракција групе и времена ( $F=12,114$ ;  $p<0,001$ ).

Међугрупним поређењима за свако време посебно, утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом мерењу ( $p=0,002$ ), али нема у другом ( $p=0,682$ ) и трећем ( $p=0,905$ ).

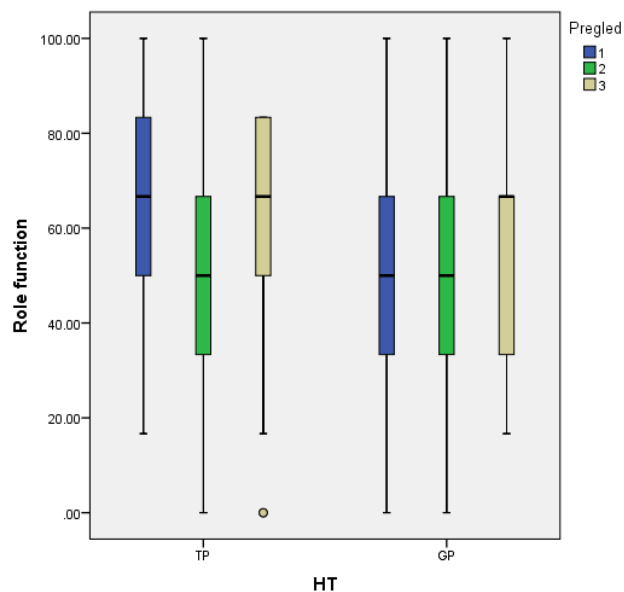
Накнадним поређењима између тестираних времена у оквиру сваке групе посебно, добијени су резултати приказани у табели 10.

Табела 10. Накнадна поређења

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.480
	3	<0.001	.480	
ГР	1		1.000	.807
	2	1.000		.120
	3	.807	.120	

Из табеле се види да су разлике значајне у групи ТР, између првог са остала два, али нема разлике између другог и трећег.

Резултати су и графички приказани (Графикон 3).



Графикон 3. *Role function*-обављање дужности

### Емоционално функционисање

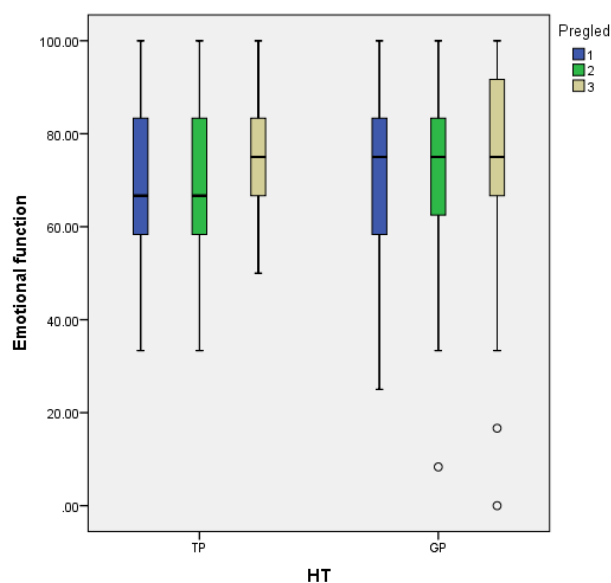
Емоционално функционисање по групама, за свако мерење посебно је приказана у табели 11.

Табела 11. Емоционално функционисање

ХТ	Преглед	N	Аритметичка средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	60	70.42	17.25	66.67	33.33	100.00
	2	59	70.06	15.56	66.67	33.33	100.00
	3	53	73.90	13.48	75.00	50.00	100.00
GP	1	60	71.81	17.77	75.00	25.00	100.00
	2	60	71.81	19.59	75.00	8.33	100.00
	3	51	74.02	21.64	75.00	.00	100.00
Укупно	1	120	71.11	17.45	75.00	25.00	100.00
	2	119	70.94	17.66	75.00	8.33	100.00
	3	104	73.96	17.86	75.00	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,903$ ;  $p=0,408$ ), нема значајне разлике између група независно од времена ( $F=0,167$ ;  $p=0,684$ ), а нема ни значајне интеракције између групе и времена ( $F=0,098$ ;  $p=0,906$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 4).



Графикон 4. Емоционално функционисање

### Когнитивно функционисање

Аналогно претходним анализама, урађена је и анализа когнитивних функција по групама за свако време посебно. Дескриптивна статистика когнитивне функције приказана је у табели 12.

Табела 12. Когнитивно функционисање

ХТ	Преглед	N	Аритметичка средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	60	96.11	8.88	100.00	66.67	100.00
	2	59	93.50	9.29	100.00	66.67	100.00
	3	53	91.51	11.14	100.00	66.67	100.00
GP	1	60	90.28	17.97	100.00	16.67	100.00
	2	60	90.28	18.49	100.00	.00	100.00
	3	51	88.89	20.18	100.00	.00	100.00
Укупно	1	120	93.19	14.41	100.00	16.67	100.00
	2	119	91.88	14.69	100.00	.00	100.00
	3	104	90.22	16.19	100.00	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно

( $F=5,368$ ;  $p=0,006$ ), нема значајне разлике између група независно од времена ( $F=2,259$ ;  $p=0,135$ ), а нема ни статистички значајне интеракције између група и времена ( $F=2,024$ ;  $p=0,137$ ). Међугрупне разлике су статистички значајне у првом мерењу ( $p=0,026$ ), а нема значајне разлике између група на другом мерењу ( $p=0,260$ ), као ни на трећем ( $p=0,347$ ).

Накнадним поређењима унутар група добијени су резултати приказани у табели 13.

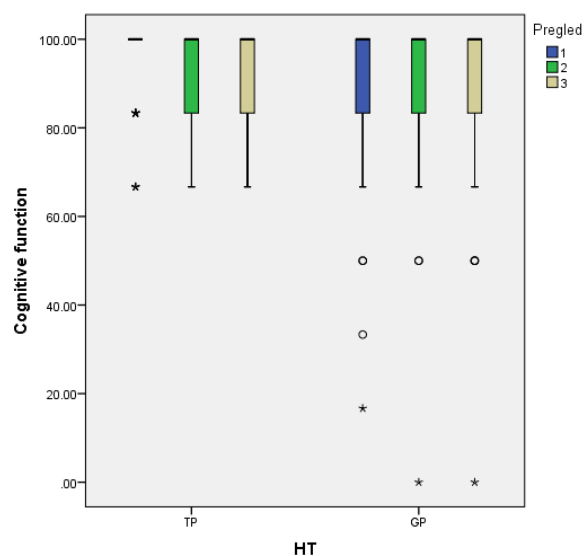
Табела 13. Накнадна поређења

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.016	.003
	2	.016		.107
	3	.003	.107	
ГР	1		1.000	.722
	2	1.000		.218
	3	.722	.218	

Из табеле се види да је у групи ТР значајна разлика између првог мерења и остала два, а нема значајне разлике између другог и трећег мерења. Разлике у ГР групи нису статистички значајне.

Резултати су и графички приказани (Графикон 5).





Графикон 5. Когнитивно функционисање

### Социјално функционисање

Последњи у низу функционалних скорова је социјално функционисање. Дескриптивна статистика испитиваног параметра по групама у односу на три времена је приказана у табели 14.

Табела 14. Социјално функционисање

ХТ	Преглед	N	Аритметичка средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
	1	60	67.50	20.45	66.67	.00	100.00
TP	2	59	45.20	18.84	50.00	.00	83.33
	3	53	45.60	18.53	50.00	.00	83.33
GP	1	60	58.33	24.06	66.67	.00	100.00
	2	60	52.22	23.46	50.00	.00	100.00
	3	51	54.25	25.57	50.00	.00	100.00
Укупно	1	120	62.92	22.71	66.67	.00	100.00
	2	119	48.74	21.50	50.00	.00	100.00
	3	104	49.84	22.58	50.00	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=58,7893$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група ( $F=0,237$ ;  $p=0,628$ ), а постоји и статистички значајна интеракција између групе и времена ( $F=19,167$ ;  $p<0,001$ ).

Међугрупно тестирање за свако време посебно је урађено и утврђено је да је разлика значајна у првом времену ( $p=0,026$ ), нема значајне разлике у другом ( $p=0,082$ ), као ни у трећем ( $p=0,063$ ), али је разлика близу конвенционалног нивоа значајности.

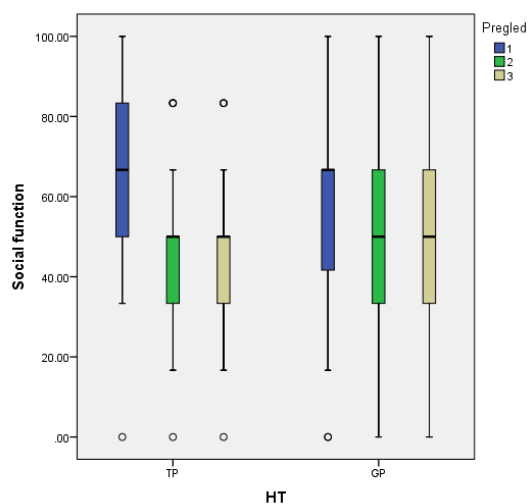
Накнадним поређењима између ова три мерења у свакој групи посебно добијени су резултати приказани у табели 15.

Табела 15. Накнадна поређења

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
TP	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		1.000
	3	<0.001	1.000	
GP	1		.004	.028
	2	.004		1.000
	3	.028	1.000	

Из табеле се види да постоје значајне разлике у обе групе. Значајна разлике односе се на прво мерење у односу на друго и треће у обе групе, али нема значајне разлике између другог и трећег мерења.

Резултати су и графички приказани (Графикон 6).



Графикон 6. Социјално функционисање

*Симптоматске скале*

**Замор**

Дескриптивна статистика за замор код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 16.

Табела 16. Замор

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	24.26	14.25	22.22	.00	66.67
	2	27.68	14.93	22.22	.00	66.67
	3	27.67	14.88	22.22	.00	66.67
ГР	1	39.81	18.33	33.33	.00	77.78
	2	41.11	20.69	38.89	.00	88.89
	3	36.17	19.86	33.33	.00	88.89
Укупно	1	32.04	18.12	33.33	.00	77.78
	2	34.45	19.21	33.33	.00	88.89
	3	31.84	17.93	33.33	.00	88.89

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=2,981$ ;  $p=0,055$ ), али је разлика на самој граници конвенционалног нивоа значајности, постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=18,820$ ;  $p<0,001$ ), а постоји и значајна интеракција групе и времена ( $F=3,327$ ;  $p=0,040$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p<0,001$ ), другом ( $p<0,001$ ) и трећем ( $p=0,004$ ) мерењу.

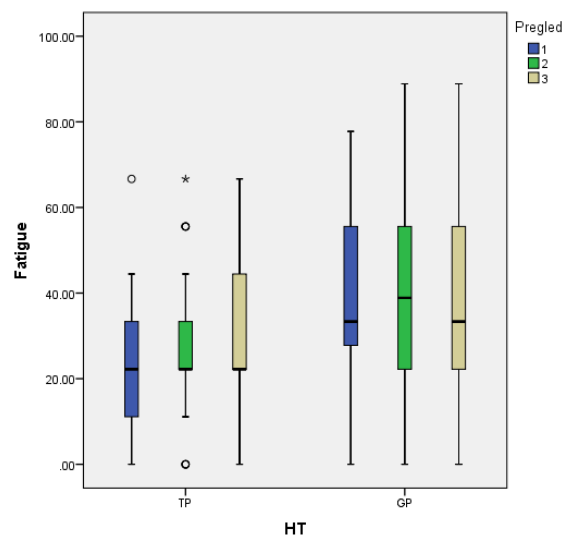
Даљим поређењима је тестирана разлика између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 17).

Табела 17. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.046	.012
	2	.046		1.000
	3	.012	1.000	
ГР	1		1.000	1.000
	2	1.000		.322
	3	1.000	.322	

Из табеле се види да су значајне разлике у групи ТР и то између првог и остала два мерења.

Резултати су и графички приказани (Графикон 7).



Графикон 7. Замор

### Мучнина и повраћање

Дескриптивна статистика за мучнину и повраћање код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 18.

Табела 18. Мучнина и повраћање

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	2.22	5.71	.00	.00	16.67
	2	16.38	15.93	16.67	.00	66.67
	3	14.15	15.47	16.67	.00	83.33
GP	1	4.17	9.01	.00	.00	33.33
	2	23.61	19.23	25.00	.00	66.67
	3	19.93	17.64	16.67	.00	66.67
Укупно	1	3.19	7.58	.00	.00	33.33
	2	20.03	17.97	16.67	.00	66.67
	3	16.99	16.74	16.67	.00	83.33

Анализирајући ове податке MIX моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=75,155$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=4,913$ ;  $p=0,029$ ), али не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,778$ ;  $p=0,174$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у другом ( $p=0,026$ ) мерењу, али нема у првом ( $p=0,161$ ) и трећем ( $p=0,066$ ) мерењу.

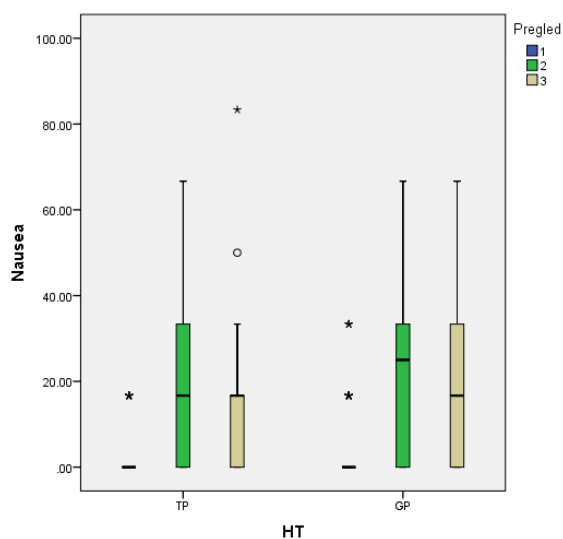
Даљим поређењима је тестирана разлика између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 19).

Табела 19. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
	1		<0.001	<0.001
ТР	2	<0.001		1.000
	3	<0.001	1.000	
GP	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.272
	3	<0.001	.272	

Видимо да су у обе групе разлике статистички значајне између првог и остала два мерења.

Резултати су и графички приказани (Графикон 8).



Графикон 8. Мучнина и повраћање

## Бол

Дескриптивна статистика за бол код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена приказана је у табели 20.

Табела 20. Бол

ХТ	Преглед	Аритм. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	15.83	16.07	16.67	.00	83.33
	2	13.84	14.89	16.67	.00	66.67
	3	13.84	16.58	16.67	.00	83.33
GP	1	26.94	22.98	16.67	.00	100.00
	2	25.00	20.70	16.67	.00	83.33
	3	19.28	19.54	16.67	.00	83.33
Укупно	1	21.39	20.52	16.67	.00	100.00
	2	19.47	18.83	16.67	.00	83.33
	3	16.51	18.21	16.67	.00	83.33

Анализирајући ове податке MIX моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=3,812$ ;  $p=0,025$ ), постоји

Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом

статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=7,915$ ;  $p=0,006$ ), а постоји и статистички значајна интеракција групе и мерења ( $F=3,929$ ;  $p=0,022$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,003$ ), другом ( $p=0,002$ ) али нема у трећем ( $p=0,110$ ) мерењу.

Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 21).

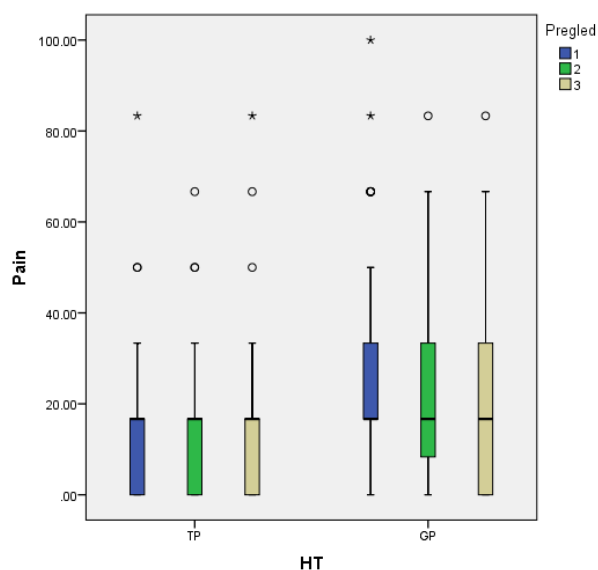
Табела 21. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.891	1.000
	2	.891		1.000
	3	1.000	1.000	
ГР	1		.569	.002
	2	.569		.013
	3	.002	.013	

Из табеле се види да су разлике значајне у групи ГР и то између трећег мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 9).





Графикон 9. Бол

### Диспнеја

Дескриптивна статистика за диспнеју код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 22.

Табела 22. Диспнеја

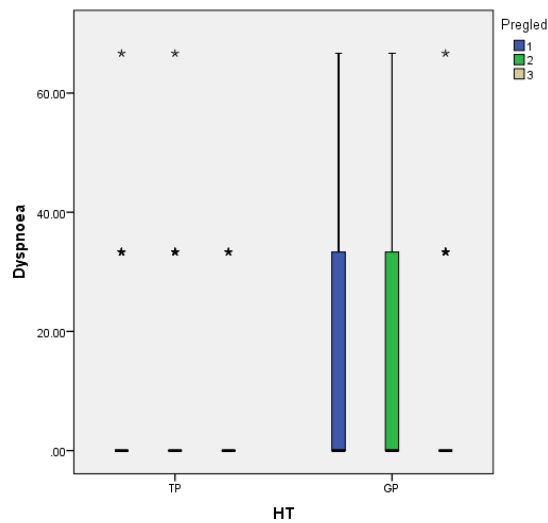
ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	6.11	14.38	.00	.00	66.67
	2	5.65	14.05	.00	.00	66.67
	3	3.14	9.84	.00	.00	33.33
ГР	1	10.56	17.88	.00	.00	66.67
	2	11.11	16.99	.00	.00	66.67
	3	8.50	16.12	.00	.00	66.67
Укупно	1	8.33	16.31	.00	.00	66.67
	2	8.40	15.78	.00	.00	66.67
	3	5.77	13.50	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=2,224$ ;  $p=0,113$ ), постоји статистички

значајна разлика између група независно од мерења ( $F=3,927$ ;  $p=0,050$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,339$ ;  $p=0,713$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у трећем ( $p=0,019$ ) мерењу, али нема у првом ( $p=0,136$ ) ни у другом мерењу ( $p=0,080$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 10).



Графикон 10. Диспнеја

## Несаница

Дескриптивна статистика за несаницу код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 23.

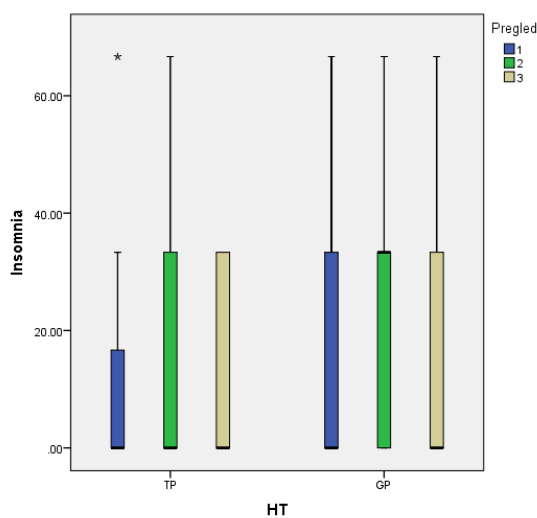
Табела 23. Несаница

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ХТ	1	8.89	16.08	.00	.00	66.67
	2	13.56	17.64	.00	.00	66.67
	3	10.06	15.45	.00	.00	33.33
ТР	1	20.56	24.62	.00	.00	66.67
	2	22.78	22.54	33.33	.00	66.67
	3	20.26	24.11	.00	.00	66.67
ГР	1	14.72	21.52	.00	.00	66.67
	2	18.21	20.70	.00	.00	66.67
	3	15.06	20.71	.00	.00	66.67
Укупно	1	14.72	21.52	.00	.00	66.67
	2	18.21	20.70	.00	.00	66.67
	3	15.06	20.71	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=2,665$ ;  $p=0,074$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=9,329$ ;  $p=0,003$ ), али не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,318$ ;  $p=0,728$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,003$ ), другом ( $p=0,013$ ) и трећем ( $p=0,018$ ) мерењу.

Резултати су и графички приказани (Графикон 11).



Графикон 11. Несаница

### Губитак апетита

Дескриптивна статистика за губитак апетита код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 24.

Табела 24. Губитак апетита

HT	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	10.56	18.91	.00	.00	100.00
	2	32.77	25.89	33.33	.00	100.00
	3	30.82	23.43	33.33	.00	100.00
GP	1	26.11	28.84	33.33	.00	100.00
	2	33.33	26.04	33.33	.00	100.00
	3	33.99	27.07	33.33	.00	100.00
Укупно	1	18.33	25.51	.00	.00	100.00
	2	33.05	25.85	33.33	.00	100.00
	3	32.37	25.21	33.33	.00	100.00

Анализирајући ове податке MIX моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=34,593$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=2,219$ ;  $p=0,139$ ), али постоји статистички значајна интеракција групе и мерења ( $F=7,467$ ;  $p=0,001$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,001$ ), али нема у другом ( $p=0,886$ ) и трећем ( $p=0,623$ ) мерењу.

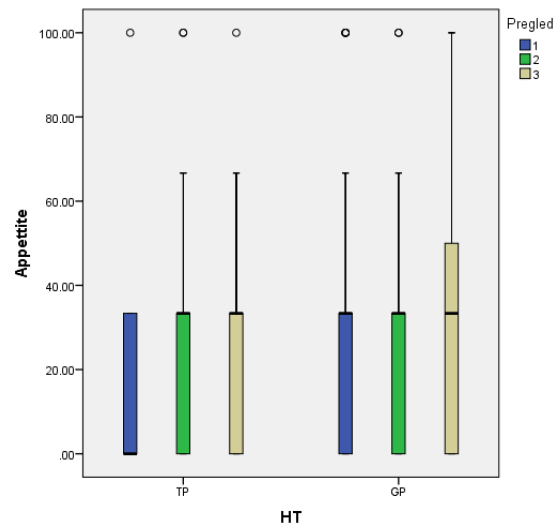
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 25).

Табела 25. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
	1		<0.001	<0.001
ТР	2	<0.001		1.000
	3	<0.001	1.000	
GP	1		.028	.003
	2	.028		.667
	3	.003	.667	

Разлике су значајне у обе групе и то између првог мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 12).



Графикон 12. Губитак апетита

### Опстипација

Дескриптивна статистика за опстипацију код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 26.

Табела 26. Опстипација

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	6.1111	15.63673	0	.00	66.67
	2	12.4294	20.43427	0	.00	66.67
	3	14.4654	22.17783	0	.00	100.00
ГР	1	12.2222	26.01366	0	.00	100.00
	2	17.2222	24.92298	0	.00	100.00
	3	20.9150	28.25344	0	.00	100.00
Укупно	1	9.1667	21.59058	0	.00	100.00
	2	14.8459	22.83878	0	.00	100.00
	3	17.6282	25.42274	0	.00	100.00

Анализирајући ове податке МИХ моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=9,338$ ;  $p<0,001$ ), нема

Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом

статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=1,965$ ;  $p=0,164$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,092$ ;  $p=0,913$ ).

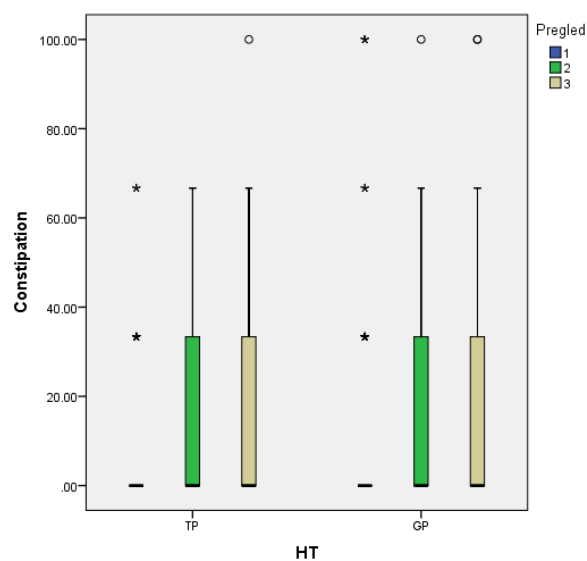
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 27).

Табела 27. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.009	.008
	2	.009		.930
	3	.008	.930	
ГР	1		.049	.025
	2	.049		.772
	3	.025	.772	

Разлике су значајне у обе групе и то између првог мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 13).



Графикон 13. Опстипација

## Дијареја

Дескриптивна статистика за дијареју код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 28.

Табела 28. Дијареја

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	.00	.00	.00	.00	.00
	2	1.69	9.64	.00	.00	66.67
	3	1.89	7.78	.00	.00	33.33
GP	1	.56	4.30	.00	.00	33.33
	2	4.44	12.97	.00	.00	66.67
	3	5.23	15.45	.00	.00	66.67
Укупно	1	.28	3.04	.00	.00	33.33
	2	3.08	11.47	.00	.00	66.67
	3	3.53	12.22	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=6,017$ ;  $p=0,003$ ), нема статистички



Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом

значајне разлике између група независно од мерења ( $F=3,045$ ;  $p=0,084$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,521$ ;  $p=0,223$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у сва три мерења али је близу конвенционалног нивоа значајности у трећем мерењу ( $p=0,069$ ).

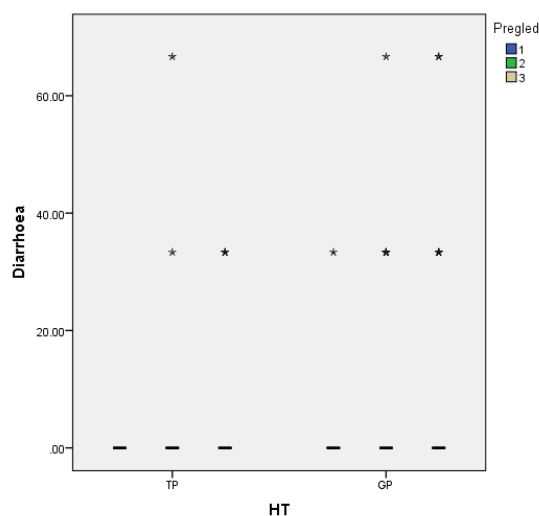
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 29).

Табела 29. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.733	.706
	2	.733		1.000
	3	.706	1.000	
ГР	1		.023	.001
	2	.023		.633
	3	.001	.633	

Разлике су значајне у групи ГР и то између првог мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 14).



Графикон 14. Дијареја

### Финансијске тешкоће

Дескриптивна статистика за финансијске тешкоће код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 30.

Табела 30. Финансијске тешкоће

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	10.00	17.68	.00	.00	66.67
	2	23.73	29.07	.00	.00	100.00
	3	27.67	29.04	33.33	.00	100.00
GP	1	18.33	23.31	.00	.00	100.00
	2	30.00	27.24	33.33	.00	100.00
	3	32.03	29.03	33.33	.00	100.00
Укупно	1	14.17	21.02	.00	.00	100.00
	2	26.89	28.22	33.33	.00	100.00
	3	29.81	28.98	33.33	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=32,746$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички

Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом

значајне разлике између група независно од мерења ( $F=2,416$ ;  $p=0,123$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,246$ ;  $p=0,783$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,029$ ), али нема у другом ( $p=0,214$ ) и трећем ( $p=0,312$ ) мерењу.

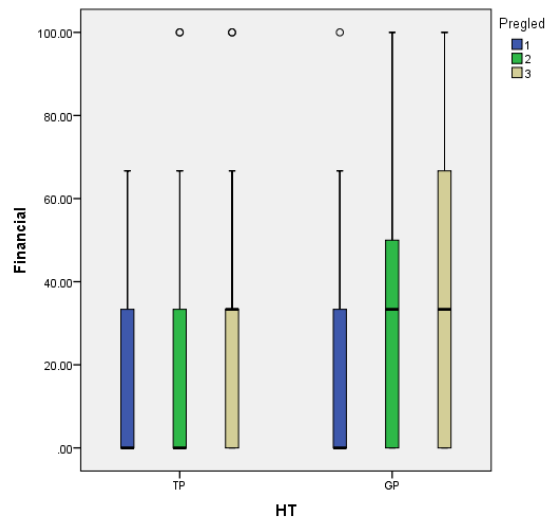
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 31).

Табела 31. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.109
	3	<0.001	.109	
ГР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.338
	3	<0.001	.338	

Разлике су значајне у обе групе и то између првог мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 15).



Графикон 15. Финансијске тешкоће

*Симптомске скале модула за карцином плућа*

**Диспнеја**

Дескриптивна статистика за диспнеју код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 32.

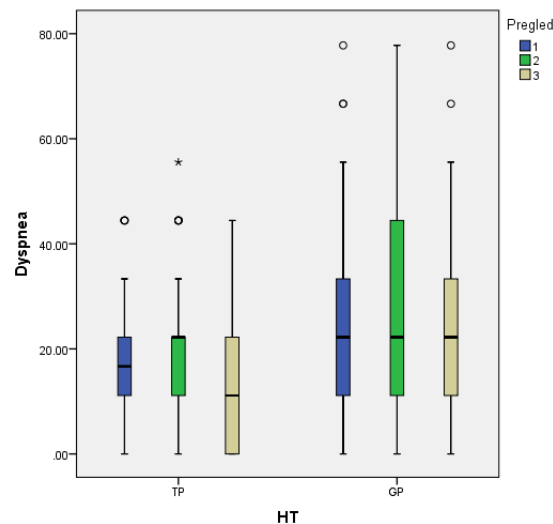
Табела 32. Диспнеја

ХТ	Преглед	Аритмет. средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	17.04	13.17	16.67	.00	44.44
	2	18.64	14.21	22.22	.00	55.56
	3	15.93	13.52	11.11	.00	44.44
GP	1	27.22	18.12	22.22	.00	77.78
	2	26.30	18.75	22.22	.00	77.78
	3	22.66	18.32	22.22	.00	77.78
Укупно	1	22.13	16.58	22.22	.00	77.78
	2	22.50	17.02	22.22	.00	77.78
	3	19.23	16.33	11.11	.00	77.78

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,528$ ;  $p=0,222$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=9,254$ ;  $p=0,003$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,354$ ;  $p=0,262$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,001$ ), другом ( $p=0,014$ ) и трећем ( $p=0,012$ ) мерењу.

Резултати су и графички приказани (Графикон 15).



Графикон 15. Диспнеја

## Кашаљ

Дескриптивна статистика за кашаљ код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 33.

Табела 33. Кашаљ

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	20.00	22.30	16.67	.00	66.67
	2	16.95	18.95	.00	.00	66.67
	3	16.35	21.31	.00	.00	66.67
GP	1	36.11	24.77	33.33	.00	100.00
	2	32.22	22.94	33.33	.00	66.67
	3	25.49	22.69	33.33	.00	100.00
Укупно	1	28.06	24.82	33.33	.00	100.00
	2	24.65	22.32	33.33	.00	66.67
	3	20.83	22.37	33.33	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=6,583$ ;  $p=0,002$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=13,710$ ;  $p<0,001$ ), али не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=2,159$ ;  $p=0,120$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p<0,001$ ), другом ( $p<0,001$ ) и трећем ( $p=0,028$ ) мерењу.

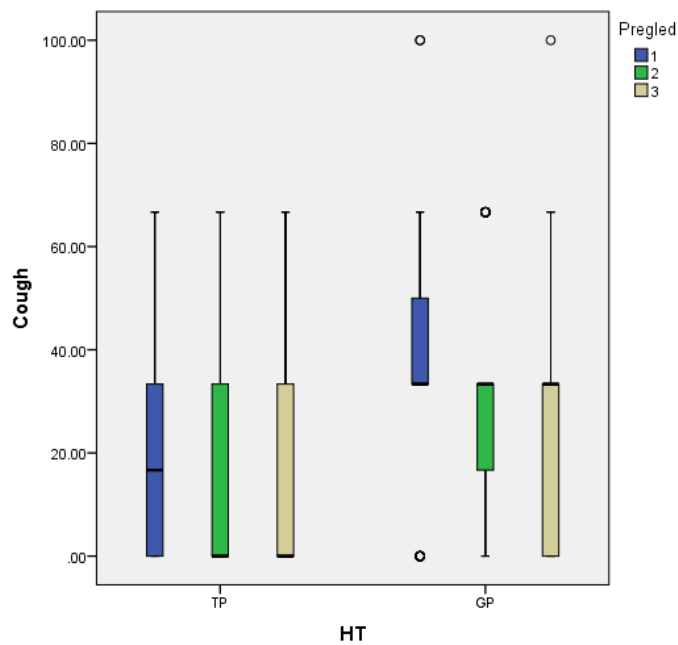
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 34).

Табела 34. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р вредност	Р вредност	Р вредност
ТР	1		.536	.669
	2	.536		1.000
	3	.669	1.000	
ГР	1		.212	.001
	2	.212		.026
	3	.001	.026	

Разлике су значајне само у групи ГР и то између трећег мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 16).



Графикон 16. Кашаљ

## Хемоптизије

Дескриптивна статистика за хемоптизије код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 35.

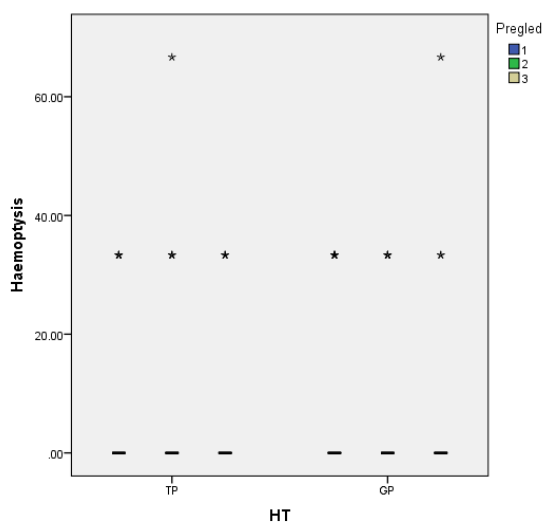
Табела 35. Хемоптизије

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ГР	1	2.78	9.29	.00	.00	33.33
	2	2.82	11.22	.00	.00	66.67
	3	1.89	7.78	.00	.00	33.33
ГР	1	2.78	9.29	.00	.00	33.33
	2	2.78	9.29	.00	.00	33.33
	3	2.61	11.24	.00	.00	66.67
Укупно	1	2.78	9.25	.00	.00	33.33
	2	2.80	10.25	.00	.00	66.67
	3	2.24	9.59	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,743$ ;  $p=0,478$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=0,018$ ;  $p=0,895$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,109$ ;  $p=0,897$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 17).





Графикон 17. Хемоптизије

## Стоматитис

Дескриптивна статистика за стоматитис код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 36.

Табела 36. Стоматитис

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	1.11	6.03	.00	.00	33.33
	2	7.91	14.30	.00	.00	33.33
	3	9.43	15.16	.00	.00	33.33
GP	1	4.44	12.97	.00	.00	66.67
	2	4.44	11.43	.00	.00	33.33
	3	3.92	10.85	.00	.00	33.33
Укупно	1	2.78	10.21	.00	.00	66.67
	2	6.16	12.99	.00	.00	33.33
	3	6.73	13.45	.00	.00	33.33

Анализирајући ове податке MIX моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=7,056$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=1,101$ ;  $p=0,296$ ), али постоји статистички значајна интеракција групе и мерења ( $F=7,945$ ;  $p=0,001$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у трећем ( $p=0,023$ ) мерењу, али не и у првом ( $p=0,074$ ) и другом ( $p=0,147$ ) мерењу.

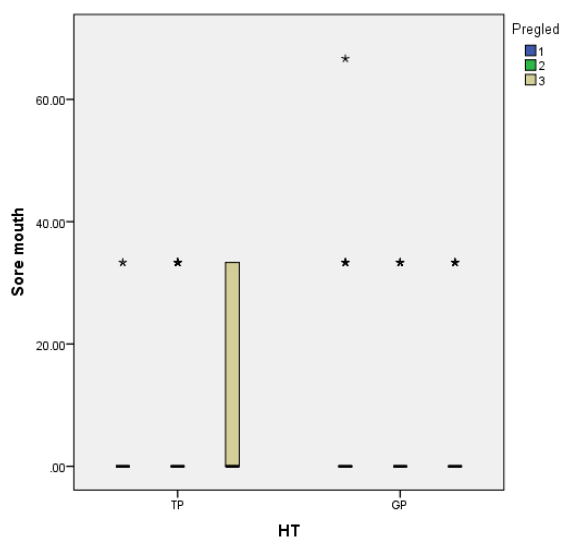
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 37).

Табела 37. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р	Р	Р
		вредност	вредност	вредност
ТР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.603
	3	<0.001	.603	
ГР	1		1.000	1.000
	2	1.000		1.000
	3	1.000	1.000	

Разлике су значајне само у групи ТР и то између првог мерења и остала два.

Резултати су и графички приказани (Графикон 18).



Графикон 18. Стоматитис

### Дисфагија

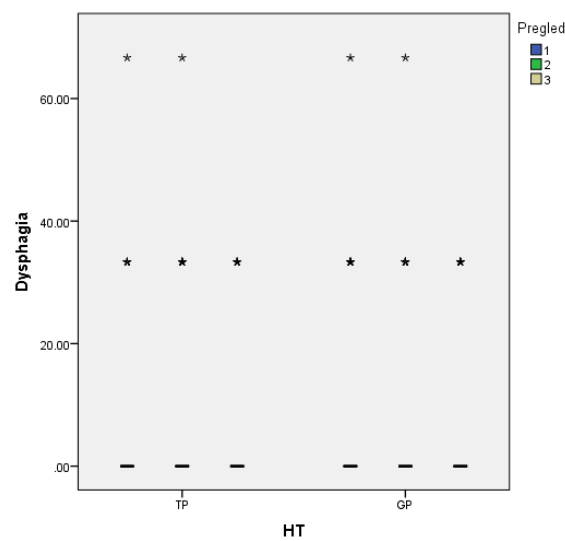
Дескриптивна статистика за дисфагију код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 38.

Табела 38. Дисфагија

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	4.44	12.97	.00	.00	66.67
	2	5.65	14.05	.00	.00	66.67
	3	3.77	10.66	.00	.00	33.33
GP	1	5.56	13.95	.00	.00	66.67
	2	6.11	14.38	.00	.00	66.67
	3	5.23	12.24	.00	.00	33.33
Укупно	1	5.00	13.42	.00	.00	66.67
	2	5.88	14.16	.00	.00	66.67
	3	4.49	11.43	.00	.00	33.33

Анализирајући ове податке МЛХ моделом, утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,457$ ;  $p=0,237$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=0,314$ ;  $p=0,576$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,648$ ;  $p=0,525$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 19).



Графикон 19. Дисфагија

### Периферна неуропатија

Дескриптивна статистика за периферну неуропатију код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 39.

Табела 39. Периферна неуропатија

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	1.67	7.33	.00	.00	33.33
	2	16.95	22.64	.00	.00	66.67
	3	27.67	29.04	33.33	.00	100.00
GP	1	5.56	13.95	.00	.00	66.67
	2	8.33	15.80	.00	.00	66.67
	3	8.50	16.12	.00	.00	66.67
Укупно	1	3.61	11.27	.00	.00	66.67
	2	12.61	19.88	.00	.00	66.67
	3	18.27	25.39	.00	.00	100.00

Анализирајући ове податке MIX моделом, утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=27,075$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=8,308$ ;  $p=0,005$ ), а постоји статистички значајна интеракција групе и мерења ( $F=16,391$ ;  $p<0,001$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у другом ( $p=0,018$ ) и трећем ( $p<0,001$ ) мерењу, а на самој граници конвенционалног нивоа значајности је у првом мерењу ( $p=0,058$ ).

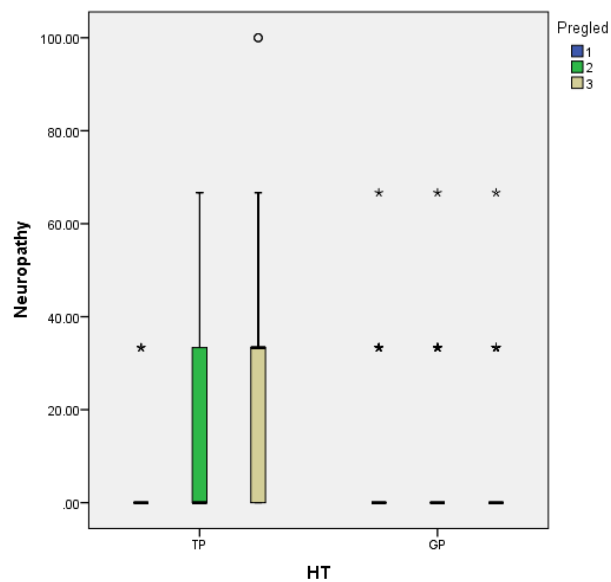
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 40).

Табела 40. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Pregled	Pregled		
		1	2	3
		P vrednost	P vrednost	P vrednost
TP	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		<0.001
	3	<0.001	<0.001	
GP	1		.642	.759
	2	.642		1.000
	3	.759	1.000	

Разлика је значајна само у групи TP и то између сваког мерења са сваким.

Резултати су и графички приказани (Графикон 20).



Графикон 20. Периферна неуропатија

### Алопеција-опadaње косе

Дескриптивна статистика за алопецију код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 41.

Табела 41. Алопеција

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	1.11	6.03	.00	.00	33.33
	2	50.28	27.94	33.33	.00	100.00
	3	52.20	22.18	66.67	.00	100.00
GP	1	1.11	6.03	.00	.00	33.33
	2	32.22	26.73	33.33	.00	100.00
	3	39.87	29.83	33.33	.00	100.00
Укупно	1	1.11	6.01	.00	.00	33.33
	2	41.18	28.69	33.33	.00	100.00
	3	46.15	26.81	33.33	.00	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=184,668$ ;  $p<0,001$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=11,309$ ;  $p=0,001$ ), а постоји и статистички значајна интеракција групе и мерења ( $F=6,750$ ;  $p=0,002$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у другом ( $p<0,001$ ) и трећем ( $p=0,010$ ) мерењу, али нема у првом ( $p=1,000$ ).

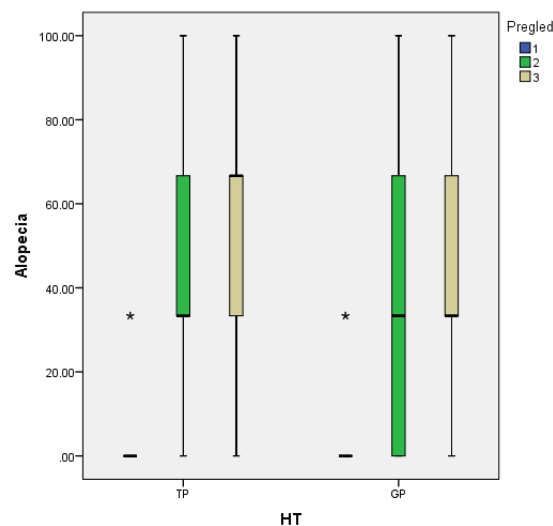
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 42).

Табела 42. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р	Р	Р
		вредност	вредност	вредност
ТР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		1.000
	3	<0.001	1.000	
ГР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.037
	3	<0.001	.037	

Разлике су значајне у обе групе и то између сваког мерења са сваким.

Резултати су и графички приказани (Графикон 21).



Графикон 21. Алопеција



## Бол у грудима

Дескриптивна статистика за бол у грудима: код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 43.

Табела 43. Бол у грудима

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	28.89	25.65	33.33	.00	66.67
	2	28.25	26.12	33.33	.00	66.67
	3	21.38	23.66	33.33	.00	66.67
GP	1	32.78	27.10	33.33	.00	100.00
	2	30.56	26.25	33.33	.00	100.00
	3	22.22	20.73	33.33	.00	66.67
Укупно	1	30.83	26.34	33.33	.00	100.00
	2	29.41	26.10	33.33	.00	100.00
	3	21.79	22.16	33.33	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=8,205$ ;  $p<0,001$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=0,359$ ;  $p=0,550$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,241$ ;  $p=0,786$ ).

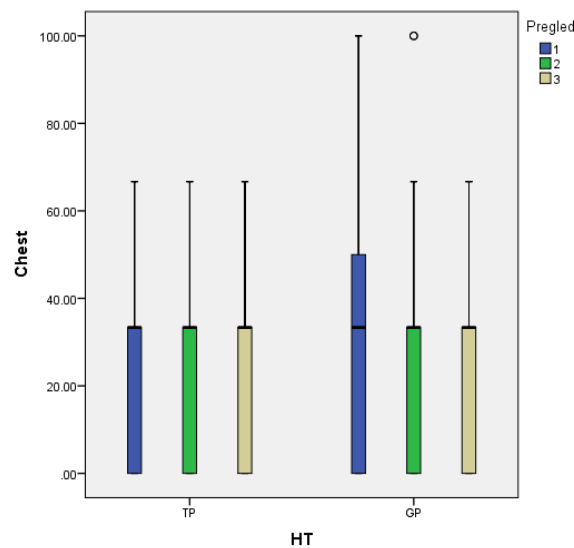
Даље тестирање је обухватило испитивање разлике између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 44).

Табела 44. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р	Р	Р
		вредност	вредност	вредност
ТР	1		1.000	.074
	2	1.000		.048
	3	.074	.048	
ГР	1		.971	.009
	2	.971		.058
	3	.009	.058	

Разлике су значајне у обе групе и то између другог и трећег у ТР групи, а између првог и трећег у ГР групи. Разлика између другог и трећег је на самој граници конвенционалног нивоа значајности.

Резултати су и графички приказани (Графикон 22).



Графикон 22. Бол у грудима

### Бол у руци или рамену

Дескриптивна статистика за бол у руци или рамену: код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 45.

Табела 45. Бол у рамену и руци

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
TP	1	3.89	12.41	.00	.00	66.67
	2	4.52	13.07	.00	.00	66.67
	3	5.03	12.05	.00	.00	33.33
GP	1	7.78	17.75	.00	.00	100.00
	2	7.22	16.34	.00	.00	66.67
	3	5.23	13.94	.00	.00	66.67
Укупно	1	5.83	15.38	.00	.00	100.00
	2	5.88	14.81	.00	.00	66.67
	3	5.13	12.95	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,197$ ;  $p=0,306$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=0,869$ ;  $p=0,353$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,736$ ;  $p=0,181$ ).

### Остали симптоми

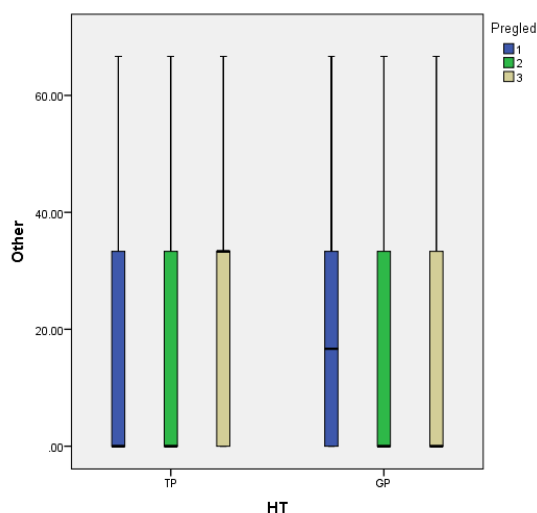
Дескриптивна статистика за остале симптоме код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 46.

Табела 46. Остали симптоми

ХТ	Преглед	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	17.22	20.80	.00	.00	66.67
	2	19.21	22.49	.00	.00	66.67
	3	18.24	19.13	33.33	.00	66.67
ГР	1	20.00	22.30	16.67	.00	66.67
	2	20.00	23.13	.00	.00	66.67
	3	15.69	20.39	.00	.00	66.67
Укупно	1	18.61	21.52	.00	.00	66.67
	2	19.61	22.72	.00	.00	66.67
	3	16.99	19.70	.00	.00	66.67

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,941$ ;  $p=0,393$ ), нема статистички значајне разлике између група независно од мерења ( $F=0,011$ ;  $p=0,918$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,070$ ;  $p=0,346$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 23).



Графикон 23. Остали симптоми

### Употреба аналгетика

Дескриптивна статистика употребе аналгетика код свих пацијената заједно и по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 47.

Табела 47. Употреба аналгетика

ХТ	Преглед	N	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
ТР	1	60	8.33	14.56	.00	.00	33.33
	2	59	16.38	16.81	.00	.00	33.33
	3	53	16.98	16.82	33.33	.00	33.33
ГР	1	60	10.56	15.64	.00	.00	33.33
	2	60	19.44	16.57	33.33	.00	33.33
	3	51	14.38	16.67	.00	.00	33.33
Укупно	1	120	9.44	15.08	.00	.00	33.33
	2	119	17.93	16.69	33.33	.00	33.33
	3	104	15.71	16.72	.00	.00	33.33

На основу резултата MIX модела утврђено је да постоји статистички значајна разлика између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=19,783$ ;  $p<0,001$ ), не постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=0,126$ ;  $p=0,723$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=2,519$ ;  $p=0,085$ ).

Даљим поређењима је тестирана разлика између мерења у оквиру сваке групе посебно (Табела 48).

Табела 48. Тестирање разлике у оквиру сваке групе посебно

ХТ	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		Р	Р	Р
ТР	1		<0.001	<0.001
	2	<0.001		.594
	3	<0.001	.594	
ГР	1		<0.001	.023
	2	<0.001		.224
	3	.023	.224	

У групи ТР евидентно је да постоји значајна разлика између првог мерења са остала два, док између другог и трећег разлика није статистички значајна. У групи ГР такође постоји значајна разлика између првог и остала два мерења, али нема разлике између другог и трећег мерења.

*Промене укупног квалитета живота у односу на карактеристике пацијената*

**Старост**

Дескриптивна статистика ГН код свих пацијената заједно и по старосним групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 49.

Табела 49. Укупни квалитет живота у односу на старосне групе

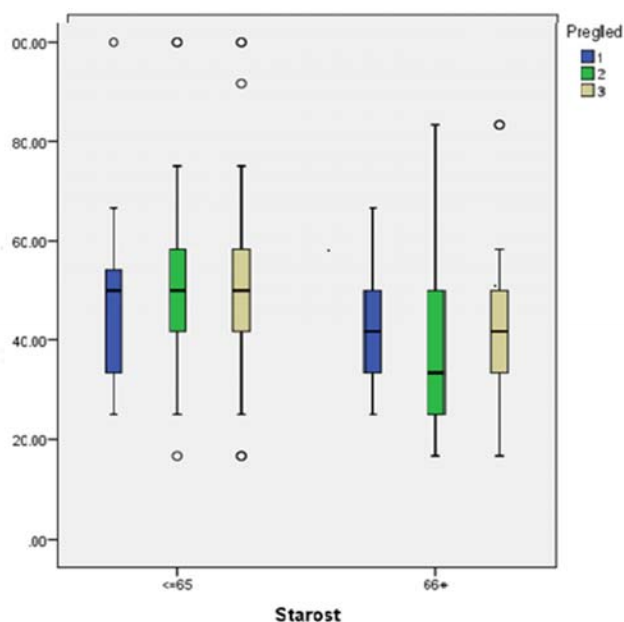
Старост	Преглед	N	Аритм средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
<=65	1	75	46.44	14.64	50.00	25.00	100.00
	2	75	48.67	16.95	50.00	16.67	100.00
	3	63	51.85	17.48	50.00	16.67	100.00
66+	1	45	39.81	12.67	41.67	25.00	66.67
	2	44	39.39	15.29	33.33	16.67	83.33
	3	41	40.45	14.97	41.67	16.67	83.33
Укупно	1	120	43.96	14.25	41.67	25.00	100.00
	2	119	45.24	16.90	41.67	16.67	100.00
	3	104	47.36	17.39	50.00	16.67	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,917$ ;  $p=0,403$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=9,226$ ;  $p=0,003$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,006$ ;  $p=0,369$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у првом ( $p=0,013$ ), другом ( $p=0,004$ ) и трећем ( $p=0,004$ ) мерењу.

Резултати су и графички приказани (Графикон 24).

GH



Графикон 24. Укупни квалитет живота у односу на старосне групе

### Патохистолошки тип тумора

Дескриптивна статистика GH код свих пацијената заједно и по патохистолошком (PH) налазу у сва три испитивана времена је приказана у табели 50.

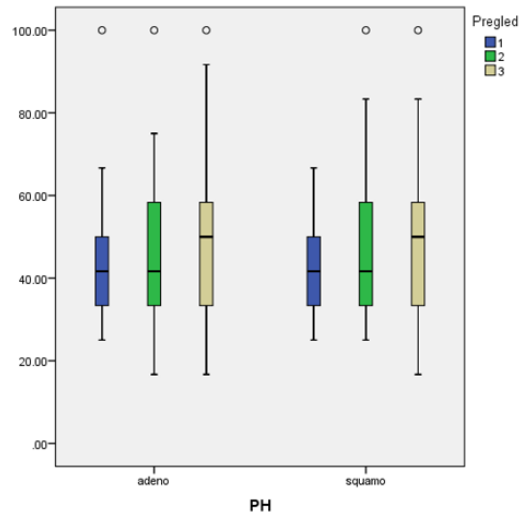
Табела 50. Укупни квалитет живота у односу на патохистолошки тип тумора

PH	Преглед	N	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
Adeno Ca	1	63	44.18	14.86	41.67	25.00	100.00
	2	62	44.62	17.08	41.67	16.67	100.00
	3	51	46.57	18.27	50.00	16.67	100.00
Squamo Ca	1	57	43.71	13.66	41.67	25.00	66.67
	2	57	45.91	16.82	41.67	25.00	100.00
	3	53	48.11	16.64	50.00	16.67	100.00
Укупно	1	120	43.96	14.25	41.67	25.00	100.00
	2	119	45.24	16.90	41.67	16.67	100.00
	3	104	47.36	17.39	50.00	16.67	100.00



На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,533$ ;  $p=0,220$ ), не постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=0,278$ ;  $p=0,599$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,855$ ;  $p=0,161$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 25).



Графикон 25. Укупни квалитет живота у односу на патохистолошки тип тумора

### Перформанс статус (PS)

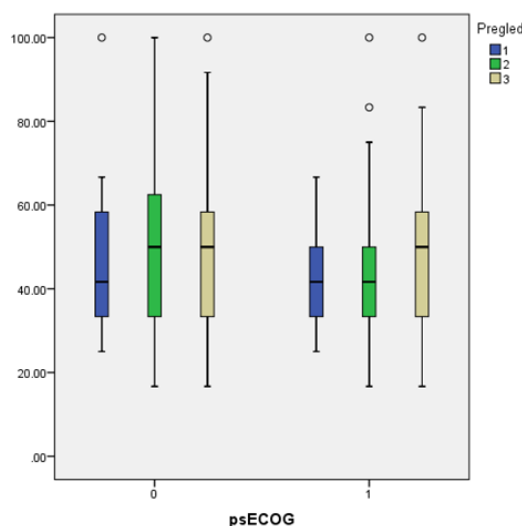
Дескриптивна статистика GH код свих пацијената заједно и по PS у сва три испитивана времена је приказана у табели 51.

Табела 51. Укупни квалитет живота у односу на PS (ECOG)

PS	Преглед	N	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
0	1	32	45.57	17.45	41.67	25.00	100.00
	2	32	49.22	20.23	50.00	16.67	100.00
	3	31	50.27	20.47	50.00	16.67	100.00
1	1	88	43.37	12.96	41.67	25.00	66.67
	2	87	43.77	15.37	41.67	16.67	100.00
	3	73	46.12	15.90	50.00	16.67	100.00
Укупно	1	120	43.96	14.25	41.67	25.00	100.00
	2	119	45.24	16.90	41.67	16.67	100.00
	3	104	47.36	17.39	50.00	16.67	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=2,805$ ;  $p=0,065$ ), не постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=2,250$ ;  $p=0,136$ ), а не постоји ни статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=1,635$ ;  $p=0,200$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 26)



Графикон 26. Укупни квалитет живота у односу на PS

### Стадијум болести

Дескриптивна статистика GH код свих пацијената заједно и по стадијуму у сва три испитивана времена је приказана у табели 52.

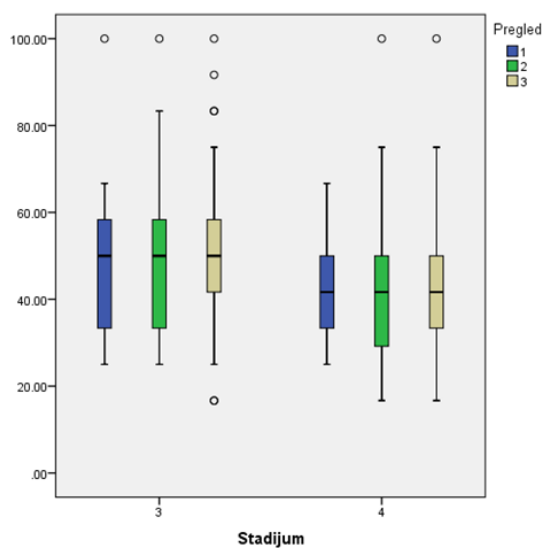
Табела 52. Укупни квалитет живота у односу на стадијум болести

Стадијум	Преглед	N	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
3	1	63	46.30	16.31	50.00	25.00	100.00
	2	63	48.41	17.45	50.00	25.00	100.00
	3	56	50.74	17.79	50.00	16.67	100.00
4	1	57	41.37	11.13	41.67	25.00	66.67
	2	56	41.67	15.65	41.67	16.67	100.00
	3	48	43.40	16.21	41.67	16.67	100.00
Укупно	1	120	43.96	14.25	41.67	25.00	100.00
	2	119	45.24	16.90	41.67	16.67	100.00
	3	104	47.36	17.39	50.00	16.67	100.00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=1,359$ ;  $p=0,261$ ), постоји статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=5,617$ ;  $p=0,019$ ), а не постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=0,872$ ;  $p=0,421$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да постоји значајна разлика између група у другом ( $p=0,032$ ) и трећем ( $p=0,015$ ) мерењу а у првом је близу конвенционалног нивоа значајности ( $p=0,058$ ).

Резултати су и графички приказани (Графикон 27).



Графикон 27. Укупни квалитет живота у односу стадијум болести

### Укупни квалитет живота у односу на одговор на терапију (RECIST 1.1)

Дескриптивна статистика GH код свих пацијената заједно и по одговору на терапију по групама у сва три испитивана времена је приказана у табели 53.

Табела 53. Укупни квалитет живота у односу на одговор на терапију након IV циклуса ХТ

Одговор након IVц	Преглед	N	Аритмет средина	SD	Медиана	Минимум	Максимум
PR	1	42	47,82	16,05	50,00	25,00	100,00
	2	42	49,80	18,63	50,00	16,67	100,00
	3	42	51,59	17,58	50,00	16,67	100,00
SD	1	43	42,64	12,49	41,67	25,00	66,67
	2	43	47,09	15,95	50,00	25,00	100,00
	3	43	48,26	16,52	50,00	25,00	100,00
PD	1	19	44,74	14,49	50,00	25,00	66,67
	2	19	40,35	12,50	41,67	16,67	58,33
	3	19	35,96	14,45	33,33	16,67	58,33
Укупно	1	104	45,11	14,44	45,83	25,00	100,00
	2	104	46,96	16,75	41,67	16,67	100,00
	3	104	47,36	17,39	50,00	16,67	100,00

На основу резултата MIX модела утврђено је да нема статистички значајне разлике између ова три мерења код свих пацијената заједно ( $F=0,330$ ;  $p=0,720$ ), не постоји ни статистички значајна разлика између група независно од мерења ( $F=2,628$ ;  $p=0,077$ ), али је близу конвенционалног нивоа значајности, а постоји статистички значајна интеракција између групе и мерења ( $F=6,321$ ;  $p<0,001$ ).

Накнадним поређењима утврђено је да су једине значајне разлике између група у трећем мерењу и то између PR и PD ( $p=0,003$ ) и SD и PD ( $p=0,025$ ).

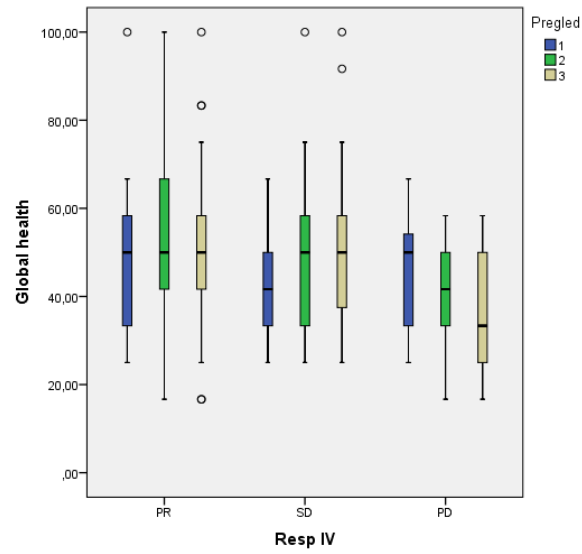
Анализирајући податке кроз време, утврђене разлике су приказане у табели 54.

Табела 54. Промене GH током времена у односу на терапијски одговор

Одговор након IVц	Преглед	Преглед		
		1	2	3
		р вредност	р вредност	р вредност
PR	1		,516	,082
	2	,516		,466
	3	,082	,466	
SD	1		,007	,003
	2	,007		1,000
	3	,003	1,000	
PD	1		,130	,002
	2	,130		,060
	3	,002	,060	

Евидентно је да нема значајних разлика у оквиру PR групе, неке разлике су значајне у PD групи и готово све разлике су значајне у SD групи.

Резултати су и графички приказани (Графикон 28).



Графикон 28. Укупни квалитет живота у односу на терапијски одговор

## 5. ДИСКУСИЈА

Циљеви наше опсервационе, аналитичке, проспективне, “*case-control*” студије били су да свеобухватно проценимо, пратимо и поредимо QoL пацијената оболелих од узнапредовалог NSCLC (IIIb и IV стадијум болести) током времена између две групе пацијената које су лечене различитом врстом хемиотерапијског протокола у првој терапијској линији.

Поређене су разлике у GH у односу на предтерапијске параметре пацијената (године живота, стадијум болести, хистолошки тип тумора и перформанс статус). Анализирали смо и утицај туморског одговора на ХТ (RECIST 1.1) на GH.

NSCLC чини око 85% свих случајева карцинома плућа. Нажалост, у лечењу NSCLC преживљавање пацијената у узнапредовалим стадијумима болести је релативно кратко тако да је фокусирање на квалитет преосталог живота један од најважнијих ако не и најважнији циљ у лечењу ових болесника. (153)

Њихове терапијске опције су најчешће ограничене и подразумевају примену ХТ и/или РТ, као и укључивање раног палијативног збрињавања. (154, 155)

Већина студија које су процењивале QoL код NSCLC поредиле су пацијенте који су добијали најбољу потпорну негу (*best supportive care* - BSC) и платинске дублете, не-платинске дублете и нове циљане агенсе. Резултати су веома раличити али најчешће показују побољшање преживљавања и побољшање неких компоненти квалитета живота у групама са активним лечењем. (156, 157)

*Helsing* и сарадници су показали да примена ХТ код узнапредовалог NSCLC у односу на пацијенте који су добијали BSC значајно побољшава преживљавање и смањује интензитет симптома (диспнеја, бол, несаница и социјално функционисање). (158)

Резултати досадашњих студија које су се бавили поређењем група пацијената лечених различитим платинским дублетима су веома хетерогени. Не-платински дублети поређени са платинским најчешће су показали краће преживљавање пацијената али без значајније разлике у QoL. (159, 160)

Отежавајућа околност код процене QoL настаје због релативно кратког преживљавања болесника са узнапредовалим NSCLC и односи се на кратак период праћења. У нашу студију је укључено 120 пацијената да би након 2. циклуса ХТ дванаест пацијената имало

прогресију болести (RECIST 1.1) и лечење им је настављено применом ХТ друге линије и/или РТ. Четири пацијента је преминуло током трајања студије.

NSCLC се јавља код старије популације и чешће код мушкараца. (4) У нашој студији просечна старост пацијената била је 62 године (од 36 до 75 година). Старијих од 65 година било је 37,5%. У групи леченој по протоколу *paclitaxel-cisplatin* (TP) просечна старост била је 61,18 година а у групи леченој по протоколу *gemcitabin-cisplatin* (GP) 62,90 године. Већина пацијената била је мушког пола (72,5%). Однос између броја мушкараца и жена је износио 2,6:1. Није било значајне разлике у односу на старост и пол пацијената између испитиваних група ( $p=0,280$ ,  $p=0,540$ ). Овај однос се минимално разликује од односа између полова оболелих у Србији. Према подацима Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут” за 2013. годину однос је износио 2,7:1. У свету и код нас постоји тенденција смањења односа мушкараца и жена која се може се објаснити трендом пораста инциденце карцинома плућа код жена у свету, па и код нас. Могући разлози за чешће обољевање жена у последњих неколико деценија су пораст конзумације цигарета али је забележен пораст инциденце карцинома плућа и код жена непущача. (161)

У односу на хистолошки тип NSCLC, утврђено је да је у нашем испитивању постојала скоро једнака заступљеност аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома (у TP групи 55% према 45% а у GP групи 50% према 50%). У свету долази до смањења учесталости сквамозелуларног карцинома плућа а учесталост аденокарцинома је у порасту. Тренд смањења учесталости сквамозелуларног карцинома видљив је и у Европи. Као разлог наводи се смањење броја пушача и промена у саставу цигарета су довеле до смањења дејства полицикличних ароматичних угљоводоника који су одговорни за развој овог хистолошког типа карцинома. (162, 163)

Иако у развијеним земљама инциденца сквамозелуларног карцинома опада, у нашем истраживању и према резултатима Института за јавно здравље “Др Милан Јовановић-Батут” показано је да у нашој земљи тај тренд још увек није изражен (аденокарцином/ сквамозелуларни карцином) због распрострањене навике пушења цигарета у нашој популацији и повезаности исте са развојем сквамозелуларног карцинома. (5)

Већина пацијената оболелих од карцинома плућа се дијагностикује у одмаклом стадијуму болести (III стадијум 28%, IV стадијум 40%). Карцином плућа је подмукла болест,



углавном се не испољава специфичним симптомима, често напредује без икаквих наговештаја а први симптоми буду последица удаљених метастаза. (47)

У нашем истраживању стадијум IIIb у TP групи имало је 28 (46,7%) а стадијум IV 32 (53,3%) пацијента. У GP групи у стадијуму IIIb било је 35 (58,3%) а у стадијуму IV 25 (41,7%) пацијената.

PS представља квантитативну процену општег стања онколошког болесника и његове активности у свакодневном животу. Поред стадијума болести, PS у највећој мери утиче на терапијске опције. Бољи PS је доказано параметер боље прогнозе и дужег преживљавања пацијента. Тако се очекује да готово сви болесници са PS 0 (ECOG) преживе једну годину, код болесника са PS 1 очекивано једногодишње преживљавање је 68%, код болесника са PS 2 очекивано једногодишње преживљавање је 12%, док код болесника са PS 3 може се очекивати једногодишње преживљавање од свега 8%. (164)

*Prigerson* и сарадници и *American Society for Clinical Oncology guidelines* препоручује примену ХТ само код пацијената са добрим PS (0 и 1). (106, 165)

У нашој студији у TP групи имали смо 15 (25%) пацијената са PS 0 и 45 (75%) са PS 1. У GP групи смо имали 17 (28,3%) са PS 0 и 43 (71,7%) са PS 1. Дистрибуција пацијената у групама је хомогена и није било значајне разлике у овом параметру ( $p=0,680$ ).

Параметри крвне слике се сматрају значајним прогностичким параметром код пацијената са различитим врстама солидних карцинома. Анемијски синдром се често јавља код пацијената са малигном болешћу у моменту дијагнозе (преко 40%) а након почетка лечења ХТ проценат је до 90%. Наше истраживање је показало да је пре почетка лечења 20% пацијената имало благ анемијски синдром без разлике међу групама. У бројним истраживањима је показано да анемијски синдром представља значајан негативан прогностички фактор (*Caro* и сарадници) као и да негативно утиче на укупан QoL. (166) Механизми настанка су комплексни а најзначајнију улогу имају инфламаторни цитокини, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  и *interleukin-6* али и многи други. Наши резултати показују да су пацијенти у TP групи имали значајно виши број тромбоцита ( $p<0,001$ ). Присуство тромбоцитозе такође је негативан прогностички фактор и показатељ лоше прогнозе код карцинома плућа (*Maraz* и сарадници). (167)

Терапијски одговор процењен је према RECIST 1.1 након II и IV циклуса ХТ. Није било статистичке значајности у одговору између група. Ни један пацијент није имао CR. Након II циклуса ХТ у групи TP PR имало је 59,3%, SD 33,9% болесника а након IV PR имало је 43,4%, SD 35,8% болесника. У GP групи након II циклуса ХТ PR имало је 53,3%, SD 33,3% а након IV 37,3% PR и 47,1% SD. Неповољан терапијски одговор (PD) након II циклуса ХТ имало је 6,8% у TP и 13,3% у GP групи. Након IV циклуса 20,8% у TP и 15,7% у GP групи пацијената. Наши резултати се подударају са резултатима других аутора који показују да је код узнапредовалог NSCLC редак CR (мање од 2 %) а проценат иницијалног (након II циклуса ХТ) повољног одговора на ХТ са платином и цитостатицима треће генерације -PR и SD у првој линији достиже највише до 79%. Процент повољног одговора значајно пада након IV циклуса ХТ и касније. (168, 169)

Према бројним мултицентричним студијама и светским водичима за лечење малигних болести оба хемиотерапијска протокола која су примењивана у нашој студији су препоручена за примену у првој терапијској линији код NSCLC са сличним процентом одговора на терапију. (170)

Механизам дејства и профил токсичности *paclitaxela* и *gemcitabina* као и временски редослед примене терапије су различити што може утицати на различит QoL пацијената.

О процени QoL у свакодневној клиничкој пракси се мало говори, упркос томе што је препознат значај за праћење болести и побољшање комуникације између здравственог тима и пацијента.

Укупни квалитет живота (*Global health* -GH) представља укупну процену здравственог стања од стране самог болесника. Примена ХТ не сме да погорша GH током времена. Наше истраживање је показало да није било статистички значајног нарушавања али ни побољшања GH током трајања лечења ХТ ( $p=0,228$ ). Осим тога није било разлике у GH између испитиваних група пацијената ( $p=0,906$ ).

*Wintner* и сарадници показали су да примена ХТ као самосталног модела лечења пацијената са узнапредовалим NSCLC без обзира на број циклуса ХТ нема утицај на погоршање GH. (171)

Наши резултати нису у складу са резултатима мањег броја истраживања (*Braun* и сарадници) који су нашли да GH показује ниже скорове код пацијената који су лечени ХТ

у односу на тек дијагностиковане пацијенте сугеришући да ХТ негативно утиче на QoL. (172)

Студија коју су спровели *Karczmarek-Borowska* и сарадници укључила је болеснике са узнапредовалим NSCLC који су лечени ХТ. У овој групи, истраживачи су открили негативну корелацију између броја примењених циклуса ХТ и нивоа GH - што је било више циклуса ХТ, то је био нижи GH - посебно код особа старијих од 65 година. (173)

*Bonomi* и сарадници поредили су ефекте лечења на QoL пацијената са NSCLC лечених применом два хемиотерапијска протокола (*paclitaxel-ciplatin* и *etoposid-cisplatin*) и нађено је да је дошло до пада QoL током времена у обе испитиване групе и дуже преживљавање пацијената у *paclitaxel-ciplatin* групи. (174)

Физичко функционисање (*Physical function-PF*) је способност пацијената оболелих од карцинома да успешно обављају свакодневне захтеве који захтевају физичку активност (обављање куповине, шетња, облачење...) и веома је важан сегмент QoL. Већина светских истраживања показала је да примена ХТ код карцинома плућа нема негативан ефекат на физичко функционисање пацијената (*Claassens* и сарадници, *Wintner* и сарадници) (175,171)

У нашем истраживању пацијенти из ТР групе имали су укупно бољи скор PF у односу на пацијенте GP групе ( $p=0,003$ ). Током времена у оквиру групе ТР није било значајних промена у PF док је у групи GP постојало побољшање PF између првог и трећег мерења, односно током трајања лечења.

Истраживање које су спровели *Efficace* и сарадници у оквиру EORTC студије бр 08975 показало је да почетна процена QoL а нарочито физичког функционисања представља важан прогностички фактор за болеснике са карциномом плућа. (176)

Обављање дужности (*Role function -RF*) односи се на способност појединца да обавља послове типичне за одређено животно доба а посебно одређене друштвене обавезе (посао, хоби). Слабљење ове способности болесника утиче и на друге сегменте QoL а највише на социјално и емоционално функционисање (*Anatchkova* и сарадници) (177)

RF није показало значајну разлику између наших испитиваних група ( $p=0,190$ ). У групи GP нема значајнијих разлика током времена праћења док у ТР групи постоји тренд благог опадања ове способности у односу на почетно мерење. Према другим истраживачима (*Kuentner* и сарадници, *Franceschini* и сарадници) RF после емоционалног показује други

најнижи скор на почетку праћења болесника са карциномом плућа и погоршава током трајања болести значајно реметећи укупан QoL. (178, 179)

Код емоционалног функционисања (EF) није било значајније разлике ни међу испитиваним групама ( $p=0,684$ ) пацијената а ни значајнијег погоршња током времена ( $p=0,906$ ). Наши резултати се нешто разликују од резултата већине истраживача који су се бавили овим проблемом (*Zabora* и сарадници, *Chambers* и сарадници), где је у скор за емоционално функционисање пацијената био низак и погоршавао се током трајања болести. Нађено је да пацијенти оболели од карцинома плућа имају највиши ниво стреса у поређењу са оболелим од малигнитета других локализација. (180, 181)

NSCLC је такође повезан са вишим стопама емоционалног стреса и депресије у поређењу са свим другим малигним болестима. (182)

Пре око три деценије примећено је да ХТ може имати негативан утицај на когнитивно функционисање (KF) пацијената. Опадање KF више је испитивано код малигних болести других локализација (дојка, дебело црево, хематолошки малигнитети) из разлога што болесници са карциномом плућа имају релативно кратко преживљавање а KF опада постепено и промене није лако препознати у кратком временском периоду. (183)

Наведена запажања су потврђена у нашој студији, KF показало је значајан пад током времена у обе испитиване групе пацијената ( $p=0,006$ ) иако је време праћења релативно кратко. У TP групи је израженији тренд пада у односу на предтерапијске скорове али без значајне разлике у односу на GP групу. Наши резултати се поклапају са студијама које су се бавиле специфичним когнитивним проблемима код болесника са карциномом нарочито у току примене ХТ а абнормалности су видели у психомоторном функционисању, вербалном учењу и способности, извршним функцијама, језику, визуално-просторним вештинама и меморији. (184)

Социјално функционисање (SF) код наших пацијената показало је значајан тренд пада у односу на почетну вредност (пре отпочињања терапије) у обе групе пацијената ( $p<0,001$ ) али није било значајне разлике између група. Сазнање пацијената да болују од малигне болести и честе посете здравственим установама било због спровођења специфичне онколошке терапије или других обавеза заокупљају их и они имају мање времена за контакте са пријатељима, родбином, посећивање културних догађаја и сл. Постојање

симптома и знакова болести као и нежељени ефекти терапије утичу на пацијенте тако да се они углавном повлаче и смањују социјалне контакте што је ово истраживање и показало. У до сада публикованим радовима из ове области социјално функционисање пацијената са карциномом плућа прогресивно је опадало током времена без обзира којом врстом терапије су лечени. Виши скорови су били и бољи предиктори преживљавања ових пацијената (*Braun* и сарадници). (185)

Бројни симптоми прате болеснике оболеле од NSCLC. Присуство изражених симптома и брзо физичко пропадање, испољавају значајан негативан утицај на емоционалне, социјалне и духовне домене QoL и утичу на појаву израженог психолошког дистреса код ових болесника. (186)

Пацијенти у нашим испитиваним групама лечени су хемиотерапијским протоколима који имају различит механизам дејства и профил токсичности па смо очекивали значајне разлике у испољавању појединих симптома, нарочито оних који су повезани са нежељеним ефектима лечења.

*Iyer* и сарадници су нашли да је замор код пацијената са карциномом плућа најчешћи симптом и јавља се код 98% оболелих. (187) Последица је утицаја малигне болести а погоршава га и примена ХТ. Негативно утиче на укупни QoL, ограничава болеснике у обављању свакодневних активности и смањује комплијансу за примену планиране ХТ. (188)

У нашем истраживању пацијенти који су примали GP терапијски протокол имали су знатно више скорове у поређењу са TP групом (у симптоматским скалама виши скорови значе и виши ниво симптома) ( $p < 0,001$ ). Пацијенти из TP групе имали су мање изражен замор али и приметан тренд раста у односу на почетне вредности (пре терапије). *Bower* и сарадници су нашли да је замор од стране пацијената означен као најтежа нуспојава онколошке терапије. Око 66% пацијената тврдило је да проблеми изазвани замором утичу свакодневни живот више него они изазвани болом. (189)

Значај и утицај замора на QoL наводи нас на закључак да је неопходно пратити кретање овог симптома током трајања болести и размотрити наставак ХТ или промену хемиотерапијског протокола уколико пацијент процењује да му је значајно нарушен QoL.

Мучнина и повраћање пре почетка терапије није била изражен симптом код наших болесника. С обзиром да се ради о хемиотерапијским протоколима који су високо еметогени очекивана је појава хемиотерапијом индуковане мучнине и повраћања (*Chemotherapy-induced nausea and vomiting-CINV*) код неких болесника и поред примењене адекватне антиеметичке терапије. (190)

Ниво мучнине и повраћања био је највиши у обе испитивање групе на мерењу након II циклуса ХТ. Постојао је значајно виши ниво овог симптома у GP групи ( $p=0,029$ ). Након препознавања овог проблема антиеметична терапија и друге мере симптоматског и супортивног лечења су интензивирани па је овај проблем значајно мањи на трећем мерењу (након IV циклуса ХТ). Овде смо показали да на време препознат проблем и адекватна симптоматска терапија доводе до побољшања симптома а тиме се позитивно утиче и на укупан QoL ових болесника. Мучнина и повраћање су важни предиктори патње пацијената током ХТ, тешкоћа са спровођењем терапије, поремећаја друштвеног живота и прекида рада. (191)

Бол повезан са малигном болешћу може настати у свим фазама малигне болести, прогресиван је и хроничан са епизодама погоршања. Канцерски бол је мултикаузалан, мултифокалан и динамичан. Процењује се да око 75% пацијената оболелих од карцинома живе са хроничним болом. (192)

Канцерски бол може бити узрокован тумором директно (туморска инфилтрација или компресија околних ткива), антинеопластичном терапијом, малигном болешћу индиректно (декубиталне ране, инфекције), придруженом немалигном болешћу (дијабетесна полинеуропатија, реуматоидни артритис...). Дуготрајан бол може бити повезан са погоршањем других симптома укључујући депресију и замор. Укупни ниво бола је био виши у GP групи ( $p=0,006$ ) али је и у овој групи ниво бола значајно опадао током времена, односно након почетка лечења ХТ. Већина студија је потврдила повољан ефекат ХТ на ниво бола али неки аутори наводе да одређеним случајевима ХТ може негативно утицати на бол због појаве неуропатије (*Breivik* и сарадници) (193)

Активан мултидисциплинарни приступ је неопходан за контролу бола код пацијената са узнапредовалим карциномом плућа. Мултифакторијална природа хроничног канцерског бола често се недовољно разуме. Недостатак комуникације између лекара и пацијента лечење бола чини мање ефикасним. Мерење субјективног доживљаја бола у оквиру

упитника или специфичним скалама помаже да благовремено интервенишемо применом фармаколошких или нефармаколошких мера.

Преваленца диспнеје у узнапредовалом карциному плућа креће се од 29% до 74%.

(194)

Већина до сада публикованих студија од којих је највећа норвешка студија из 2009. године на 432 пацијената са узнапредовалим NSCLC, показале су позитиван ефекат ХТ на смањење диспнеје. (195)

*Rolski* и сарадници испитивали су утицај ХТ на диспнеју код NSCLC у III и IV стадијуму болести. Пацијенти су лечени протоколима: *cisplatin-etoposid*, *cisplatin-vinorelbin* и *cisplatin-gemcitabin* и нађено је смањење диспнеје за 60% током праћења у просеку 6 месеци у односу на почетне вредности без разлике између пацијената лечених различитим ХТ протоколима.

(196)

У нашем испитивању пацијенти GP групе имали су значајно виши ниво диспнеје ( $p=0,050$ ). Током периода праћења показује тренд благог пада али не значајно ни у једној од испитиваних група.

Узроци диспнеје могу бити различити: директни- захваћеност плућног ткива тумором, индиректни- респираторне компликације везане за карцином (постопструктивно запаљење плућа, плеурални излив), компликације лечења (секундарна фиброза последица ХТ или РТ), респираторни коморбидитети (плућна емболија) и придружене болести и стања (ХОБП, потхрањеност, претходне ресекције плућа). Праћењем интензитета овог симптома можемо га раније уочити и применити палијативне мере (бронходилататори, РТ, плеурална пункција) у циљу побољшања QoL. (197)

Несаница погађа до 50 % пацијената оболелих од малигних болести, доприносећи осећању замора а и имуносупресији. (198)

Пацијенти из обе групе имали су израженију несаницу током трајања лечења у односу на почетне вредности. Пацијенти из TP групе имали су значајно ниже скорове од пацијената GP групе ( $p=0,003$ ).

Позитиван ефекат лечења несанице на QoL је доказан у бројним студијама. Студије

(*Ishak* и сарадници, *Kyle* и сарадници) указују и на то да истовремено лечење и несанице и коморбидитета доводи до позитивних ефеката на обе болести. (199, 200)

Код пацијената са NSCLC препоручује се рутински скрининг за поремећаје спавања. Уколико постоји сумња на исте потребна је темељна процена сна користећи смернице добре клиничке праксе и, ако је потребно, упућивање код специјалисте за поремећаје спавања ради прецизније дијагностике и лечења. (201)

Губитак апетита и губитак у телесној тежини (ТТ) имају значајан утицај на QoL. *Scott* и срадници су пацијенте са локално узнатредовалим и метастатским NSCLC поделили у две групе: оне са стабилном ТТ и са губитком ТТ зависно од тога да ли су мали губитак ТТ < 5% или > 5% од почетне ТТ. Пацијенти са стабилном ТТ имали су бољи укупни QoL и мањи ниво умора и бола у односу на пацијенте са губитком ТТ. (202)

Губитак апетита у нашој студији је израженији након започињања лечења ХТ и значајно је већи у односу на почетне вредности у обе групе испитаника ( $p < 0,001$ ). Нема разлике међу групама леченим различитим ХТ протоколима ( $p = 0,139$ ).

Азијско-Пацифичка студија квалитета живота код пацијената са карциномом плућа испитивала је да ли почетни скор за губитак апетита утиче на преживљавање. Пацијенти са мање израженим губитком апетита живели су у просеку 5 месеци дуже од пацијената са скором вишим од 75. Стимулисање апетита требало би размотрити код пацијената са већим губитком у ТТ (преко 10%). (203, 204)

Највише испитивани лекови који се користе у ове сврхе су анаболички хормони (*megestrol*) и канабиноиди (*Vaughan* и срадници). Оба средства су показала позитивне ефекте у погледу стимулације апетита и повећања ТТ. (205)

Пацијенти, посебно они са узнатредовалим карциномом, често имају вишеструке факторе као узрочнике опстипације као што су употреба опиоидних аналгетика, смањен унос хране и течности, смањена покретљивост, старији пацијенти, или узроци непосредно везани за малигну болест као што су делимична опструкција црева, малигна хиперкалцемија и затвор индукован ХТ. (206)

Наше истраживање је показало да је опстипација је у обе групе пацијената значајно израженија на другом и трећем мерењу ( $p < 0,001$ ) без статистички значајне разлике између испитиваних група ( $p = 0,164$ ).



У истраживањима других аутора показана је значајна повезаност између примене ХТ код различитих врста тумора и појаве опстипације са учесталошћу од око 31%. Овај симптом је израженији код старијих и хоспитализованих пацијената. Ови пацијенти углавном имају лошији PS и смањену покретљивост, лошији нутритивни статус, QoL и узимају лекове који доприносе затвору (опиоиде). (207)

Хемотерапијом индукована дијареја је уобичајена нуспојава лечења карцинома и може изазвати значајну смртност. Такође може довести до одлагања примене ХТ и редукције дозе лекова што доприноси мањој ефикасности лечења. Студије су показале да дијареја, уз мучнину и повраћање, више него други симптоми има утицај на лошији QoL. (208)

Према истраживању *Peterson*-а и срадника ризик за појаву мукозитиса и дијареје градуса 3-4 код примене платинских дублета у лечењу NSCLC је за *paclitaxel-cisplatin* 1,59% и за *gemcitabin-cisplatin* 1,08%. (209)

Код свих пацијената у нашој студији очекивано постоји значајно повећање учесталости дијареје у односу на почетно мерење ( $p=0,003$ ). Међутим нашли смо већу учесталост дијареје у GP групи у 2. и 3. мерењу у поређењу са TP групом ( $p=0,069$ ).

Финансијски проблеми често прате болеснике са карциномом плућа. *Zimmermann* и срадници су нашли да се они често појављују у овој групи пацијената и значајно утичу на QoL, док *Lovgren* и сарадници тврде да се финансијски проблеми јављају само током раног периода лечења. (210, 211)

Наше истраживање је показало резултате у складу са резултатима других аутора. Скорови за финансијске потешкоће имали су значајан тренд раста током периода праћења у обе испитиване групе пацијената ( $p<0,001$ ). Нема значајне разлике између група међусобно ( $p=0,123$ ).

Пацијенти током трајања болести у већини случајева нису у стању да раде и троше своја финансијска средства на повећане трошкове живота због болести. Резултати нашег истраживања су у складу са онима из велике студије *Buzaglo*-а и срадника који су нашли да пацијенти оболели од карцинома плућа има највишу стопу ( $> 8\%$ ) озбиљних финансијских последица и личног банкрота у поређењу са свим осталим малигним болестима. (212)

Додатни упитник за пацијенте са карциномом плућа (LC-13) омогућава нам ближе одређивање тежине симптома повезаних са овом болешћу (диспнеја, кашаљ, хемоптизије, стоматитис, дисфагија, неуропатија, алопеција, бол у грудима, бол у рамену и руци, остали симптоми и употреба аналгетика) као и праћење кроз време ради адекватног сузбијања и лечења.

Рана детекција појаве или погоршања симптома знакова болести кроз периодичне процене QoL омогућава благовремене терапијске интервенције у циљу њиховог ублажавања.

Диспнеја испитивана и у оквиру овог упитника (LC-13) показала је смањење нивоа симптома током лечења у односу на мерење пре започињања терапије у обе испитиване групе. Постоје статистичке разлике између група тако да су пацијенти који су примали GP хемиотерапијски протокол имали виши скор овог симптома у сва три мерења и значајно лошији скор од пацијената са TP протоколом ( $p=0,003$ ). Ови резултати се поклапају са резултатима које смо добили у оквиру основног (“core”) упитника (QLQ-C30) и већином студија које су се бавиле овим симптомом и QoL које су већ поменуте.

Кашаљ је чест и узнемирујући симптом код болесника са карциномом плућа. Присутан је код 47-86% пацијената. (213)

Узроци кашља могу бити: директан утицај тумора (нпр. опструкција), плеурални или перикардни излив, ателектаза, инфекције, фистуле, *lymphangitis carcinomatosa*, синдром горње шупље вене и кашаљ изазван лечењем као резултат РТ или врло ретко ХТ.

Кашаљ као симптом специфичан за туморе плућа значајно је смањено интензитет током времена праћења, односно примене ХТ у обе групе пацијената ( $p=0,002$ ), статистички значајно више у TP групи ( $p<0,001$ ).

Наши резултати који су показали значајно смањење интензитета кашља у сагласности су са великим светским истраживањима (*Park* и сарадници и *Rolke* и сарадници) који су нашли да кашаљ има тенденцију да смањује интензитет током примене ХТ. Веома је важно и пратити овај симптом, не само због значајног утицаја на укупни QoL већ и процену потребе за другим палијативним терапијским опцијама у циљу смањења његовог интензитета (радиотерапија, бронхоскопске процедуре отклањања опструкције дисајних путева и друге) (214, 215)

У праћењу хемоптизија није било значајне разлике ни међу групама ( $p=0,895$ ) а ни промене током времена праћења ( $p=0,478$ ). Код пацијената код којих су биле присутне на почетку болести одржавале су се и током примене терапије. Код пацијената са хемоптизијама требало би размотрити друге палијативне терапијске опције које су ефикасније у контроли овог проблема као што је радиотерапија или интервентне бронхоскопске процедуре. (216)

Стоматитис је нежељени ефекат примене ХТ који заједно са другим нежељеним ефектима као што су мучнина, повраћање и губитак апетита може значајно редуковати узимање хране и довести до озбиљних последица. Постоји значајно погоршање овог непријатног симптома након почетка лечења ХТ у обе групе болесника ( $p<0,001$ ). У групи ТР проблем је статистички значајно израженији, највиши скорови и разлика међу групама забележени су након IV циклуса ХТ ( $p=0,023$ ). Резултате објашњавамо различитим профилем токсичности испитиваних ХТ протокола. У литератури се описује стоматитис као нежељени ефекат примене *paclitaxela*. Нажалост, ова појава може бити веома непријатна, често и болна. Може резултирати и потпуном немогућношћу узимања хране са тешким последицама на QoL. *Avelino* и сарадници испитивали су QoL код пацијената са IIIb и IV стадијумом NSCLC који су лечени ХТ по протоколу *paclitaxel-carboplatin*. Скорови за стоматитис су показали пораст интензитета симптома након II а израженије након IV циклуса ХТ. (217)

У лечењу се користе локална средства која могу да садрже и локалне анестетике у тежим случајевима. (218)

Дисфагија се јавља код малог процента пацијената са карциномом плућа (1-2% у моменту дијагностиковања а до 6-7% током трајања болести. Преваленца овог карцинома је велика што значи да је велики број болесника погођен. Дисфагија доводи до отежаног узимања хране што даље води губитку у ТТ и смањењу мишићне масе нарушавајући укупан QoL. (219)

Дисфагија је последица компресије тумора или чешће увећаних лимфних чворова на једњак или инфилтрације једњака тумором. (220) Ређе може бити последица неуропатије услед примене ХТ или последица оштећења једњака РТ (*Stankey* и сарадници). (221)

Наше истраживање је показало да је дисфагија била присутна код малог броја пацијената, није било разлике ни међу групама ( $p=0,576$ ) а ни значајне разлике током периода праћења ( $p=0,237$ ).

РТ код око 20% болесника лечених овим модалитетом доводи до езофагитиса и поремећаја акта гутања (*Raber-Durlacher* и сарадници). (222) Болесници укључени у нашу студију нису лечени РТ тако да су скорови за дисфагију очекивано ниски.

Најчешћи симптоми оштећења нерава код неуропатије повезане са применом ХТ су: смањен осећај праћен трњењем, маравињањем и жарењем у прстима доњих, ређе горњих екстремитета, слабост у мишићима, промене у органима за варење (нпр надутост, мучнина, пролив), проблеми са пражњењем мокраћне бешике и потенцијом, који ако се на време не открију и лече, прогредирају у тешко клиничко стање. Болесник, због тога има све израженије тегобе, постаје неспретан у ходу, стопала при покретима запињу о подлогу, све мање је у могућности да обавља прецизне покрете прстима.

Неуропатија код наших пацијената у обе групе показује тенденцију погоршања са сваком наредним циклусом ХТ ( $p < 0,001$ ). Међутим, овај нежељени ефекат је знатно израженији у ТР групи са израженијим трендом пораста током времена ( $p = 0,005$ ). У овом сегменту квалитета живота постоји највећа статистичка разлика на штету пацијената који су примали ТР протокол. *Paclitaxel* је цитостатик који је изразитије неуротоксичан у поређењем са *gemcitabinom* и како су оба лека у комбинацији са *cisplatinom* који је такође неуротоксичан овакав резултат истраживања је очекиван. Резултати су у складу са досадашњим истраживањима која су показала изражену неуротоксичност *cisplatina* нарочито у комбинацији са *paclitaxelom* (*Piccolo* и сарадници, *Kaley* и сарадници). (223, 224)

Када одлучујемо о врсти ХТ којим ћемо лечити наше пацијенте требало би обратити пажњу на могућност појаве овог нежељеног ефекта нарочито код пацијената код којих већ постоје оштећења нерава друге етиологије (дијабетес, поремећаји периферне циркулације, злоупотреба алкохола) и одабрати мање неуротоксичан ХТ протокол како би се смањила могућност даљег погоршања неуропатије.

Алопесија је један од уобичајених нежељених ефеката примене већине цитотоксичних лекова. Израженост овог нежељеног ефекта је различита код различитих група цитостатика а постоје и индивидуалне разлике. Губитак косе много лакше подносе мушкарци из разлога што се сматра социјално прихватљивим. О томе су рађена бројна истраживања. Пацијенти у нашем истраживању су имали значајан губитак косе након II циклуса, израженије након IV циклуса ХТ ( $p < 0,001$ ) и то статистички значајно израженије у ТР групи ( $p = 0,001$ ).

Према *Can*-у и сарадницима, губитак косе као последица ХТ има разоран учинак и може директно утицати на друштвене и емоционалне аспекте живота жена које примају ХТ. (225)

Процењено је 47-58% пацијената женског пола сматра губитак косе за најтрауматичнији аспект ХТ и 8% одбија лечење због страха од губитка косе. (226)

Резултати нашег испитивања показали су значајно нижи проценат појаве и изражености алопеције код примене GP протокола тако да би код одређених пацијената, нарочито жена могао бити размотрен као прихватљивија опција за лечење.

Бол у грудима је један од неколико симптома који креирају лош QoL, јер бол утиче на физичке функције а има и емоционални учинак. За већину пацијената контрола бола је најбољи предиктор укупног QoL. Недовољна контрола бола доводи до ометања активности свакодневног живота, расположења, мобилности и самосталности пацијената. Повезан је са депресијом, анксиозношћу и поремећајем сна. У нашем истраживању током лечења присуство бола показује тренд смањивања интензитета у обе испитиване групе пацијената ( $p < 0,001$ ). Није било значајније разлике између група ни у погледу тренда ни у погледу висине скорова ( $p = 0,550$ ). ХТ има за циљ редукцију симптома болести између осталог и бола као једног од најнепријатнијих симптома. Наше истраживање је показало позитиван ефекат на смањење бола као и велика већина истраживања која су се бавила утицајем ХТ на бол. (227)

Неке студије као што су *Herndon* и сарадници су показале да је бол главни прогностички фактор у узрапредовалом NSCLC. (228)

Током нашег истраживања, ниво бола је смањен због антинеопластичке терапије и употребе аналгетика. Успешно лечење бола обухвата неколико компоненти: процену јачине канцерског бола, преглед конкретних синдрома, опште принципе управљања болом, процену ризика код пацијената лечених опиоидима, превенцију и контролу споредних ефеката опиоида, укључивање нестероидних анти-инфламаторних лекова и адјувантних аналгетика, нефармаколошке методе контроле канцерског бола. (229)

Опиоиди се широм света користе за лечење бола код пацијената оболелих од малигне болести због њихове сигурности, више путева администрације, једноставности титрације, поузданости и ефикасности за све врсте болова (соматске, висцералне, неуропатске).

Иако постоје бројни опиоиди са различитим фармаколошким особинама и путевима примене, орални морфин остаје златни стандард за контролу бола умереног до јаког интензитета. Могуће га је титрирати да аналгетски учинак буде ефикаснији користећи препарате са непосредним или спорим ослобађањем. (230)

Бол у осталим деловима тела последица је удаљених метастаза или паранеопластичног синдрома. Интензитет бола показује благ тренд опадања током периода праћења али без статистичке значајности ( $p=0,393$ ). Није било разлике ни између испитиваних група пацијената ( $p=0,918$ ) у нашем истраживању.

Употреба аналгетика имала је тренд спорог раста у обе групе ( $p<0,001$ ) без разлике између испитиваних група ( $p=0,723$ ).

За успешно лечење бола код пацијената са карциномом неопходно обратити пажњу на детаље, посебно приликом увођења нових лекова, потребно је користити препоруке за лечење хроничног канцерског бола и принцип аналгетичких степеница СЗО. Значајно је да увођење сваког новог лека било да су то опиоиди или адјувантни аналгетици буде под строгим контролом како би се могућност појаве нежељених ефеката смањила и на време идентификовала појава истих. (231, 232)

Болесници старије животне доби представљају, на неки начин посебну популацију када је специфично онколошко лечење у питању. Старија животна доб је фактор ризика за настанак великог броја болести, укључујући и малигне болести и има значајан утицај на ток болести као и преживљавање болесника са карциномом плућа.

Наше истраживање је показало да су пацијенти оболели од NSCLC старији од 65 година имали ниже скорове за GH од млађих и пре и након започињања лечења ХТ ( $p=0,003$ ) без тренда погоршања током времена праћења.

Светска истраживања показују веома различите резултате мерења QoL код старијих пацијената оболелих од NSCLC. Неки истраживачи су заговорници обазриве примене ХТ код старијих пацијената због утицаја на погоршање квалитета живота (*Koyama* и сарадници). (233)

За разлику од њих *Costa* и сарадници су нашли да пацијенти старији од 70 година са узнапредовалим NSCLC без значајнијих коморбидитета имају бољи GH од млађих и

закључили да старије особе не би требало искључити из разматрања за примену ХТ са платинским дублетима, јер их добро подносе и повећава им се укупно преживљавање. (234)

У нашем истраживању није било погоршања квалитета живота код пацијената старијих од 65 година током примене ХТ ни у једној од испитиваних група иако је укупни квалитет живота нижи у овој популацији пацијената у сва три времена мерења. На основу наших резултата закључујемо да у свим случајевима када околности дозвољавају треба размотрити примену ХТ и код старијих пацијената, нарочито оних са добрим PS и без значајнијих коморбидитета јер примена ХТ не погоршава QoL.

Између пацијената са различитим хистолошким типом NSCLC нисмо нашли значајне разлике у укупном квалитету живота ни пре започињања лечења ни касније током трајања болести ( $p=0,599$ ).

У литератури постоји веома мало података утицају хистолошког типа NSCLC на QoL. У студији *Zarogoulidou*-а и сарадника није нађена статистички значајна разлика у GH у односу на стадијум и хистолошки тип NSCLC. (235)

PS је битна одредница општег стања, могућности примене одређених модалитета лечења и укупног QoL. У нашем истраживању није било разлике у мерењу GH између пацијената са PS 0 и 1 ( $p=0,136$ ).

PS је метода за процену функционалног статуса пацијента. Користи се за класификацију пацијента према њиховом функционалном оштећењу и релативно је објективна. Код процене QoL ради се о томе како појединац, односно болесник види и доживљава властити живот, а не како то други процењују. Наше истраживање је потврдило да лошији PS (1) није значајно и нижи скор за GH код пацијената са NSCLC.

Велики број различито дизајнираних истраживања је показао да је QoL самостално процењен од стране пацијента независтан и важан прогностички фактор код узнапредовалог NSCLC, у неким студијама је показано да даје више информација од PS и препоручује се увођење процене QoL у рутинску клиничку праксу. (236, 237)

У серији од 5000 болесника са иноперабилном NSCLC анализирано је више од 50 различитих прогностичких фактора при чему су се PS, стадијум болести, и губитак у телесној тежини издвојили као најважнији независни прогностички фактори. (238)

Пацијенти из наше студије који су пре почетка лечења били у IIIb стадијуму NSCLC имали су више скорове, односно бољи GH на почетку мерења а и касније ( $p=0,019$ ). Ови резултати су очекивани јер пацијенти са мање раширеном болешћу и без удаљених метастаза имају мање тегоба, симптома болести и са мање потешкоћа извршавају свакодневне активности. Међутим, неки истраживачи (*Xara* и сарадници) нису нашли разлике у QoL у односу на стадијум NSCLC. (239)

У нашем истраживању повољан одговор на примењену ХТ (PR и SD) имао је утицај на побољшање GH мерен након IV циклуса ХТ ( $p<0,001$ ). Смањење туморске масе у организму пацијента и заустављање даљег напредовања болести има значајан утицај на број и интензитет присутних симптома болести али са друге стране појављују се нежељени ефекти примењеног лечења.

Повезаност између туморског одговора на примењену ХТ и побољшања симптома као што су кашаљ, диспнеја, бол у грудном кошу као и системских симптома- повишене температуре, замора, анорексије и губитка ТТ такође је демонстрирана у студијама неких светских истраживача. (240)

У истраживању *Bircan*-а и сарадника показана је статистички значајна повезаност између повољног туморског одговора на терапију и побољшања GH. (241)

Способност ХТ да побољша или одржи задовољавајући QoL ових болесника смањивањем туморског раста (оптерећења) уз прихватљиву токсичност је од највеће важности за болеснике са узнатковалим NSCLC јер им омогућава да што је могуће дуже одржавају своју функционалност и независност.

У току нашег истраживања закључили смо да је веома корисно пратити QoL и његове компоненте, благовремено спроводити мере симптоматског лечења које има велики значај у лечењу болесника са малигном болешћу.

Палијативно збрињавање се примењује истовремено са стандардним модалитетима лечења NSCLC који се користе у покушају да продуже живот и побољшају његов квалитет, али улога и обим палијативног збрињавања често се препушта перцепцији лекара и медицинских радника који се баве лечењем пацијената. Примена упитника за QoL, иако још увек није уведена у рутинску праксу, препоручује се као важан извор информација које помажу сагледавање пацијента из више аспеката и омогућава ефикасније лечење. (242)



Комбиновање раног палијативног збрињавања са стандардним лечењем NSCLC може побољшати QoL пацијента а смањење симптома може довести и до побољшања укупног преживљавања. (243)

Неколико националних организација и водича за лечење малигних болести, укључујући и ASCO и NCCN сада препоручују рану интеграцију палијативних мера за пацијенте са узнапредовалим NSCLC и наглашавају њихову важност која је у рангу специфичне онколошке терапије. (244, 245)

Поред свих проблема који прате укључивање редовног мерења QoL у клиничку праксу, поборници оваквог мерења наглашавају да је његов значај идентификација проблема који су за пацијента најзначајнији, а и да се омогући и олакша доношење одлуке о лечењу која се заснива управо на приоритетима и жељама самог болесника.

Добијене информације путем упитника за QoL помажу пацијентима и здравственим радницима који су укључени у лечење да боље разумеју користи и штете одређеног модалитета лечења у циљу њихове корекције, прилагођавања пацијенту, откривања и лечења нежељених ефеката терапије.

Резултати нашег истраживања указују на чињеницу да су обе испитиване групе болесника саопштавале значајно нарушен укупни QoL пре започињања лечења који лако побољшао током лечења без статистичке значајности, а болесници су имали изражене разлике у скоровима појединих компоненти QoL у односу на врсту примењеног хемиотерапијског протокола.

На основу приказаних резултата показано је да због различитог фармаколошког механизма дејства и профила токсичности примењени хемиотерапијски протоколи различито утичу на поједине сегменте QoL и имају различит утицај на појаву и интензитет одређених симптома.

Наши резултати се у највећој мери поклапају са запажањима бројних студија које су поредиле утицај различитих хемиотерапијских режима на QoL и специфичне симптоме. *Kawahara* и сарадници су нашли да хемиотерапијски режими са таксанима (*paclitaxel* или *docetaxel* са *carboplatinom*) доводе до већег броја и интензитета симптома код пацијената са узнапредовалим NSCLC у односу на режим са *gemcitabinom* и *vinorelbinom* уз сличну стопу преживљавања. (246)

*Bonomi* и сарадници поредили су QoL и преживљавање пацијената са узнатредовалим NSCLC лечених протоколом *paclitaxel/cisplatin* и *etoposid/cisplatin*. Није било значајне разлике у скоровима за QoL између испитиваних група али је средње преживљавање било дуже у групи са *paclitaxelom* (9,9 месеци) у односу на групу са *etoposidom* (7,9 месеци). (247)

Проблем погоршања неких симптома и GH у току ХТ наглашава потребу за балансирањем између корисних и штетних терапијских ефеката.

Субјективно доживљавање појединих нежељених ефеката ХТ је веома различито, нпр жене се много теже и драматичније носе са алопецијом. Из тог разлога, када одлучујемо о врсти хемиотерапијског протокола који примењујемо у лечењу NSCLC потребно је размотрити онај који даје мањи проценат нежељеног ефекта који је за одређеног пацијента најзначајнији.

## **6. ЗАКЉУЧЦИ**

У овој проспективној аналитичкој, “*case control*” студији упоређен је и праћен квалитет живота 120 пацијената оболелих од узнапредовалог NSCLC у стадијуму IIIb и IV, 60 пацијената који су лечени ХТ по протоколу TP и 60 по протоколу GP у првој терапијској линији. Сви пацијенти су лечени у Клиници за пулмологију Медицинског факултета Војномедицинске Академије у Београду.

1. Не постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота између пацијената са IIIb и IV стадијумом NSCLC лечених ХТ по протоколу TP у односу на пацијенте лечене по протоколу GP
2. Не постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота пацијената пре терапије, након II и након IV циклуса ХТ. Квалитет живота током времена се одржава стабилним у обе испитиване групе пацијената без обзира на хемиотерапијски протокол којим су лечени
3. Пацијенти лечени хемиотерапијским протоколом TP показују бољи квалитет живота у функционалној скали- физичко функционисање и симптом скалама: замор, мучнина и повраћање, бол, диспнеја, несаница, дијареја и кашаљ
4. Пацијенти лечени хемиотерапијским протоколом GP показују бољи квалитет живота у симптом скалама: алопеција, периферна неуропатија и стоматитис
5. Код обе групе пацијената постоји побољшање квалитета живота након примене ХТ у симптом скалама: бол у грудима, диспнеја и кашаљ
6. Код обе групе пацијената постоји пад у квалитету живота у функционалним скалама: обављање дужности, социјално функционисање, когнитивно функционисање и симптом скалама: замор, мучнина и повраћање, губитак апетита, опстипација, дијареја, финансијске тешкоће, стоматитис, неуропатија и алопеција
7. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената млађих од 65 година без обзира на стадијум болести, терапијски протокол, перформанс статус, одговор на терапију и хистолошки тип тумора али нема погоршања укупног квалитета живота код пацијената старијих од 65 година током периода праћења

8. Не постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота у односу на хистолошки тип NSCLC
9. Не постоји статистички значајна разлика у укупном квалитету живота у односу на перформанс статус пацијената
10. Укупни квалитет живота је бољи код пацијената са нижим стадијумом болести у сва три времена мерења
11. Квалитет живота је бољи у свим скалама код пацијената са повољнијим терапијским одговором на специфичну онколошку терапију

## **7. ПРИЛОЗИ**

- 1) Класификација тумора плућа Светске Здравствене Организације (СЗО)
- 2) Упитник EORTC QLQ- C30
- 3) Упитник EORTC QLQ-LC13
- 4) Информисани пристанак за болесника

## ПРИЛОГ 1. Класификација тумора плућа Светске Здравствене Организације (СЗО)

### 1. ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ

#### *Бенигни тумори*

##### **Папиломи**

- Сквамозни папилом
- Жлездани папилом
- Мешовити жлездани и сквамозни папилом

##### **Аденоми**

- Алвеоларни аденом
- Папиларни аденом
- Аденоми типа пљувачних жлезда
- Муцинозни цистаденом

##### **Преинвазивне лезије**

- Сквамозна дисплазија
- Атипична аденоматозна хиперплазија
- Дифузна идиопатска пулмонална хиперплазија неуроендокриних ћелија

#### *Малигни тумори*

##### **Сквамозни карцином**

- Папиларни
- Светлоћелијски
- Ситноћелијски
- Базалоидни

##### **Микроцелуларни карцином**

- Комбиновани микроцелуларни карцином

##### **Аденокарцином**

- Ацинарни
- Папиларни
- Бронхиолоалвеоларни (немуцинозни, муцинозни и мешовити)
- Солидни аденокарцином са продукцијом слузи
- Аденокарцином - мешовити

##### **Макроцелуларни карцином**

- Неуроендокрини карцином крупних ћелија
- Базалоидни карцином
- Лимфоепителиому сличан карцином
- Карцином светлих ћелија
- Карцином крупних ћелија са рабдоидним фенотипом
- Базалоидни карцином
- Лимфоепителиому - сличан карцином
- Карцином светлих ћелија
- Карцином крупних ћелија са рабдоидним фенотипом

#### **Аденосквамозни карцином**

#### **Саркоматоидни карцином**

- Карцином са вретенастим ћелијама
- Гигантоцелуларни карцином
- Плеоморфни карцином
- Карциносарком
- Плућни бластом

#### **Карциноид тумор**

- Типични карциноид
- Атипични карциноид

#### **Карциноми типа пљувачних жлезда**

- Мукоепидермоидни карцином
- Аденоид цистични карцином
- Епителни - миоепителни карцином

#### **Некласификовани карциноми**

### **2. МЕЗЕНХИМАЛНИ ТУМОРИ**

- Епителоидни хемангиоендотелиом
- Ангиосаркоми
- Плеуропулмонални бластом
- Хондром
- Конгенитални перибронхијални миофибробластни тумор

- Дифузна пулмонална лимфангиоматоза
- Инфламаторни миофибробластни тумор
- Лимфангиолејомиоматоза
- Синовијални сарком
- Сарком плућне артерије
- Сарком плућне вене

### **3. РЕЂИ ТУМОРИ**

- Хамартом
- Склерозирајући хемангиом
- Тумор светлих ћелија
- Герминативни тумори (тератом, остали)
- Интрапулмонални тимом
- Малигни меланом
- Други

### **4. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЕ БОЛЕСТИ**

- Дифузни крупноћелијски Б лимфом
- Б ћелијски лимфоми маргиналне зоне MALT порекла
- Лимфоматоидна грануломатоза
- *Langerhans* ћелијска хистиоцитоза

### **5. МЕТАСТАТСКИ ТУМОРИ**

### **6. НЕКЛАСИФИКОВАНИ ТУМОРИ**

### **7. ТУМОРИМА СЛИЧНЕ ЛЕЗИЈЕ**

- Туморлет
- Мултипли менингеоепителијални чворови
- Локализована организована пнеумонија
- Амилоидни тумор
- Хијалинизовани гранулом
- Микронодуларна хиперплазија пнеумоцита
- Ендометриоза
- Бронхијални инфламаторни полип
- Други



## ПРИЛОГ 2.

SERBIAN



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Zainteresovani smo za neke podatke o Vama i Vašem zdravlju. Molimo Vas da sami odgovorite na sva pitanja, zaokruživanjem broja koji se odnosi na vaš odgovor. Ne postoje "tačni" i "netačni" odgovori. Podaci koje nam dajete ostaće strogo poverljivi.

Molimo da upišete svoje inicijale

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

Datum rođenja (dan, mesec, godina)

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

Današnji datum (dan, mesec, godina)

31

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

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
1. Imate li bilo kakvih tegoba kod obavljanja napornih poslova, kao što je nošenje kofera ili teške torbe za kupovinu?	1	2	3	4
2. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>dužih</u> šetnji?	1	2	3	4
3. Imate li bilo kakvih tegoba tokom <u>kratkih</u> šetnji van kuće?	1	2	3	4
4. Da li ste prinudjeni da preko dana provodite vreme u krevetu ili stolici?	1	2	3	4
5. Treba li Vam pomoć prilikom jela, oblačenja, kupanja ili odlaska u toalet?	1	2	3	4

#### Tokom prošle nedelje :

	Nimalo	Malo	Prilično	Mnogo
6. Da li su Vam na bilo koji način umanjene sposobnosti za obavljanje posla ili dnevnih aktivnosti?	1	2	3	4
7. Da li su Vam umanjene sposobnosti za bavljenje hobijima i drugim aktivnostima u slobodno vreme?	1	2	3	4
8. Da li ste imali gušenje?	1	2	3	4
9. Da li ste imali bolove?	1	2	3	4
10. Da li ste morali da se odmarate?	1	2	3	4
11. Da li ste imali nesanicu?	1	2	3	4
12. Da li ste osećali slabost?	1	2	3	4
13. Da li ste gubili apetit?	1	2	3	4
14. Da li ste imali mačninu?	1	2	3	4
15. Da li ste povraćali?	1	2	3	4

Molimo Vas prediite na sledeću stranu

<b>Tokom prošle nedelje :</b>	<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Prihvatno</b>	<b>Mnogo</b>
16. Da li ste imali zatvor ?	1	2	3	4
17. Da li ste imali proliv ?	1	2	3	4
18. Da li ste se osećali umorni ?	1	2	3	4
19. Da li je bol ometao Vaše dnevne poslove ?	1	2	3	4
20. Da li ste imali poteškoća da se koncentrišete prilikom čitanja novina ili gledanja televizije ?	1	2	3	4
21. Da li ste bili napeti ?	1	2	3	4
22. Da li ste bili zabrinuti ?	1	2	3	4
23. Da li ste bili razdražljivi ?	1	2	3	4
24. Da li ste bili posrešeni ?	1	2	3	4
25. Da li ste imali teškoća nešto da zapanite ?	1	2	3	4
26. Da li je Vaše zdravstveno stanje ili Vaše lečenje uticalo na Vaš <u>porodični</u> život ?	1	2	3	4
27. Da li je Vaše zdravstveno stanje ili Vaše lečenje uticalo na Vaše <u>grupevne</u> aktivnosti ?	1	2	3	4
28. Da li je Vaše zdravstveno stanje ili Vaše lečenje uzrokovalo neke nove probleme ?	1	2	3	4

Za sledeća pitanja molimo vas da zaokružite brojku od 1 do 7 koja vam najviše odgovara

29. Kako biste ocenili Vaše opšte stanje zdravlja tokom prošle nedelje?
- |           |   |   |   |   |   |         |
|-----------|---|---|---|---|---|---------|
| 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7       |
| Vrlo loše |   |   |   |   |   | Odlučno |
30. Kako biste ocenili Vaš ukupni kvalitet življenja tokom prošle nedelje ?
- |           |   |   |   |   |   |         |
|-----------|---|---|---|---|---|---------|
| 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7       |
| Vrlo loše |   |   |   |   |   | Odlučno |

### ПРИЛОГ 3.

SERBIAN



#### EORTC QOL - LC13

Pacijenti se povremeno žale da imaju dole pomenute simptome ili probleme. Molimo Vas da označite koliko ste jako osećali ove simptome ili probleme u toku poslednje nedelje. Molimo Vas da zaokružite odgovor koji se u najvećoj meri odnosi na Vas.

<b>Tokom prošle nedelje :</b>	<b>Nimalo</b>	<b>Malo</b>	<b>Prilično</b>	<b>Mnogo</b>
31. Koliko ste kašljali?	1	2	3	4
32. Da li ste iskašljavali krv?	1	2	3	4
33. Da li ste ostajali bez daha dok se odmarate?	1	2	3	4
34. Da li ste ostajali bez daha dok hodate?	1	2	3	4
35. Da li ste ostajali bez daha kada se penjete uz stepenice?	1	2	3	4
36. Da li ste osećali da vas peku usta ili jezik?	1	2	3	4
37. Da li ste imali probleme prilikom gutanja?	1	2	3	4
38. Da li ste osećali da vas peckaju šake ili stopala?	1	2	3	4
39. Da li gubite kosu?	1	2	3	4
40. Da li ste osećali bol u grudima?	1	2	3	4
41. Da li ste osećali bol u ruci ili ramenu?	1	2	3	4
42. Da li ste osećali bol u drugim delovima tela?	1	2	3	4
Ako ste osećali bolove, upišite u kojim delovima tela _____				
43. Da li ste uzimali neki od lekova protiv bolova?				
1 Ne		2 Da		
Ukoliko ste uzimali, koliko vam je lek pomogao?	1	2	3	4

## **ПРИЛОГ 4.**

### **ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ЗА ИСПИТАНИКА**

#### **ИНФОРМАЦИЈА ЗА ИСПИТАНИКА**

Обавештавам испитаника да учествује у проспективној студији под називом „Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом.”

#### **ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА**

У истраживање су укључени испитаници оболели од неситноћелијског карцинома плућа који потпишу добровољни писани пристанак.

Током истраживања пацијенти ће својеручно попуњавати упитник за процену квалитета живота (EORTC QLQ - C30 и EORTC QLQ - LC13) пре започињања лечења и у још два наврата током трајања болести.

Учешће испитаника је добровољно и повлачење из истраживања је могуће у сваком тренутку без било каквих последица.

Испитаници укључени у ово истраживање немају никакве финансијске обавезе, као ни трошкове везане за истраживање.

#### **ТАЈНОСТ ПОДАТАКА**

Тајност података је загарантована, исти се користе само у сврху истраживања ради унапређења лечења.

Сви подаци од испитаника укључених у студију биће чувани у тајности. Подаци ће бити чувани и у компјутерској бази.

#### **РИЗИК**

Истраживање је званично одобрено и испитаници немају никакав ризик по здравље.

Сагласан/на сам да подаци у вези са мојим здравственим стањем, лечењем, резултатима лабораторијских испитивања и подаци из упитника EORTC QLQ - C30 и EORTC QLQ - LC13 могу бити прикупљани и обрађивани у оквиру истраживања “Процена квалитета живота пацијената оболелих од неситноћелијског карцинома плућа лечених хемиотерапијом.”

Овај документ сам разумео/ла и немам додатних питања.

1. ИСПИТАНИК

.....	.....	.....
Име и презиме	потпис	датум

2. ИСТРАЖИВАЧ

.....	.....	.....
Име и презиме	потпис	датум

3. СВЕДОК\*

.....	.....	.....
Име и презиме	потпис	датум

\*Сведок није обавезан осим у случају када испитаник није у стању да чита (слепило, неписменост) и неопходно је да сведок надгледа цео поступак.

## **8. ЛИТЕРАТУРА**

---

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
2. McErlean A, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Roentgenol* 2011; 46(3):173-177.
3. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 3:819-831.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66.1:7-30.
5. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2013. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije dr Milan Jovanović-Batut, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih oboljenja, Beograd 2015.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374-1403.
7. Hanspeter Witschi. A Short History of Lung Cancer. *Toxicological sciences* 2001; 64:4-6.
8. Haussmann HJ. Smoking and lung cancer: future research directions. *Int J Toxicol* 2007; 26:353-364.
9. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:1672-1694.
10. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(5):1048-1059.
11. Truta LA, Hofmann W, Cosma C. Lung cancer risk due to residential radon exposures: estimation and prevention. *Radiat Prot Dosimetry* 2014; 60(1-3):112-116.
12. N. van Zandwijk. Lung cancer: oncogenesis and prevention. *Eur Respir Mon* 2009; 44:1-14.
13. Lenters V, Vermeulen R, Dogger S, Stayner L, Portengen L, Burdorf A et al. Meta-Analysis of Asbestos and Lung Cancer: Is Better Quality Exposure Assessment Associated with Steeper Slopes of the Exposure-Response Relationships? *Environ Health Perspect.* 2011; 119(11):1547-1555.
14. Loomis D, Dement J, Richardson D, Wolf S. Asbestos fibre dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med* 2010; 67:580-584.

15. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sørensen M. et al. Air pollution from traffic and cancer incidence: a Danish cohort study. *Environ Health*. 2011; 19:10-67.
16. Moorthy B, Chu C, Carlin D. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From Metabolism to Lung Cancer. *Toxicol Scib* 2015; 145(1):5-15.
17. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I et al. Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183 (7): 941-948.
18. Goralczyk R. Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr Cancer* 2009; 61(6):767-774.
19. Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeneij LA, Ros MM et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2010; 21(3):357-371.
20. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1):3-13.
21. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 893:21-41.
22. Emaus A, Thune I. Physical activity and lung cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011; 186:101-133.
23. Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, Johansson M, Friedenreich CM. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2016; 95:17-27.
24. Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Variables affecting survival after second primary lung cancer: A population-based study of 187 Hodgkin's lymphoma patients. *J Thorac Dis* 2012; 4(1):22-29.
25. Kirk GD, Merlo CA. Lung HIV Study. HIV infection in the etiology of lung cancer: confounding, causality, and consequences. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(3):326-332.

26. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5):e1S-29S.
27. Islami F, Torre LA, Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(4): 327–338.
28. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithms to estimate future risk of common cancers in men and women: prospective cohort study. *B M J Open* 2015; 5(3):e007825.
29. Hansen KD, Timp W, Bravo HC, Sabunciyan S, Langmead B, McDonald OG et al. Increased methylation variation in epigenetic domains across cancer types. *Nat Genet* 2011; 43(8):768-775.
30. Rom WN, Tchou-Wong KM. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Methods Mol Med* 2003; 75:3-26.
31. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(3):169-181.
32. Ulivi P, Calistri D, Zolin W, Amadori D. Predictive molecular markers for EGFR-TKI in non-small cell lung cancer patients: New insights and critical aspects. *J. Nucleic Acids Investig* 2010; 1:47–54.
33. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(2):201-205.
34. Zajac-Kaye M. Myc oncogene: a key component in cell cycle regulation and its implication for lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34(2):S43–S46.
35. Muller P., Vousden K. p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology* 2013; 15(1):2-8.
36. Hu P, Liu W, Wang L, Yang M, Du J. High circulating VEGF level predicts poor overall survival in lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(7):1157-1167.
37. Wikenheiser-Brokamp KA. Retinoblastoma regulatory pathway in lung cancer. *Curr Mol Med* 2006; (7):783-793.
38. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 11:2081-2086.
39. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:1089-1096.



40. Sanchez-Cespedes M. The role of LKB1 in lung cancer. *Fam Cancer* 2011; 10(3):447-453.
41. Vincent EE, Elder DJE, Curwen J, Kilgour E, Hers I, Tavaré JM. Targeting Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Dual Inhibition of the Insulin Receptor and the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e66963.
42. Politi K, Herbst RS. Lung cancer in the era of precision medicine. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2213–2220.
43. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1999; 49-101.
44. Harle AS, Blackhall FH, Smith JA, Molassiotis A. Understanding cough and its management in lung cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6(2):153-162.
45. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J et al. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:435-452.
46. Collins LG, Haines C, Perkel R., Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75(1): 56-63.
47. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1): 97S-104S.
48. Goudas LC., Bloch R, Gialeli-Goudas M. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23:182–190.
49. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149S-160S.
50. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2015; 112(1):S6-S13.
51. Nikolaos P, Vasilios L, Efstratios K., Panagiotis A, Christos P, Nikolaos B et al. Therapeutic modalities for Pancoast tumors. *J Thorac Dis* 2013; 5(4):S342-S358.
52. Kumar B, Hosn NA. Superior Vena Cava Syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:1142.
53. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:235-250.

54. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:157–163.
55. Arguder E, Aykun G, Karalezli A, Hasanoglu HC. Bronchoesophageal fistula. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012; 19(1):47-49.
56. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1):48-54.
57. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 86(1):78-84.
58. Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, Kuchuk I, Wheatley-Price P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol* 2013; (1):22-29.
59. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3):197-223.
60. Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(5):362-367.
61. Paraschiv B, Diaconu CC, Toma CL, Bogdan MA. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia* 2015; 64(2):14-19.
62. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004.
63. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6(2):244–285.
64. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5):e1S-29S.
65. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366(10):883-892.
66. Rekhman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011; 24(10):1348-1359.

67. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA Jr. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res*. 2001; 7(1):5-22.
68. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, Prokakis C, Alexopoulos P, Baltayiannis N et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis* 2014;b6(1):S108-S115.
69. Sharma CP, Behera D, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Radiographic patterns in lung cancer. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44(1):25-30.
70. Gavelli G, Giampalma E. Sensitivity and specificity of chest x-ray screening for lung cancer. *Cancer* 2000; 89:2453–2456.
71. Walker CM, Chung JH, Abbott GF, Little BP, El-Sherief AH, Shepard JA et al. Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. *Am J Roentgenol* 2012; 199(1): W54-W64.
72. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5):e211S-e250S.
73. Fraioli F, Screaton NJ, Janes SM, Win T, Menezes L, Kayani et al. Non-small-cell lung cancer resectability: diagnostic value of PET/MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(1):49-55.
74. Steinert HC. PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol* 2011; 727:33-51.
75. Kruger S, Buck A, Mottaghy F, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1807-1812.
76. Plekker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Different techniques of bronchoscopy. *Eur Respir Mon* 2010; 48:1-17.
77. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(3):261-270.
78. Zaric B, Stojisic V, Sarcev T, Stojanovic G, Carapic V, Perin B et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(4): S359-S370.
79. Tuna T, Ozkaya S, Dirican A, Findik S, Atici AG, Erkan L. Diagnostic efficacy of computed tomography-guided transthoracic needle aspiration and biopsy in patients with pulmonary disease. *Onco Targets Ther* 2013; 6:1553-1557.

80. Chaudhary M, Younus M, Rehman A, Zafar S, Bukhari S. The Importance of Sputum Cytology in the Diagnosis of Lung Cancer. *Ann King Edward Med Uni* 2010; 16:198-201.
81. Kumaran M, Benamore R, Vaidhyanath R, Muller S, Richards C, Peake M et al. Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. *Thorax* 2005; 60(3):229-233.
82. Akulian J, Feller-Kopman D. The past, current and future of diagnosis and management of pleural disease. *J Thorac Dis* 2015; 7(4):S329-S338.
83. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(5):787-798.
84. Sebastian-Quetglas F, Molins L, Baldo X, Buitrago J, Vidal G. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. *Lung Cancer* 2003; 42(3):297-301.
85. Chernihovski A, Lysansky L, Sonkin V, Cohen HI, Gurevich A, Altman E. Diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: Clinical-radiological methods vs. mediastinoscopy. *Eur Respir J* 2014; 44(58): P2790.
86. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax* 2013; 68:551-564.
87. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1):260-271.
88. Goldstraw P. ed. International Association for the Study of Lung Cancer. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press 2009.
89. Lababede O, Meziane M. Rice T. Seventh Edition of the Cancer Staging Manual and Stage Grouping of Lung Cancer-Quick Reference Chart and Diagrams. *Chest* 2011; 139(1):183-189.
90. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol.* 2009; 4(6): 671-673.
91. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(5): 568-577.
92. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, Wilson LD. Details and Difficulties Regarding the New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2010; 137(5):1172-1180.

93. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern Staging of Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:99-104.
94. National Comprehensive Cancer Network, corp-author. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4. 2016.
95. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(2):247-254.
96. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, Adachi Y, Fujioka S, Haruki T et al. Comparison of the surgical outcomes of thoroscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(3):137-141.
97. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2013; 5(4):S389-S396.
98. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5):e341S-e368S.
99. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1(4):634-656.
100. Stewart LA, Pignon JP: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated individual patient data from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
101. Vansteenkiste J, Ruysscher DD, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6): vi89-vi98.
102. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008; 13(1):28-36.
103. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-3551.
104. Bareschino MA, Schettino C, Rossi A, Maione P, Sacco PC, Zeppa R et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2011; 3(2): 122-133.

105. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first, second and third line. *Curr Oncol* 2012; 19(1):S52-S58.
106. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider, BJ et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol* 2015; 1(6): 778-784.
107. National Comprehensive Cancer Network, corp-author. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. Version 4. 2016.
108. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *The Lancet* 2013; 382(9893):709-719.
109. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9687):379-386.
110. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, Legrand C, O'Brien M, Manegold C et al. Induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): an analysis of different regimens used in EORTC 08941. *Lung Cancer* 2003; 41(2):S79-S80.
111. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181-2190.
112. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139(6):1424-1430.
113. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pollinger B, Gosse H, Willner J et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4397-4404.
114. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5):1352-1358.
115. Nieder C, Norum J. Palliative radiotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Palliat Med* 2013; 2(1):51-53.
116. Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(5):504-509.
117. Rosell R, Moran T, Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-967.

118. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
119. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542-2550.
120. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Tsao A et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1(1):44-53.
121. World Health Organization: National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines, Geneva, 2nd ed. 2002.
122. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(3):157-182.
123. ESMO: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22(6): vi69–vi77.
124. World Health Organisation. Palliative care. 2013. Accessed July 8.2013.
125. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic NonSmall Cell Lung cancer *N Engl J Med*. 2010; 363:733–742.
126. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(4):394-400.
127. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management. *Int J Basic Clin Pharmacol*.2012; 1(1): 2-12.
128. Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE. Version 4.
129. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346.
130. Van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010; 20 (6): 1456-1467.
131. Radosavljević D, Jelić s, Bošnjak S. Procena kvaliteta života u onkologiji. *Srpski arhiv* 1997;125(9-10):303-310.
132. WHO QOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument. *Qual Life Res* 1993; 2:143-159.
133. Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA* 2000;284(19):2476-2482.

134. Fodeh SJ, Lazenby M, Bai M, Ercolano E, Murphy T, McCorkle R. Functional impairments as symptoms in the symptom cluster analysis of patients newly diagnosed with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(4):500-510.
135. Fan G, Filipczak L, Chow E. Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature. *Curr Oncol* 2007; 14(5):173-179.
136. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2482-2494.
137. Schofield P, Ugalde A, Carey M, Mileskin L, Duffy M, Ball D, Aranda S. Lung cancer: challenges and solutions for supportive care intervention research. *Palliat Support Care* 2008; 6(3):281-287.
138. Carlson LE, Waller A, Groff SL, Bultz BD. Screening for distress, the sixth vital sign, in lung cancer patients: effects on pain, fatigue, and common problems-secondary outcomes of a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2013; 22(8):1880-1888.
139. Zabora JR, Macmurray R. The history of psychosocial screening among cancer patients. *J Psychosoc Oncol* 2012; 30:625-635.
140. Ellis J. The impact of lung cancer on patients and carers. *Chronic Respiratory Disease* 2012;9:39-47.
141. Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA. Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network. *Support Care Cancer* 2010; 18(1):29-36.
142. Camps C, del Pozo N, Blasco A, Blasco P, Sirera R. Importance of quality of life in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(2):83-90.
143. Simone CB. The impact of performance status, psychosocial interventions, and early palliative care on overall survival. *Ann Palliat Med* 2016; 5(2):E4-6.
144. Waldron D, O'Boyle CA, Kearney M, Moriarty M, Carney D. Quality-of-life measurement in advanced cancer: assessing the individual. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3603-3611.
145. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol* 1994; 12:608-616.



146. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ 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):365-376.
147. 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):134-140.
148. Lockett T, Butow PN, King MT. Improving patient outcomes through the routine use of patient reported data in cancer clinics: future directions. *Psychooncology* 2009; 18(11):1129-1138.
149. Sloan JA, Frost MH, Berzon R, Dueck A, Guyatt G, Moynour C et al. The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. *Support Care Cancer* 2006; 14(10):988-998.
150. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(1):13-35.
151. Claassens L, van Meerbeeck J, Coens C, Quinten C, Ghislain I, Sloan EK, Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):2104-2120.
152. The EORTC Quality Of Life Study Group and EORTC Quality of Life Unit. EORTC QLQ-C30 scoring manual. EORTC Quality of Life Study Group, Brussels 1999.
153. Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb DJ, Gower NH, Milroy R. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lungtrial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7417-7427.
154. Du L, Morgensztern D. Chemotherapy for Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer J* 2015; 21(5):366-370.
155. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1452-1460.

156. Sim SH, Kim YJ, Kim SH, Keam B, Kim TM, Lee SH et al. Current status of chemotherapy use and clinical outcome in octogenarians with advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(6):1073-1081.
157. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, Krzakowski M, Yang SH et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):292-299.
158. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1998; 34(7):1036-1044.
159. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
160. Magasi S, Mallick R, Kaiser K, Patel JD, Lad T, Johnson ML. Importance and relevance of pulmonary symptoms among patients receiving second- and third line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: support for the content validity of the 4-item Pulmonary Symptom Index. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(3):245-253.
161. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 893:1-19.
162. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014; 84(1):13-22.
163. Burns MD, Anderson MC, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011; 22:12-22.
164. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R et al. Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer* 2012; 77(2): 376-382.
165. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30(8):880-887.
166. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-2221.

167. Maraz A, Furak J, Varga Z, Kahan Z, Tiszlavicz L, Hideghety K. Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(4):1725-1729.
168. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47:69–80.
169. Sirohi B, Ashley S, Norton A, Popat S, Hughes S, Papadopoulos P et al. Early response to platinum-based first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer may predict survival. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):735-740.
170. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2):260-274.
171. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G et al. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer* 2013; 109(9):2301-2308.
172. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:353–353.
173. Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, Grądalska-Lampart M. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014; 82(4):349-357.
174. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18(3):623-631.
175. Claassens L, van Meerbeeck J, Coens C, Quinten C, Ghislain I, Sloan EK et al. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(15):2104–2120.
176. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17(11):1698–1704.

177. Anatchkova MD, Bjorner JB. Health and role functioning: the use of focus groups in the development of an item bank. *Qual Life Res* 2010; 19(1):111–123.
178. Kuenstner S, Langelotz C, Budach V, Possinger K, Krause B, Sezer O. The comparability of quality of life scores. A multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer* 2002; 38(3):339-348.
179. Franceschini, J, Santos, A, Mouallem EI, Jamnik S, Uehara C, Fernandes AL et al. Assessment of the quality of life of patients with lung cancer using the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey. *J bras Pneumol* 2008; 34(6):387-393.
180. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10(1):19-28.
181. Chambers SK, Baade P, Youl P, Aitken J, Occhipinti S, Vinod S et al. Psychological distress and quality of life in lung cancer: the role of health-related stigma, illness appraisals and social constraints. *Psychooncology* 2015; 24(11):1569-1577.
182. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18:893-903.
183. Silberfarb PM. Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annu Rev Med* 1983; 34:35-46.
184. Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruyter MB, Small BJ, Dubois M et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50(6):830-841.
185. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011; 11:353.
186. Portenoy R, Thaler H, Kornblith A, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in cancer population. *Qual Life Res* 1994; 3:183-189.
187. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; 81(2):288-293.
188. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med* 2008; 58(3):234-245.
189. Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(10):597-609.

- 
190. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol* 2014; 722:197-202.
191. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007; 15(5):497-503.
192. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011; 377(9784):2236-2247.
193. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420-1433.
194. Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann CM, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(5):357-362.
195. Henoch, I., Bergman, B., Danielson, E. Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology*. 2008; 17:709–715.
196. Rolski J, Zemelka T, Jasiowka M, Czyzewicz G, Kojs-Pasinska E. Chemotherapy of advanced non small cell lung cancer: effect on survival and symptoms affecting quality of life. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75(4):343-348.
197. Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(2):95-102.
198. Irwin MR. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15(11):10.1007/s11920-013-0404-1.
199. Ishak WW, Bagot K, Thomas S, Magakian N, Bedwani D, Larson D et al. Quality of Life in Patients Suffering from Insomnia. *Innov Clin Neurosci* 2012; 9(10):13-26.
200. Kyle SD, Morgan K, Espie CA. Insomnia and health related quality of life. *Sleep Med Rev* 2010; 14:69-82.
201. Dean GE, Abu Sabbah E, Yingrengreung S, Ziegler P, Chen H, Steinbrenner LM et al. Sleeping with the enemy: sleep and quality of life in patients with lung cancer. *Cancer Nurs* 2015; 38 (1):60-70.

202. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40(3):295-299.
203. Gralla RJ, Hollen PJ, Thongprasert S, et al. Prediction of survival outcomes in NSCLC using a new PRO index from the LCSS (Lung Cancer Symptom Scale): Results of a 622-patient prospective trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(15) 80-87.
204. Morio K, Minami T, Sozu T, Niki K, Kijima T, Uejima E. Weight Loss Associated with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Lung Cancer. *Chemotherapy* 2016; 61(5):256-261.
205. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2013; 4(2):95-109.
206. Gibson RJ, Keefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: Mechanisms of damage and prevention strategies. *Supportive Care Cancer* 2006; 14(9):890-900.
207. Saini VK, Sewal RK, Ahmad Y, Medhi B. Prospective Observational Study of Adverse Drug Reactions of Anticancer Drugs Used in Cancer Treatment in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci* 2015; 77(6):687–693.
208. Andeyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *The Lancet oncology* 2014; 15(10): e447–e460.
209. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(6):vi78–vi84.
210. Zimmermann C, Burman D, Swami N, Krzyzanowska MK, Leighl N, Moore M et al. Determinants of quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2011; 5(19):621–629.
211. Lovgren M, Tishelman C, Sprangers M, Koyi H, Hamberg K. Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer- a longitudinal study. *Lung Cancer*. 2008; 60(1):113–124.
212. Buzaglo J, Gayer C, Mallick R, Charap E, Ferris A, Golant M, et al. Understanding the experience of living with non-small-cell lung cancer (NSCLC): A qualitative study. *J Community Support Oncol* 2014; 12(1): 6–12.
213. Harle AS, Blackhall FH, Smith JA, Molassiotis A. Understanding cough and its management in lung cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6(2):153-162.

214. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(6):1630-1639.
215. Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. HRQoL changes, mood disorders and satisfaction after treatment in an unselected population of patients with lung cancer. *Clin Respir J* 2010; 4(3):168-175.
216. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn CA et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011; 1(2):60-71.
217. Avelino CUR, Cardoso RM, de Aguiar SS, da Silva MJS. Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel. *J Bras Pneumol* 2015; 41(2):133–142.
218. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8):CD001973.
219. Dysphagia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20(3):433–443.
220. Brady GC, Carding PN, Bhosle J, Roe JW. Contemporary management of voice and swallowing disorders in patients with advanced lung cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck* 2015; 23(3):191-196.
221. Stankey RM, Roshe J, Sogocio RM. Carcinoma of the lung and dysphagia. *Dis Chest* 1969; 55(1):13-17.
222. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20(3):433–443.
- 223 Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71:19-25.
224. Kaley TJ, DeAngelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol*. 2009; 145:3-14.
225. Can G, Demir M, Erol O, Avdiner A. A comparison of men and women's experiences of chemotherapy-induced alopecia. *European Journal of Oncology Nursing* 2013; 17(3): 255-260.
226. Trueb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett* 2010; 15:5–7.

227. Yang P, Cheville AL, Wampfler JA, Garces YI, Jatoi A, Clark MM. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol* 2012;7(1):64–70.
228. Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J et al. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced non-small cell lung carcinoma? *Cancer* 1999; 85:333-340.
229. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015; 23:1473–1481.
230. Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49(2):161-172.
231. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(7):vii139-vii154.
232. Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control* 2015; 22(4):412-425.
233. Koyama R, Miura K, Suzu Y, Murakami A, Takahashi K. Effect Of Continuation Of Chemotherapy On Quality Of Life (QOL) In Elderly Patients With Lung Cancer. *Juntendo Medical Journal* 2012; 58(6):506-511.
234. Costa GJ, Fernandes ALG, Pereira JR, Curtis JR, Santoro IL. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2006; 53(2):171–176.
235. Zarogoulidou V, Panagopoulou E, Papakosta D, Petridis D, Porpodis K, Zarogoulidis K et al. Estimating the direct and indirect costs of lung cancer: a prospective analysis in a Greek University Pulmonary Department. *J Thorac Dis* 2015; 7(1): S12–S19.
236. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17(11):1698-1704.
237. Jacot W, Colinet B, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daures JP et al. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1458-1464.



238. Gazdar AF, Schiller JH. Predictive and prognostic factors for non-small cell lung cancer-potholes in the road to the promised land. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(24):1810-1811.
239. Xara S, Amaral TF, Parente B. Undernutrition and quality of life in non small cell lung cancer patients. *Rev Port Pneumol* 2011; 17(4):153-158.
240. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:30-36
241. Bircan A, Berktaş B, Bayiz H, Basay N, Bircan S, Berkoglu M. Effects of chemotherapy on quality of life for patients with lung cancer. *Turkish Respir J* 2003; 4(2):61-66.
242. Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T et al. Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention. *Qual Life Res* 2013; 22(10):2685-2691.
243. Simone CB II. The role of palliative care in patients with NSCLC. *Curr Med Lit Lung Cancer* 2011; 5:1-16.
244. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30:880-887.
245. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Palliative Care. National Comprehensive Cancer Network 2016. Version 4
246. Kawahara M, Tada H, Tokoro A, Teramukai S, Origasa H, Kubota K et al. Quality-of-life evaluation for advanced non-small-cell lung cancer: a comparison between vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus paclitaxel plus carboplatin regimens in a randomized trial: Japan Multinational Trial Organization LC00-03 (BRI LC03-01). *BMC Cancer* 2011; 11:356.
247. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):623-631.