

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanja Pleština**

**Učestalost, obilježja i liječenje  
kronične maligne boli u bolesnika s  
karcinomom pluća ne-malih stanica**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2011.**

Disertacija je izrađena u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Miroslav Samaržija

Najiskrenije zahvaljujem svom mentoru na pomoći pri izradi ovoga rada kao i na svemu onom što me kroz godine naučio. Izražavam zahvalnost i svima onima koji su mi, bilo posredno bilo neposredno, pomogli u dovršenju ovoga rada.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>6</b>
1.1. Bol	6
1.1.1. Definicija	6
1.1.2. Patofiziologija	6
1.1.2.1. Vrste boli prema mehanizmu nastanka	6
1.1.2.2. Vrste boli prema duljini trajanja	9
1.1.2.2.1. Akutna bol	9
1.1.2.2.2. Kronična bol	9
1.1.2.2.2.1. Kronična maligna bol	9
1.1.3. Intenzitet boli	12
1.1.3.1. Mjerenje intenziteta boli	13
1.1.4. Liječenje kronične maligne boli	14
1.2. Karcinom pluća ne-malih stanica	21
1.2.1. Definicija	21
1.2.2. Epidemiologija	21
1.2.3. Etiologija	24
1.2.4. Podjela karcinoma bronha i pluća prema patohistološkom tipu	26
1.2.5. Klinička slika	28
1.2.6. Dijagnostički postupci	29
1.2.7. Procjena proširenosti karcinoma pluća ne-malih stanica	30
1.2.8. Procjena općeg stanja bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica	33
1.2.9. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica	34

1.2.10.	Bol u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica	36
<b>2.</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA</b>	<b>38</b>
2.1.	Cilj rada	38
2.2.	Hipoteza	38
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I METODE</b>	<b>39</b>
3.1.	Ispitanici	39
3.2.	Metode	39
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>43</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>89</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>110</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>112</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>129</b>

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HER	Human epidermal growth factor receptor
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
NSAR	Nesteroidni antireumatici
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor – alpha
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TNM	Tumor - Node - Metastasis
VAS	Vizualna analogna skala
WHO	World Health Organisation

# 1 UVOD I SVRHA RADA

## 1.1 BOL

### 1.1.1 Definicija

Bol je neugodan osjetni i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Predstavlja mehanizam održavanja homeostaze u organizmu kojim se otkrivaju i lokaliziraju svi oni procesi koji dovode do oštećenja tkiva. Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli bol je kompleksno subjektivno neugodno osjetilno, emocionalno i kognitivno iskustvo, povezano s aktualnim stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva određene lokalizacije koje se očituje fiziološkim reakcijama autonomnog živčanog sustava i reakcijama u ponašanju (2). Zbog toga bol nije samo simptom nego i specifičan zdravstveni problem.

### 1.1.2 Patofiziologija

#### 1.1.2.1 Vrste boli prema mehanizmu nastanka

Tradicionalno razlikujemo dvije temeljne patogenetske vrste boli. To su nociceptorska ili nociceptivna bol, koja nastaje pobuđivanjem nociceptora, perifernih receptora za bol, te neuropatska bol koju uzrokuju poremećaji živčanog sustava. Nociceptivnu bol nazivamo somatskom kada je potaknuta podražajem aferentnih vlakana iz tkiva mišića, zglobova i kostiju, a visceralnom kada ju uzrokuje podražaj iz noksom zahvaćenih visceralnih organa (3). Nociceptori su nespecijalizirani slobodni živčani završeci na nemijeliniziranim C i manjim mijeliniziranim A-delta vlaknima senzornih neurona, koje aktiviraju i stimuliraju štetne tvari. Brojni receptori omogućuju prijenos mehaničkog, termalnog i kemijskog podražaja. Novije znanstvene spoznaje dovele su do razlikovanja

tri vrste boli prema nastanku. Prva je, ranije definirana, nociceptivna bol koja nastaje podraživanjem nociceptora senzornog neurona leđne moždine i dovodi do brzog autonomnog refleksnog odgovora. Ona je protektivna, predstavlja brzi i rani zaštitni mehanizam obrane organizma od npr. temperaturnih ekstrema, jake mehaničke sile, kemijskih iritansa. Druga vrsta boli prema nastanku je upalna ili inflamatorna bol. Ona nastaje iz upalom zahvaćenog ili oštećenog tkiva pri čemu aktivirani makrofagi, neutrofilni granulociti i T limfociti izlučuju medijatore upale i čimbenike rasta, primjerice TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ , koji uzrokuju hipersenzitivnu reakciju perifernog i središnjeg živčanog sustava. Nekoliko različitih tipova receptora otkriva podražaj uzrokovan kemijskom noksom (primjerice prostaglandini, endotelini, bradikinin) koju nalazimo u području upale, te kod boli uzrokovanom metastazom u kosti. Unutar leđne moždine glavni neurotransmiter odgovoran za brzi prijenos signala kroz sinapse jest glutamat, a kao odgovor na noksom potaknut podražaj dolazi i do otpuštanja neuropeptida, primjerice supstance P. Ova vrsta boli također djeluje protektivno u smislu olakšavanja popravka oštećenja. Treća vrsta prema nastanku je patološka bol koja se javlja zbog oštećenja samog živčanog sustava. Ona obuhvaća ranije definiranu neuropatsku bol (zbog oštećenja perifernih živčanih vlakana ili leđne moždine) te bol koja se javlja bez podražaja bilo perifernih tkiva bilo živčanih vlakana (4) uz normalnu funkciju. Osim toga, bol može biti i idiopatske i psihogeno uvjetovane etiopatogeneze (5).

Nociceptivna bol ne predstavlja klinički problem, osim u rijetkim slučajevima njezinog izostanka, što ima teške posljedice po integritet organizma zbog nedostatka njezine zaštitne uloge, te kod provođenja kirurških zahvata ili procedura pri kojima ju je potrebno suprimirati lokalnim ili općim anestheticima ili visokim dozama opioida. Često je bol posljedica i podražaja nociceptora i neuropatskih mehanizama koji pojačavaju i podržavaju osjet boli.

Bolni signali nakon podraživanja nociceptora iz različitih pojedinih dijelova organizma provode se do područja u velikom mozgu, hipotalamusa i limbičkog sustava. Tako je nastanak osjeta boli aktivno reguliran i ekscitatornim i inhibitornim kružnim putovima u središnjem živčanom sustavu, koji mogu smanjiti ili pojačati osjet boli ovisno o

raspoloženju, kognitivnim funkcijama i pamćenju. Zbog značajne uloge endogenih mehanizama središnjeg živčanog sustava u moduliranju boli doživljaj boli je izrazito individualan i subjektivan. Funkcija navedenih modulatornih krugova je poremećena u nekim patološkim stanjima što dovodi do abnormalnog pojačanja intenziteta osjeta boli. Korteks velikog mozga, iako često pojačava osjet boli, isto ga tako može i smanjiti, što predstavlja neurobiološku podlogu poznatog analgetskog učinka placeba i sugestije, djelotvorne u oko trećine populacije, kao i nekih alternativnih terapijskih postupaka, primjerice akupunktura (6). Neki analgetici, primjerice opioidi, djeluju oponašajući navedene inhibitorne putove.

Osim percepcije karaktera, lokalizacije, intenziteta i trajanja bolnog podražaja, bolni osjet prati niz vegetativnih i emocionalnih reakcija, te promjena ponašanja. Reakcija autonomnog živčanog sustava na bol sastoji se u ubrzanom radu srca i povišenju krvnoga tlaka, pojačanoj sekreciji epinefrina, povišenju vrijednosti glukoze u krvi, smanjenoj želučanoj sekreciji i motilitetu, smanjenju protoka krvi kroz visceralne organe i kožu, širenju zjenica i znojenju. Bol izaziva emocionalne odgovore te je često praćena strepnjom, tjeskobom, plaćem, potištenošću, ljutnjom, paničnim atakama ili depresijom (7). Dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima može uzrokovati promjene reaktivnosti organizma i promjene u ponašanju, te psihičke promjene s posljedičnim mijenjanjem društvenih odnosa, gubitkom motivacije i teškim depresivnim sindromima sve do gubitka volje za životom (1). Novija istraživanja omogućila su prepoznavanje i definiranje područja mozga aktivnih uslijed podražaja nociceptora („pain matrix“), te su dovela do saznanja o postojanju i strukturnih promjena ovih područja kod kronične boli, pa se danas kronična bol može definirati i kao bolest živčanog sustava (4).



## **1.1.2.2 Vrste boli prema duljini trajanja**

### **1.1.2.2.1 Akutna bol**

Akutna bol nastaje naglo i izravno je povezana s oštećenjem. Najjača je u početnoj fazi dok s vremenom intenzitet postupno opada. Uzrok akutne boli je prolaznog karaktera te bol prestaje nestankom uzroka. Može pratiti neke fiziološke procese (npr. porođaj), terapijske zahvate (cijepjenje, injekcije), patološka stanja (kolike uz kolelitijazu) ili se javiti nakon traume ili kirurškog zahvata.

### **1.1.2.2.2 Kronična bol**

Kronična bol traje dulji vremenski period (dulje od 6 mjeseci), kontinuirana je ili se ponavlja u određenim razmacima ili situacijama (npr. glavobolja kod migrene). Uzrok boli je patološki proces protrahiranog trajanja ili trajnog karaktera, neizlječiv ili neidentificiran. Kronična bol je značajna komponenta nekih kroničnih bolesti npr. bol u zglobovima kod reumatoidnog artritisa, bol uz malignu bolest.

#### **1.1.2.2.2.1 Kronična maligna bol**

Maligna ili karcinomska bol je zajednički naziv za bol odnosno bolne sindrome uzrokovane tumorskom bolešću. U onkoloških bolesnika bol se pojavljuje različitom učestalošću te je već kod postavljanja dijagnoze bol prisutna u 25 do 50 % bolesnika (8). Iako bolesnici s malignim bolestima uobičajeno osjećaju više od jednog simptoma bolesti, a čak do 30 % bolesnika ima više od pet različitih simptoma u isto vrijeme (9), bol je često prvi simptom koji bolesnika dovodi liječniku.

Na prevalenciju maligne boli utječe prije svega tip i lokalizacija samog primarnog tumora kao i njegovo zahvaćanje neuralnih struktura, te njegova sklonost metastatskom širenju u primjerice kosti i/ili mozak. Stadij bolesti je također važan čimbenik jer prevalencija boli

raste s napredovanjem bolesti, pa tako kroničnu bol umjerenog i jačeg intenziteta trpi 60 – 90 % bolesnika s uznapredovalim stadijem maligne bolesti (10, 11, 12), a u terminalnoj fazi bolesti, osobito metastatskoj, više se od 80 % bolesnika žali na bol.

Bol u kostima kao posljedica metastaza jedna je od najčešće zastupljenih uzroka nastanka boli. Koštane metastaze uzrokuju smanjenje pokretljivosti ili potpunu nepokretnost, potrebu za radioterapijom ili kirurškim zahvatom, a dovode i do neuroloških deficita uslijed kompresije leđne moždine te prijeloma patološki promijenjene kosti (13). Metastaze u kostima mogu se karakterizirati, ovisno o ravnoteži aktivnosti osteoklasta koji razgrađuju koštanu strukturu i osteoblasta koji izgrađuju kost, kao pretežno osteolitičke, osteoblastične ili miješane. Bol zbog prisutstva koštanih metastaza razvija se postepeno tijekom perioda od više tjedana ili mjeseci te postepeno raste i njezin intenzitet. Bol često jača tijekom noći u mirovanju ili prilikom nošenja tereta, tupog je i muklog karaktera i trajno prisutna, no tijekom pokreta ili zauzimanja različitih položaja tijela može se javljati nagla tzv. probijajuća bol koja predstavlja osobito veliki terapijski problem. Bol je uzrokovana destrukcijom kosti, zahvaćanjem odnosno pritiskom na leđnu moždinu ili periferne živčane strukture te otpuštanjem raznih upalnih medijatora, neuropeptida i citokina. Stoga kod prisutnih koštanih metastaza nastaju mješoviti bolni sindromi sa neuropatskom i nociceptivnom komponentom (14).

Kronični bolni sindromi mogu biti, prema mehanizmu nastanka, nociceptivni u korelaciji s tumorom (bolni sindromi kosti, zgloba, mekih tkiva, s uključenjem viscere uslijed rastezanja crijeva ili kapsule organa, paraneoplastički) ili neuropatski u korelaciji s tumorom uslijed infiltracije živčanih plexusa tumorskim tkivom (bolna periferna mononeuropatija, polineuropatija, plexopatija, radikulopatija ili kompresija kralježničke moždine). Po mehanizmu nastanka maligna bol je najčešće mješovita te sadržava komponente somatske ili visceralne (nociceptivne) i neuropatske boli. Iako bolesnici bol opisuju vrlo različitim terminima, niti jedan izraz u opisivanju karaktera boli („žarenje“, „pikanje“, „probadanje“ itd) nije pouzdan za određivanje etiologije i patogeneze boli.

Zahvaćenost parenhimatoznih organa ili limfonoda tumorom uzrokom je nastanka visceralne boli. Etiologija nastanka boli povezuje se s nastankom ishemije u tkivu zahvaćenom metastazama ili oštećenom nakon kirurškog zahvata. Ishemija djeluje kao modulator podražaja visceralnih mehanoreceptora. Visceralnu bol je teško lokalizirati i najčešće se opisuje u različitim dijelovima prsnog koša i trbuha.

Neuropatska bol karakterizira brojne bolne sindrome koji su posljedica poremećaja somatosenzornog procesa uzrokovanog oštećenjem perifernog ili središnjeg živčanog sustava, primjerice bolne radikulopatije, plexopatije, mononeuropatije ili periferne neuropatije.

Bol kod bolesnika sa malignim bolestima može biti i posljedica razvoja paraneoplastičnih sindroma. Zloćudni tumori otpuštaju brojne citokine koji djeluju na stanice obrambenog sustava organizma, koje potom izlučuju endotelin, TNF- $\alpha$  i prostaglandine koji pak djeluju senzibilizirajući i ekscitirajući periferne nocireceptore. Senzibilizirajućem učinku doprinosi i nastanak lokalne acidoze zbog lučenja protona iz tumora, a i tumorski proteolitički enzimi mogu oštetiti živčana vlakna. Lučenje proinflammatoryh i prohiperalgičnih medijatora iz tumora također doprinosi nastanku boli. Proinflammatory citokini olakšavaju transmisiju boli u sklopu sistemnog i lokalnog upalnog odgovora.

Bolni sindromi mogu biti u korelaciji i sa dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Različite medicinske procedure i invazivni zahvati te liječenje radioterapijom i kemoterapijom može biti praćeno neželjenim nuspojavama i razvojem bolnih stanja. Citostatska kemoterapija dovodi do nastanka bolnih senzornih ili senzomotornih perifernih neuropatija u 30 – 70 % bolesnika.

Ozljeda živčanog i perineuralnog tkiva nakon provedene radioterapije i posljedične insuficijencije mikrovaskularizacije i fibrotičnih promjena dovodi do bolnih sindroma u 25 – 47 % liječenih bolesnika. Brahijalna plexopatija se često javlja i 4-5 mjeseci pa i više godina nakon provedenog radioterapijskog liječenja bolesnika, a može biti prolaznog ili progresivnog karaktera (15), ovisno o primijenjenoj dozi zračenja, veličini frakcija te

kombinaciji sa kemoterapijskim liječenjem. Tako odgođena pleksopatija posljedica je oštećenja krvnih žila i fibroze oko živca. Radioterapija može uzrokovati bol i direktnim toksičnim učinkom na aksone i vasa nervorum, što dovodi do sekundarne mikroinfarkcije živaca i posljedične pleksopatije.

Kirurški zahvat također može dovesti do kronifikacije akutne boli s različitom učestalošću ovisno o mjestu kirurškog zahvata. Postkirurški bolni sindromi ili postkemoterapijski bolni sindromi su neuropatske prirode. Nociceptivni postterapijski bolni sindromi viđaju se kod bolne osteonekroze, limfedema, ginekomastije ili kronične boli u trbuhu ili zdjelici.

Bol uzrokovana primarnim tumorom ili metastatskim rasapom zastupljena je u oko 73 % (44 – 87 %) slučajeva a kao posljedica provedenog sustavnog ili lokalnog onkološkog liječenja u oko 11 do 33 % bolesnika (8, 16,17).

U 3 do 10 % onkoloških bolesnika bol nije direktno povezana niti s tumorom niti s provedenim liječenjem (17). Primjerice, razvojem opće slabosti zbog maligne bolesti može doći do nastanka dekubitusa te razvoja nociceptivne boli, zbog preboljelog herpes zosteru zaostati postherpetična neuralgija i sl. (8). Razvoj tumorske kaheksije kao posljedice progresije bolesti dovodi do pojave mišićno-skeletne boli. Stoga je u svakom stadiju bolesti izuzetno važno utvrditi postojanje boli, jer ono može upućivati na progresivnu dinamiku bolesti, kada se i intenzitet boli pojačava.

### **1.1.3 Intenzitet boli**

Osim utvrđivanja činjenice postojanja boli, od iznimne je važnosti određivanje intenziteta boli te njezinog utjecaja na kvalitetu života bolesnika, jer je kronična maligna bol jedan od značajnih uzroka velikog broja psihičkih promjena i problema bolesnika s malignim bolestima. Bolesnici koji trpe kroničnu malignu bol, osobito onu umjerenog i jačeg intenziteta, imaju značajno smanjenu kvalitetu života s nižim stupnjem emotivnog, socijalnog i ukupnog funkcioniranja u svakodnevnom životu, češćim poremećajima

spavanja i većom sklonošću depresivnom raspoloženju u odnosu na bolesnike koji ne trpe bol ili je ona blagog intenziteta (18, 19). Na intenzitet osjeta boli utječe dob bolesnika (djeca reagiraju žešće od starijih), psihičko stanje i iskustvo.

### **1.1.3.1 Mjerenje intenziteta boli**

Neurofiziolozi smatraju da je bol osobni psihološki doživljaj u čijem mjerenju promatrač ne može imati objektivnu ulogu. Prema tome, mjerenja osjeta boli nisu sasvim pouzdana. Razmjerno je lako stupnjevati podražaje koji uzrokuju osjet boli, ali je teško mjeriti reagiranje na nju. Tako se, na primjer, točno može odrediti prag za bol izazvan toplinom, hladnoćom, kiselinama i lužinama, mehaničkim čimbenicima i sl., ali je reagiranje na bol individualno. Usprkos intenzivnim uložnim naporima posljednjih desetljeća do danas ne postoji niti neurofiziološki niti kemijski test kojim bi bilo moguće izmjeriti bol kod pojedinca. Stoga je i dalje vlastita procjena boli bolesnika najtočnija i najprimjerenija metoda procjene intenziteta boli s obzirom na dokazanu činjenicu da profesionalno osoblje u zdravstvu vrlo često potcjenjuje i postojanje i intenzitet boli (20).

Bolesnici vrlo često teško verbalno opisuju svoje iskustvo boli. Od izravnih metoda najjednostavnija je tzv. kvalitativna ljestvica, gdje ispitanik izvještava da li ga boli ili ne. Nešto je osjetljivija metoda ispitanikov pokušaj da svoju bol svrsta u određene kategorije kao što su bezbolnost, blaga, umjerena i jaka bol. To je vrlo subjektivna metoda i tim je načinom teško dobiti točne podatke jer su u tumačenje, osim prije spomenutih modulacija, uključeni i spoznaja samog ispitanika dokle se može ići preko praga za bol (21). Stoga različiti izrazi imaju različito značenje za svakog pojedinca, a intervali između izraza ne predstavljaju podjednake segmente na skali.

Intenzitet boli se može određivati pomoću validirane vizualne analogne skale (VAS) s deset obilježenih točaka intenziteta boli, s tim da oznaka 0 označava stanje „bez boli“ a oznaka 10 „najjaču moguću bol“. Bolesnik samostalno pomoću vizualne skale određuje mjesto koje odgovara njegovom doživljaju intenziteta boli, te se ono očitava kao numerička vrijednost između 1 i 10. Intenzitet boli je tako prema numeričkoj skali

definiran kao blaga bol (VAS 0 do 4), umjerena bol (VAS 5 do 6) te jaka bol (VAS 7 do 10) (22).

Intenzitet boli se može procjenjivati analizom brojnih upitnika o kvaliteti života koje ispunjava bolesnik i koji imaju za cilj evaluirati multidimenzionalne aspekte boli. Brojni se upitnici upotrebljavaju u kliničkim i znanstvenim ispitivanjima. Mnogi od njih nisu validirani izvan engleskog govornog područja, različite su osjetljivosti i specifičnosti, a za njihovu adekvatnu interpretaciju često nedostaje pouzdana granična vrijednost. Osobito velik problem predstavljaju analize takovih upitnika kod bolesnika koji boluju od malignih bolesti zbog izrazite heterogenosti, varijabilnosti te mnogobrojnosti simptoma, kao i njihovih čestih promjena, bilo zbog osnovne bolesti bilo komorbiditeta ili prisutnih neželjenih nuspojava terapije, kao i posljedično često promijenjenih kognitivnih funkcionalnih sposobnosti bolesnika.

#### **1.1.4 Liječenje kronične maligne boli**

Svjetska zdravstvena organizacija postavila je terapiju boli na četvrto mjesto u skali prioriteta u liječenju onkoloških bolesnika - iza prevencije, rane detekcije i uspješnog izlječenja (23).

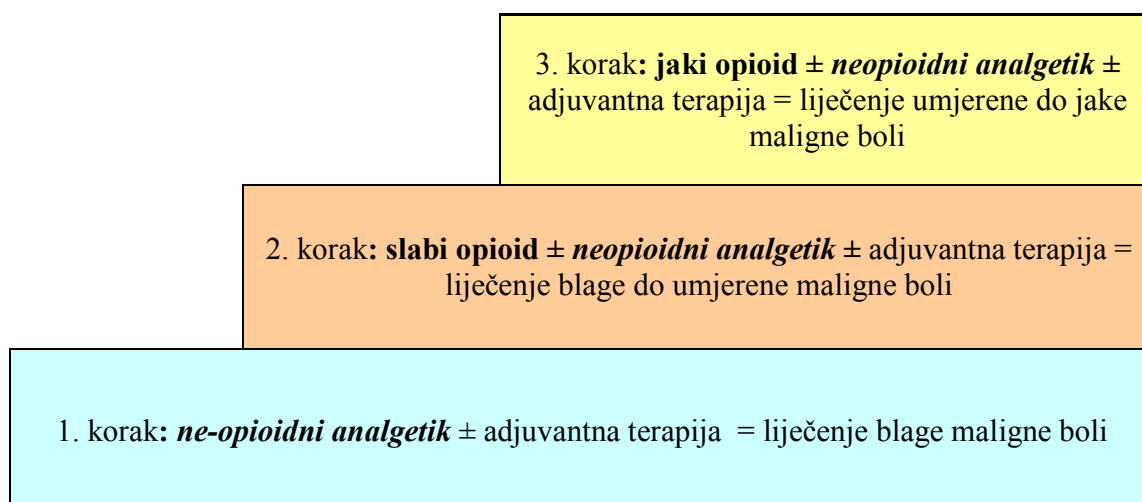
Liječenje kronične maligne boli najčešće je farmakološko, a dodatne brojne intervencijske procedure i multimodalitetni pristup doprinose boljem učinku liječenja. Modaliteti liječenja boli u onkoloških bolesnika uključuju i kirurške metode te kemoterapiju i radioterapiju kojima se smanjuje pritisak tumora na okolna tkiva. Odgovarajućom primjenom svih raspoloživih metoda bol se može optimalno umanjiti u više od 95 % bolesnika (8).

Karcinomska bol se može u 70 – 90 % slučajeva uspješno liječiti farmakoterapijom bilo sustavnom analgezijom bilo direktnom primjenom lijeka (neuroaksijalno – epiduralno, subarahnoidalno, intraventrikularno ili provođenjem kemijske, toplinske ili kirurške neuroablacije). Odabir farmakoterapije uvjetovan je procjenom intenziteta boli. Iako su

posljednjih godina učinjeni veliki koraci u istraživanju i razumijevanju mehanizama nastanka boli, u kliničkoj praksi još uvijek nisu dostupni učinkoviti i sigurni analgetici čije bi djelovanje bilo temeljeno na najnovijim znanstvenim otkrićima (24).

Osnovni principi liječenja karcinomske boli niz su godina temeljeni na primjeni trostupanjske analgoljestvice Svjetske zdravstvene organizacije prvi puta objavljene još 1986. godine, a nadopunjene deset godina kasnije (25). Ona je temeljno usmjerena liječenju nociceptivne boli. Osnovni principi liječenja uključuju preporuku oralnog davanje analgetika kad god je to moguće, primjenu terapije u pravilno propisanim intervalima, odabir analgetika prema redosljedu u analgetičkoj ljestvici i kontinuirano praćenje svakog bolesnika. Cilj liječenja je postizanje procijenjenog intenziteta boli VAS-om 3 ili manje, uz minimum nuspojava i poboljšanje kvalitete života. Analgetička ljestvica podrazumijeva uvođenje neopijatnih analgetika (npr. aspirin, acetaminofen, paracetamol, NSAR) u početnoj terapiji, potom u drugom stupnju primjena slabih (npr. tramadol, kodein), a u trećem stupnju jakih opioida (npr. morfin, fentanil, metadon). Dodavanje paracetamola i nesteroidnih antireumatika opioidnim analgeticima ima sinergistički učinak što omogućava primjenu nižih doza opioida čime se smanjuje učestalost i intenzitet njihovih neželjenih nuspojava (25, 26). Principi trostupanjske analgoljestvice prikazani su na slici 1.

**Slika 1. Trostupanjska analgoljestvica prema smjernicama SZO**

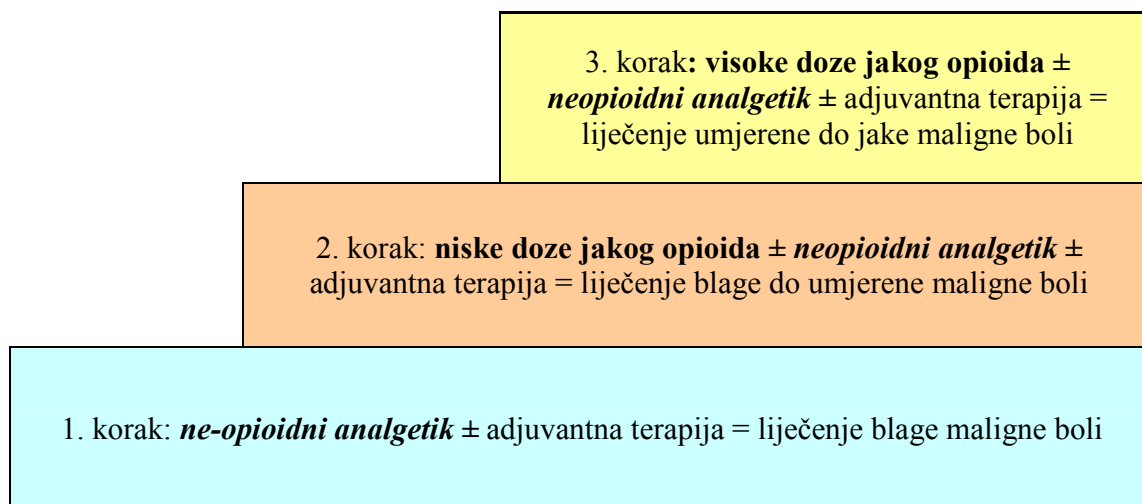


Brzina prijelaza iz jednog u drugi stupanj ljestvice ovisi o duljini djelovanja pojedinih analgetika i intenzitetu boli. Nije dozvoljeno propisivati dva lijeka iz iste farmakološke skupine i iste kinetike, a na svakom stupnju ljestvice mogu se propisivati i adjuvantni analgetici (lokalni anestetici, antidepresivi i dr.) kao koanalgetici. Opioide treba titrirati do željenog učinka uz nužnu prevenciju nuspojava, te uz dugodjelujuće obavezno propisivati i kratkodjelujući opioid za probijajuću bol.

U liječenju kronične maligne boli umjerenog intenziteta upitna je uloga slabih opioida. Ukoliko se navedeni drugi stupanj ljestvice preskače, umjesto njega treba odmah preporučiti jaki opioid. Ukoliko se radi o bolesniku sa karcinomskom boli srednje jakog intenziteta tada u inicijalnom liječenju treba odmah primijeniti jaki opioid ali u niskoj dozi. Nesteroidni antireumatici su dokazano dobrog analgetskog učinka u liječenju visceralne i somatske boli bolesnika s malignom bolesti, no otvoreno je pitanje sigurnosnog profila njihove primjene dulje od 3-5 tjedana. Stoga je u novije vrijeme, kao posljedica nepostojanja kontroliranih studija i nedovoljno jasnog pozicioniranja dugotrajne primjene skupine nesteroidnih antiinflamatornih lijekova u karcinomskoj boli, te neriješenog pitanja smislenosti postojanja drugog stupnja ljestvice u liječenju maligne boli koja je od početka jakog intenziteta i progresivnog karaktera, sve više preporuka inicijalne primjene malih doza jakih opioida tj. odabir analgetika po principu „analgetičkog lifta“, što je prikazano na slici 2.



**Slika 2. Liječenje boli po principu „analgetičkog lifta“**



Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije opiodi predstavljaju temeljnu terapiju u farmakološkom liječenju kronične maligne boli umjerenog i jakog, a ponekad i blagog intenziteta (26). Opiodi su skupina lijekova čije je djelovanje posredovano vezanjem za specifične opiodne receptore smještene u središnjem i perifernom živčanom te probavnom sustavu. Iako je u organizmu do sada otkriveno više skupina opiodnih receptora, učinak je najbolje istražen kod tri glavne klase/kategorije ( $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ ), a različiti podtipovi posreduju dodatno niz različitih neuroloških odgovora. Aktivacija opiodnog receptora na stanici dovodi do inhibicije unutarstaničnih procesa što ima za posljedicu smanjenje podražljivosti neurona, provodljivosti i inhibiciju otpuštanja neurotransmitera. Međusobne specifičnosti i razlike djelovanja opioda posljedica su različite selektivnosti i afiniteta vezanja pojedinog lijeka za različite klase i podtipove opiodnih receptora. Primjerice, supraspinalni analgetski učinak morfina, kao prototipa agonista opiodnih receptora, uvjetovan je agonističkim djelovanjem na  $\mu_1$  receptor, depresija respiracije i fizička ovisnost posljedica vezanja na  $\mu_2$ , a sedativni učinak i spinalna analgezija posredovana aktivacijom receptora  $\kappa$ . Analgetski učinak opioda je rezultat smanjenja percepcije boli, reakcije na bol i povećanja tolerancije na bolne podražaje. U organizmu takav fiziološki učinak imaju endogeni opiodi ( $\beta$ -endorfin, enkefalini, endomorfini 1 i 2, dinorfini A i B) koje se izlučuju iz stanica središnjeg živčanog sustava i imunološkog

sustava i čiji su različiti učinci posredovani vezanjem za različite skupine opioidnih receptora, a među kojima najpotentnije djelovanje putem  $\mu$  receptora imaju  $\beta$ -endorfin i endomorfini.

Preporuke za pravilnu primjenu analgetske terapije morfijem i alternativnim opioidima u malignoj boli utvrdila je ekspertna skupina EAPC (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative care) 2001. godine (27). U preporukama se navode opioidi kao prvi izbor liječenja srednje jake i jake maligne boli, optimalno peroralne ili alternativno supkutane primjene (u omjeru 2-3:1). Osim oralne primjene za bolesnike na stabilnoj dozi najčešće se preporuča transdermalna primjena (fentanil i buprenorfin). Intravenska primjena morfija indicirana je u bolesnika s trajnim iv putem ili prisutnim kontraindikacijama ili komplikacijama koje onemogućavaju supkutanu ili transdermalnu primjenu (generalizirani edemi, apsces ili eritem nakon subkutane primjene, poremećaj koagulacije, loša periferna cirkulacija). Ukoliko se propisanim opioidom ne postiže željeni analgetski učinak ili je došlo do razvoja tolerancije ili on pak izaziva neprihvatljive nuspojave moguće je učiniti tzv. rotaciju opioida, to jest zamijeniti jedan opioid drugim, pri čemu uvijek novi opioid dajemo u manjoj dozi od prethodnog. Pri tome valja imati na umu da je to moguće samo kod čistih agonista. Zabranjeno je kombiniranje čistih agonista (morfij, fentanil, hidromorfon, oksikodon) s agonist-antagonistima (pentazocin, buprenorfin) jer im se učinci poništavaju. Terapija opioidima se, zbog očekivanog razvoja fizičke ovisnosti, nikada ne smije naglo prekinuti već je potrebno postupno reducirati dozu za 30 -50 % tjedno ili za 20 % svakih 48 sati do ekvianalgetičke dnevne doze od 30 mg morfija koja se potom može obustaviti nakon najmanje dva dana primjene. Češće očekivane karakteristične neželjene nuspojave opioida su konstipacija, povraćanje i mučnina. Znatno rjeđe opioidi mogu izazvati hipoventilaciju, hipotenziju, bradikardiju, pospanost, smetenost, glavobolju, svrbež, znojenje ili kožne reakcije. Neželjene nuspojave su znatno rjeđe i slabije izražene kod transdermalne primjene u odnosu na peroralnu ili parenteralnu primjenu opioida.

Ukoliko je analgetička učinkovitost opioida smanjena moguće je postojanje opioidne tolerancije ili opioidne hiperalgije. Opioidna tolerancija povezana je s dugotrajnom

primjenom nakon čega je potrebna primjena većih doza lijeka. Opioidna hiperalgezija povezana je pak s povećanom osjetljivošću na bolni podražaj i ima klinički karakteristike neuropatske boli. Stoga u slučajevima kada se bol pojačava uz dizanje doze opioidnog analgetika treba posumnjati na razvoj opioidne hiperalgezije i terapijski smanjiti dozu opioidnog analgetika ili napraviti opioidnu rotaciju tj. zamijeniti jedan opioid drugim. Iako je uz primjenu opioida vezan nastanak fizičke i psihičke ovisnosti, treba znati da u bolesnika koji uzimaju opioide radi liječenja boli nije poznata pojava psihičke ovisnosti.

Adjuvantni analgetici su lijekovi kojima je terapija boli sekundarna indikacija. Mogu biti višenamjenski (npr. kortikosteroidi), te različite skupine lijekova koje primjenjujemo u liječenju neuropatske boli (npr. antidepresivi, antikonvulzivi i dr) ili boli koštanog podrijetla (npr. bifosfonati). Oni predstavljaju dodatak bazičnoj i opioidnoj analgeziji, ali u slučaju neuropatske boli mogu biti i prvi izbor u liječenju.

Poseban terapijski izazov predstavlja liječenje neuropatske boli. Bolesnici koji boluju od malignih bolesti trpe kroničnu bol multiple etiologije, a u određenom postotku i bol s neuropatskom komponentom. Iako točna prevalencija neuropatske boli u bolesnika koji boluju od malignih bolesti nije poznata, predmnijeva se da najmanje 15 – 20 % tih bolesnika trpi neuropatsku bol tijekom trajanja bolesti, a ta proporcija raste s napredovanjem maligne bolesti (28). Neuropatska bol je osobito kompleksan problem kako za prepoznavanje tako i za liječenje s obzirom na to da se radi o heterogenoj skupini stanja različitih po etiologiji i lokalizaciji te simptomima koje često nije moguće povezati niti sa uzrokom niti anatomskim sijelom. Kako ne postoje sveukupno prihvaćeni i validirani klinički dijagnostički kriteriji za određivanje postojanja neuropatske boli u bolesnika koji trpe kroničnu malignu bol, tako je moguće tek predmnijevati tri hijerarhijske kategorije - sigurno, vjerojatno postojanje i vjerojatno nepostojanje neuropatske boli, bez određenog simptoma ili parametra koji ih klinički jasno razgraničava. U patogenezi neuropatske boli u malignim bolestima najznačajnija je inflamatorna komponenta (za razliku od nemaligne neuropatske boli) te je oštećenje živaca posljedica razvoja tkivne acidoze te otpuštanja tumorskih algogena ili cirkulirajućih kemokina i citokina (29). U istraživanju Mercadantea i sur. provedenom na

167 bolesnika s različitim lokalizacijama zloćudnih tumora i kroničnom malignom boli objavljenom 2009. godine kategorizirani su bolesnici prema prisutstvu neuropatske komponente boli. Rezultati studije pokazali su da bolesnici koji „vjerojatno nemaju neuropatsku bol“ imaju manji intenzitet boli, da svi bolesnici s prisutnom neuropatskom komponentom maligne boli zahtijevaju intenzivniji terapijski pristup, te da su opiodi klinički učinkoviti i u liječenju neuropatske boli malignog podrijetla, iako uz zahtjevnije i agresivnije liječenje i češću potrebu dodatne simptomatske terapije. Time je potvrđena neizostavna uloga opioda u liječenju kronične maligne boli neovisno o kojem se bolnom sindromu radi (30).

U bolesnika oboljelih od karcinomske bolesti javlja se i probijajuća bol. Ona je po karakteru tranzitorna, ali obično teška i često iscrpljujuća. Prosječnog je trajanja nekoliko minuta, ali može trajati od nekoliko sekundi do nekoliko sati. Superponira se na osnovnu bol koja je obično dobro kontrolirana opioidnim analgetikom. Probijajuća bol može biti idiopatska i neovisna o stimulansu, incidentalna ili precipitirajuća koja je ovisna o stimulansu i izazivaju je neki pokreti, kašalj, ishemija, rastezanje peritoneuma ili spazam mokraćnog mjehura, a može biti i u korelaciji s primijenjenim analgetičkim režimom, tzv. „end-of-dose failure“. Ukoliko se kod bolesnika iznenada javi bol jakog intenziteta (VAS 8 – 10) potrebno je učiniti reevaluaciju stanja bolesnika i utvrditi mogući uzrok pojačanja boli (prijelom patološki promijenjene kosti, opstrukcija crijeva, porast intrakranijalnog tlaka i dr.).

Iako niz godina postoje smjernice o liječenju boli te je poznato da njihova implementacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi doprinosi kvalitetnijem i uspješnijem liječenju bolesnika (31), primjena analgetske terapije u većine bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica u praksi nije adekvatno provedena. Preduvjet započinjanja liječenja boli jest njezino prepoznavanje, potom evaluacija i monitoriranje (32).

Već 1988. godine Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je osam zapreka koje su razlogom neuspješnog liječenja karcinomske boli. To je slučaj kada niti bolesnik niti liječnik uopće nisu svjesni da se bol može liječiti ili postoji strah od navikavanja ili slučaj

kada bolesnik fatalistički prihvaća bol. Čest razlog je nedostatno doziranje ili propisivanje analgetika, ili pak uzimanje lijekova u krivo vrijeme, loša opskrbljenost lijekovima, neadekvatni nacionalni zakonski propisi ili nedostatna edukacija liječnika, kako primarne zdravstvene zaštite tako i onkologa, kao i medicinskih sestara (33). Analiza rezultata 26 objavljenih studija ukazuje da prosječna prevalencija neliječenih bolesnika s malignom boli iznosi 43 – 50 % (34, 35), što znači da je skoro svaki drugi bolesnik koji trpi malignu bol nedovoljno dobro liječen čak i u razvijenim zemljama svijeta.

## **1.2 KARCINOM PLUĆA NE-MALIH STANICA**

### **1.2.1 Definicija**

Karcinom pluća se razvija zloćudnom preobrazbom stanica koje oblažu alveole plućnog parenhima ili mukoze traheobronhalnog stabla.

### **1.2.2 Epidemiologija**

Karcinom pluća je do 30-tih godina prošlog stoljeća bio izuzetno rijetka bolest, no učestalost se tijekom prošlog stoljeća svakih petnaest godina udvostručavala, pa tako krajem 20. stoljeća postaje među najčešćim uzrocima smrtnosti u svijetu (36). Rak pluća je danas u svijetu najčešći rak u muškaraca, a u žena se nalazi na četvrtom mjestu po učestalosti, ali na drugom po smrtnosti. Ukupno se godišnje u svijetu dijagnosticira 1,200,000 novih bolesnika, a 1,000,000 pacijenata godišnje umire (37). Petogodišnje preživljenje bolesnika svih stadija i histoloških tipova raka pluća prema podacima iz 2000. godine iznosilo je oko 12 % (38). U Sjedinjenim Američkim Državama rak pluća je na drugom mjestu po očekivanoj pojavnosti za 2009. godinu prema analizama temeljenim na podacima od 1975. do 2005. godine, i u muškaraca (nakon raka prostate) i žena (nakon

raka dojke), a prema očekivanoj smrtnosti od malignih bolesti na prvom mjestu u oba spola (u muškaraca 30 %, kod žena 26 %) (39). U Republici Hrvatskoj, prema podacima iz 2008. godine, rak bronha i pluća s 18 % svih novooboljelih je u muškaraca najčešći invazivni rak i već je niz godina treći na rang ljestvici pojedinačnih uzroka smrti odmah iza akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta. U žena je po učestalosti među zloćudnim bolestima na četvrtom mjestu sa 6 % novooboljelih, nakon raka dojke, debelog i završnog crijeva, a na osmom je mjestu na rang ljestvici pojedinačnih uzroka smrti u žena (40, 41). U Republici Hrvatskoj je, prema posljednjim dostupnim podacima, 2008. godine otkriveno ukupno 2534 novih bolesnika s karcinomom pluća, od toga 2020 muškaraca i 514 žena (podatke prikazuje tablica 1), a čak 38 % bolesnika ima udaljene metastaze već kod postavljanja dijagnoze (42). Tako svaki dan prosječno postavljamo dijagnozu ove zloćudne bolesti u 57 novih bolesnika, a svakodnevno zbog raka pluća umire 35 bolesnika u Republici Hrvatskoj (43).

*Tablica 1. Broj oboljelih i umrlih od primarnog karcinoma pluća u Hrvatskoj prema podacima HZJZ Registra za rak*

<b>BROJ OBOLJELIH I UMRLIH OD PRIMARNOG KARCINOMA PLUĆA U HRVATSKOJ</b>		
<b>broj oboljelih</b>		
<b>godina</b>	<b>broj (M+Ž)</b>	<b>stopa/100 000</b>
1969.	1121 (961+160)	25,6
1979.	1906 (1644+262)	41,4
1989.	2532 (2149+383)	54,0
1998.	2660 (2211+449)	55,6
2002.	2908 (2334+574)	61,2
2006.	2840 (2182+658)	64,0
2008.	2534 (2020+514)	57,1
<b>broj umrlih</b>		
<b>godina</b>	<b>broj (M+Ž)</b>	<b>stopa/100 000</b>
1969.	916 (792+124)	20,7
1979.	1628 (1413+215)	35,4
1989.	2195 (1848+347)	45,9
1998.	2569 (2095+474)	53,7
2002.	2597 (2102+495)	55,3
2006.	2717 (2145+572)	61,2
2008.	2750 (2139+611)	62,0

### 1.2.3 Etiologija

U nastanku karcinoma pluća sudjeluju individualni i brojni okolišni čimbenici, koji su u međusobnoj interakciji. Predominantni uzrok nastanka karcinoma pluća – aktivno pušenje duhanskog dima - dobro je poznat od druge polovine prošlog stoljeća te potvrđen kasnijim brojnim studijama (44, 45, 46, 47, 48). Duhanski dim sadrži 4000 toksina i više od 40 poznatih karcinogena (49). Osim značajne povezanosti s rizikom nastanka svih histoloških oblika karcinoma pluća, aktivna i pasivna izloženost duhanskom dimu dokazano povećava i rizik nastanka zloćudnih tumora brojnih drugih lokalizacija (karcinoma grkljana, mokraćnog mjehura, bubrega, jednjaka, debelog crijeva, tijela i vrata maternice i dr.)(50). Rizik nastanka karcinoma pluća povećava se s duljinom trajanja pušenja i brojem popušanih cigareta dnevno (51). Posljedično povećanju broja pušača među ženskom populacijom posljednjih desetljeća povećana se kako pojavnost tako i smrtnost od raka pluća u žena, te je u Sjedinjenim Američkim Državama smrtnost od raka pluća veća od smrtnosti od raka dojke (39).

S obzirom na jasnu činjenicu povezanosti raka pluća i pušenja, značajna je i mogućnost prevencije nastanka istog smanjenjem pušenja duhanskog dima. U Republici Hrvatskoj se godišnje popuši 400 000 000 kutija cigareta (prosječno 2 015 po osobi), a 30,3 % odrasle populacije se deklarira pušačima. Među djecom i mladima 23,2 % dječaka i 24,9 % djevojaka puši, a i među zdravstvenim djelatnicima je čak 12,5 % pušača (52). Smanjenjem navike pušenja za 15 % u sveukupnoj populaciji očekuje se i smanjenje smrtnosti od raka pluća za isti postotak, pa bi od raka pluća u Republici Hrvatskoj godišnje umrlo 11 000 umjesto 13 000 ljudi (43).

Pedesetih godina prošlog stoljeća dolazi do promjene načina proizvodnje, dizajna i sastava cigareta, pa time vrste i količine inhaliranih karcinogena. Histološka karakteristika karcinoma pluća je posljedično značajno promijenjena posljednjih desetljeća s porastom učestalosti adenokarcinoma, a smanjenjem učestalosti planocelularnog karcinoma pluća (53).



Tek osamdesetih godina prošlog stoljeća ustanovljena je moguća povezanost obolijevanja od karcinoma pluća i pasivne izloženosti duhanskom dimu. Kasnijim brojnim studijama i analizama potvrđen je 20 % veći rizik nastanka karcinoma pluća kao posljedice pasivnog pušenja (54, 55). Ovaj etiološki čimbenik važan je u Republici Hrvatskoj gdje je 94,2 % djece i mladih pasivno izloženo duhanskom dimu u vlastitom domu (56).

No, u nastanku karcinoma pluća ulogu imaju i drugi etiološki čimbenici koji često djeluju sinergistički s pušenjem. Tako, primjerice, profesionalna izloženost respiratornim karcinogenim tvarima (radon, ionizirajuće zračenje, azbest, arsen, krom, nikal itd) dokazano povećava rizik obolijevanja od zloćudnog tumora pluća (57, 58, 59). Inhalacija karcinogenih tvari uvjetovana je i stupnjem zagađenosti zraka, ne samo u profesionalnom nego i u svakodnevnom životu, pa čimbenici zagađenja okoliša, kako u atmosferi tako i u zatvorenim uvjetima, doprinose povećanju rizika nastanka karcinoma pluća za dodatnih 1-2% (60). Posljednjih tridesetak godina provode se brojna istraživanja utjecaja prehrambenih navika na rizik nastanka karcinoma pluća rezultati kojih su još uvijek kontroverzni. Protektivna uloga obilnog unosa voća i povrća kao prirodnog izvora antioksidansa pokazana je nekim studijama, dok je konzumacija alkoholnih pića i neishranjenost povezana s većim rizikom nastanka ove zloćudne bolesti (61).

Osim utjecaja čimbenika iz okoliša u etiologiji raka pluća važna je i uloga domaćina. U tijeku su istraživanja mogućih individualnih genetskih predispozicija rizika nastanka ove zloćudne bolesti te molekularna epidemiološka istraživanja čimbenika koji sudjeluju u specifičnim putevima karcinogeneze i istraživanja biomarkera s ciljem identificiranja pojedinaca s visokim rizikom i mogućnosti ranijeg otkrivanja bolesti. Komorbiditet pojedinca ima značajnu ulogu u povećanju stupnja rizika nastanka raka pluća, pa tako povećani rizik za obolijevanje od karcinoma pluća ne-malih stanica imaju HIV pozitivni pacijenti oba spola, bolesnici koji boluju od kronične opstruktivne bolesti pluća i različitih oblika fibroze pluća, primjerice pneumokonioza.

#### **1.2.4 Podjela karcinoma bronha i pluća prema patohistološkom tipu**

Karcinom pluća karakterizira više histoloških tipova klasificiranih konvencionalnom svjetlosnom mikroskopijom. Četiri najčešća tipa koji obuhvaćaju više od 90 % pojavnosti ovoga tumora uključuju planocelularni karcinom, adenokarcinom, karcinom velikih stanica i mikrocelularni nediferencirani karcinom. Ovi primarni bronhogeni karcinomi predstavljaju obitelj epiteloidnih tumora koji su dio velike skupine tumora pluća i pleure prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine (62,63,64), a konzistentni kriteriji klasifikacije potvrđeni su i 2001.godine (65). Tablica 2 prikazuje histološku klasifikaciju tumora pluća prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije.

**Tablica 2. Histološka klasifikacija tumora pluća prema klasifikaciji SZO**

<b>SZO - HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA</b>
<b>Modificirana klasifikacija – histološki tipovi karcinoma pluća ne-malih stanica</b>
<p><b>1. karcinom pločastih stanica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- papilarni</li> <li>- svijetlih stanica</li> <li>- malih stanica</li> <li>- bazaloidni</li> </ul> <p><b>2. adenokarcinom</b></p> <p>acinarni</p> <p>papilarni</p> <p>bronhioloalveolarni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nemucinozni</li> <li>- mucinozni</li> <li>- miješoviti mucinozni i nemucinozni ili neodređeni</li> </ul> <p>solidni adenokarcinom s mucinom (stvaranjem sluzi)</p> <p>adenokarcinom miješanih podtipova</p> <p>varijante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dobrodiferencirani fetalni adenokarcinom</li> <li>- mucinozni koloidni adenokarcinom</li> <li>- mucinozni cistadenokarcinom</li> <li>- adenokarcinom stanica prstena pečatnjaka</li> <li>- adenokarcinom svijetlih stanica</li> </ul> <p><b>3. karcinom velikih stanica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuroendokrini karcinom velikih stanica</li> <li>- kombinirani neuroendokrini karcinom velikih stanica</li> <li>- bazaloidnih stanica</li> <li>- karcinom sličan limfoepiteliomu</li> <li>- svijetlih stanica</li> <li>- karcinom velikih stanica sa rabdoidnim fenotipom</li> </ul> <p><b>4. adenopločasti karcinom</b></p> <p><b>5. karcinom sa pleomorfnim, sarkomatoidnim ili sarkomatoznim elementima</b></p> <p><b>6. karcinoid</b></p> <p><b>7. karcinomi bronhalnih žlijezda</b></p> <p><b>8. neklasificirani karcinom</b></p>

Iako je potreba i uloga točnog određivanja patohistološkog tipa tumora u liječenju bolesnika svakim danom sve veća, u kliničkoj praksi se ova detaljna klasifikacija rijetko može primijeniti. Stoga ona nije inkorporirana niti u dosadašnja epidemiološka istraživanja, a patohistološka evaluacija karcinoma pluća ne-malih stanica u svakodnevnom radu za sada je i dalje usmjerena diferenciranju četiri glavna tipa tumora.

Danas je adenokarcinom najčešći histološki tip zloćudnog raka pluća i u muškaraca i žena zamijenivši mjesto ranije najčešćeg karcinoma pluća pločastih stanica. Rezultati brojnih kliničkih istraživanja posljednjih godina ukazuju na velike razlike u učinkovitosti liječenja bolesnika s različitim histološkim tipovima karcinoma pluća ne-malih stanica što također ukazuje na izrazitu heterogenost ove bolesti. Imunohistokemijska i molekularna obilježja tumora kao i određivanje prisutnosti mutacija receptora za epidermalni čimbenik rasta u tumorskom tkivu od sve su veće važnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Receptor za epidermalni čimbenik rasta je transmembranski glikoprotein koji pripada skupini HER receptora koji imaju ključnu ulogu u rastu i životnom ciklusu stanice. U tumorima čovjeka su prekomjerno izraženi i/ili mutirani, što je u karcinomu pluća ne-malih stanica izraženo u rasponu od 43 % - 83 %. Više je studija pokazalo da je u tom slučaju ishod bolesti klinički lošiji odnosno preživljenje bolesnika kraće.

### **1.2.5 Klinička slika**

Simptomi karcinoma pluća su često nespecifični što je razlogom uobičajeno kasnog otkrivanja bolesti. Najčešći simptomi prisutni kod postavljanja dijagnoze su kašalj, gubitak tjelesne težine, dispneja, hemoptize, bol u prsnom košu i promuklost. Kašalj je često ranije godinama prisutan u pušača, no uz rak pluća najčešće dolazi do promjene intenziteta i /ili karaktera kašlja. Gotovo polovina novootkrivenih bolesnika žali se na osjećaj nedostatka zraka koji može biti posljedica plućnog embolijskog incidenta, razvoja sindroma gornje šuplje vene, inaktivnosti i opće slabosti, intraluminalne opstrukcije dišnih putova tumorom ili kompresije dišnih putova pritiskom tumora izvana, razvoja postopstruktivne pneumonije, krvarenja u dišne putove ili nakupljanja pleuralnog izljeva. Bol u prsima javlja se u 25 – 50 % bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze. Bol je

najčešće mukla, tupa, trajnog karaktera, konstantne lokalizacije i ne smanjuje se provedenim lokalnim mjerama. Bol u prsnom košu najčešće je posljedica zahvaćenosti plućnice, no može biti i uzrokovana širenjem tumora u medijastinum ili stijenkama prsnog koša. Hemoptize u pušača trebaju uvijek pobuditi sumnju na razvoj karcinoma pluća, a zbog vrlo razvijene tumorske vaskularizacije krvarenja mogu biti obilna i uzrokom smrtnog ishoda bolesnika. Gubitak tjelesne težine, iako nespecifičan simptom, javlja se u uznapredovalom stadiju bolesti uz često metastatsku bolest.

Karcinom pluća može se prezentirati i specifičnim simptomima. Primjerice, razvojem tumora pluća lokaliziranog apikalno u području gornjeg pulmonalnog sulcusa (Pancoastov tumor) nastaje klinička slika tzv. Pancoastovog sindroma koji obuhvaća pojavu boli u ramenu i ruci duž područja inervacije osmog kranijalnog živca i prvog i drugog torakalnog neuralnog trunkusa, Hornerov sindrom (ptoza, mioza i anhidroza) te kasnije napredovanjem bolesti razvoj slabosti i atrofije istostrane šake. Ukoliko tumor ometa protok krvi kroz gornju šuplju venu dolazi do kliničke slike karakterizirane osjećajem nedostatka zraka, osjećaja „punoće“ u glavi s razvojem edema lica, dilatacijom vratnih vena i izraženim površinskim venskim crtežom na prsnom košu, što je sve obuhvaćeno pojmom „sindroma gornje šuplje vene“. U 10 – 20 % bolesnika zloćudni tumor pluća uzrokuje kliničku sliku paraneoplastičnog sindroma koji se očituju hormonalnim, neurološkim, hematološkim ili drugim simptomima neovisnim o direktnom lokalnom učinku primarnog tumora ili sekundarnih metastaza. Napredovanjem zloćudne bolesti simptomi su veće učestalosti i intenziteta i zahtijevaju aktivno provođenje palijativne potporne terapije.

### **1.2.6 Dijagnostički postupci**

Iako se u sporadičnim slučajevima karcinom pluća otkriva slučajno radiološkom pretragom pluća u asimptomatskoj fazi bolesti, u većine bolesnika bolest se otkriva nakon razvoja simptoma. Vrijeme koje je potrebno od javljanja prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze i donošenja odluke o optimalnom načinu liječenja iznosi 4 - 6 mjeseci u razvijenim zemljama zapadne Europe (66). S obzirom na činjenicu da ne

postoje patognomonični simptomi dijagnoza se postavlja najčešće u uznapredovalijem stadiju bolesti. Kod sumnje na postojanje zloćudnog tumora ključno je dobivanje materijala za citološku i/ili histološku verifikaciju tumora, te potom točno određivanje proširenosti bolesti. Neinvazivne pretrage uključuju, nakon uzimanja anamneze i fizikalnog pregleda bolesnika te osnovne laboratorijske obrade, analizu iskašljaja te radiološke pretrage ( radiogram prsnog koša, kompjuteriziranu tomografiju prsnog koša i trbuha, magnetsku rezonanciju kod primjerice tumora gornjeg sulkusa) i pozitronsku emisijsku tomografiju. Invazivne tehnike su najčešće potrebne za uzimanje materijala tumora za analizu i uključuju bronhoskopiju sa uzimanjem brisa četkicom i aspirata, transtorakalnu biopsiju, torakocentezu, te medijastinoskopiju s biopsijom medijastinalnih limfonoda. Za evaluaciju proširenosti bolesti često je potrebno učiniti i scintigrafiju te radiograme kosti, eventualno nuklearnu magnetsku rezonanciju kralješnice, te kompjuteriziranu tomografiju ili magnetsku rezonanciju mozga.

### **1.2.7 Procjena proširenosti karcinoma pluća ne-malih stanica**

Određivanje proširenosti ili stadija zloćudne bolesti pri postavljanju dijagnoze ključni je čimbenik koji definira prognozu bolesnika i glavni je element pri donošenju odluke o optimalnom modalitetu liječenja, odnosno procjenjivanja očekivane uspješnosti i ishoda liječenja maligne bolesti, bazirane na iskustvima o ishodu liječenja bolesnika s istim stadijem raka istog anatomskog sijela i histoloških karakteristika. Točno određivanje stadija proširenosti bolesti neophodno je i u evaluaciji rezultata provedenog liječenja. U svijetu se koristi više načina određivanja proširenosti malignih bolesti, a u kliničkoj je praksi najčešće zastupljen sustav TNM (tumor – node - metastasis) donešen u suradnji Američke udruge za istraživanje raka i Međunarodnog odjela za kontrolu raka.

TNM klasifikacija uključuje informacije o veličini i proširenosti primarnog tumora (T), prisustvu malignih stanica odnosno zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) te prisutnosti malignih stanica u udaljenim organima odnosno sekundarno širenje ili metastaziranje tumora (M). Određivanje stadija raka povijesno je bazirano prema anatomskom sijelu primarnog tumora. Kriteriji koji određuju anatomsku proširenost

bolesti su tumor specifični i specifični za pojedini histološki tip tumora. Stoga se kriteriji za T, N i M varijablu određuju odvojeno za svaki podtip zloćudnog tumora.

Sticanjem novih znanja i kliničkog iskustva te napretkom u razumijevanju biologije tumora i prognostičkih čimbenika potrebno je u redovnim višegodišnjim periodima, svakih 6-8 godina, pažljivo revidirati i potom eventualno modificirati postojeću klasifikaciju, implementirajući najvažnije promjene prema najboljim znanstvenim dokazima. U klasifikaciji raka pluća ne-malih stanica nije bilo promjena između petog i šestog izdanja objavljenih 1997. i 2002. godine, te je šesto izdanje primjenjivano u kliničkoj praksi od 2003. do 2009. godine (67, 68).

Tumor (T) se označava stadijima T1 do T4 ovisno o veličini ali i lokalizaciji primarnog tumora. Oznakom N obilježavamo prisutnost stanica zloćudnog tumora u limfnim čvorovima. N0 označava da niti u jednom limfnom čvoru nema prisutnih zloćudnih stanica. Kao N1 označavamo stanje u kojem su prisutne stanice karcinoma pluća ne-malih stanica u lokalnim limfnim čvorovima. Oznaka N2 označava postojanje stanica karcinoma u istostranim centralnim limfnim čvorovima medijastinuma ili limfnim čvorovima ispod račvišta traheje. N3 stadij bolesti označava zloćudno zahvaćene limfne čvorove i na kontralateralnoj strani prsnog koša ili limfne čvorove u apeksu i/ili iznad ključne kosti. Prisutnost udaljenih metastaza označava se slovom M. Ukoliko ne postoje znakovi širenja bolesti niti u druge režnjeve pluća kao niti druge dijelove tijela bolest označavamo kao M0 (69, 70).

Kako bi se mogli analizirati i uspoređivati podaci bolesnika slične prognoze, varijable T, N i M su svrstane u prognostičke grupe. Grupe se klasificiraju rimskim brojevima I – IV poredane prema rastu težine bolesti i označene su kao stadiji bolesti. Stadij bolesti I uključuje manje ili manje invazivne karcinome bez zahvaćenih limfnih čvorova. Stadiji bolesti II i III obuhvaćaju bolesnike s većim tumorom i/ili zahvaćenim limfnim čvorovima, dok stadij bolesti IV definira bolesnike sa prisutnim udaljenim metastazama. TNM klasifikaciju raka pluća prikazuju tablice 3 i 4.

**Tablica 3. TNM klasifikacija raka pluća ne-malih stanica**

<b>OZNAKE ZA PRIMARNI TUMOR, METASTAZE U REGIONALNE LIMFNE ČVOROVE I UDALJENE METASTAZE PREMA ISS (INTERNATIONAL STAGING SYSTEM) STUPNJEVANJU</b>	
<b>Primarni tumor (T)</b>	
T0	Nema jasnog primarnog tumora
TX	Skriveni tumor koji se nađe citološki u bronhalnom sekretu, ali se ne vidi radiološki ili fiberbronhoskopijom
TIS	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq$ 3 cm u najvećoj dimenziji okružen plućima ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopski jasnog širenja proksimalno od lobarnog bronha (rijedak površinski tumor s invazivnom komponentom ograničenom prema stjenci bronha koji se širi prema glavnom bronhu klasificira se kao T1)
T2	Tumor $>$ 3 cm u najvećoj dimenziji, ili tumor bilo koje veličine koji zahvaća visceralnu pleuru ili je udružen s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi prema hilarnoj regiji. Bronhoskopski, proksimalno tumor može biti unutar lobarnog bronha ili najmanje 2 cm distalno od karine. Pridružena atelektaza ili opstruktivni pneumonitis ne smiju zahvaćati cijelo pluće.
T3	Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem u stjenku prsnog koša (uključujući tumore gornjeg sulkusa), dijafragmu, medijastinalnu pleuru ili perikard bez zahvaćanja srca, velikih krvnih žila, traheje, jednjaka i kralješnice, ili tumor u glavnom bronhu unutar 2 cm od karine bez zahvaćenosti karine, ili pridružena atelektaza ili opstruktivni pneumonitis koji zahvaćaju cijelo pluće
T4	Tumor bilo koje veličine s prodorom u medijastinum koji zahvaća srce, velike krvne žile, traheju, jednjak, kralješnicu ili karinu ili izaziva maligni pleuralni ili perikardijalni izljev (pleuralni izljevi u kojima nema krvi, koji nisu eksudati i nemaju citološki dokaz malignih stanica u izljevu ne mogu se smatrati malignim pa se tumor klasificira se kao T1, T2 ili T3 isključujući izljev)
<b>Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima (N)</b>	
N0	Ne nalaze se metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u peribronhalne limfne čvorove ili u ipsilateralne limfne čvorove hilusa, ili oboje, uključujući direktno širenje
N2	Metastaze u ipsilateralne limfne čvorove medijastinuma ili u supkarinalne limfne čvorove
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim te ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima
<b>Udaljene metastaze (M)</b>	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze (uključujući tumorske čvorove u ipsilateralnim plućnim režnjevima koji nisu sijelo primarnog tumora)



**Tablica 4. Stadiji karcinoma pluća ne-malih stanica prema TNM klasifikaciji**

<b>STADIJ BOLESTI</b>	<b>TNM</b>
<b>0</b>	karcinom in situ
<b>I A</b>	T1, N0, M0
<b>I B</b>	T2, N0, M0
<b>II A</b>	T1, N1, M0
<b>II B</b>	T2, N1, M0; T3, N0, M0
<b>III A</b>	T1, N2, M0; T2, N2, M0; T3, N1, M0; T3, N2, M0
<b>III B</b>	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 M0; T4 N3 M0; T1 N3 M0; T2 N3 M0; T3 N3 M0
<b>IV</b>	svaki T, svaki N, M1

### **1.2.8 Procjena općeg stanja bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica**

Pri uznapredovaloj zloćudnoj bolesti, odnosno onoj kod koje nije moguće trajno izlječenje, izuzetno je važno procijeniti stanje bolesnika o kojem ovisi njegova sposobnost za liječenje pojedinim terapijskim postupcima, odnosno moguć potencijalni rizik ili korist od neke metode liječenja te prognoza preživljenja. Stoga se u svakodnevnom kliničkom radu primjenjuju različite bodovne skale kojima se procjenjuje opće stanje bolesnika, tzv. „performance status“, čije je pogoršanje u najvećoj mjeri posljedica napredovanja zloćudne bolesti. Opće stanje bolesnika najčešće se procjenjuje prema smjernicama ECOG grupe utvrđenim 1982. godine (71). Procjenu stanja odnosno sposobnosti bolesnika za provođenje funkcija i zadataka vezanih uz potrebe svakodnevnog života obavlja liječnik ili istraživač u sklopu ispitivanja. Stanje bolesnika tako je ključan je čimbenik kvalitete života onkološkog bolesnika te od izuzetnog značaja u procjeni odabira opcije liječenja i stupnja uznapredovalosti onkološke bolesti i očekivanog trajanja života.

### 1.2.9 Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

U ranim stadijima karcinoma pluća ne-malih stanica moguće je kirurško liječenje, a uvođenjem neoadjuvantne i adjuvantne kemoterapije u svakodnevnu kliničku praksu postavljeni su novi standardi liječenja i produljeno preživljenje bolesnika. Karcinom pluća se, međutim, ipak najčešće otkriva u uznapredovaloj fazi. Iako je određivanje proširenosti bolesti bazirano na anatomske lokalizaciji primarnog tumora, brojni neanatomski čimbenici određuju prognozu i mogu biti važni i u određivanju modaliteta liječenja pojedinog bolesnika. Tako su, primjerice, duljina trajanja bolesti odnosno postojanja simptoma, spol, dob, opće stanje bolesnika, tip tumora i specifične biološke karakteristike tumora od velikog značaja pri procjenjivanju ishoda liječenja i prognoze bolesnika. Stoga u kliničkoj praksi treba implementirati brojne čimbenike pri donošenju odluke o liječenju.

Multimodalitetni pristup u liječenju karcinoma pluća predmnijeva primjenu sustavne terapije citostaticima i/ili ciljanim biološkim lijekovima, te kirurško i radioterapijsko liječenje. Suvremena radioterapija može omogućiti lokalnu kontrolu bolesti smanjenjem i/ili usporavanjem brzine rasta i veličine tumora, a kao palijativni postupak u metastatskoj bolesti u sklopu simptomatskog liječenja doprinosi kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života bolesnika zbog antidoloroznog djelovanja (primjerice kod postojanja koštanih metastaza). Napredak tehnologije otvara i nove mogućnosti primjene radioterapije novim tehnikama zračenja, uz veću učinkovitost i smanjenje učestalosti neželjenih nuspojava.

Standard prve linije liječenja uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica niz godina uključuje na platini bazirane polikemoterapijske dvojne protokole, rjeđe dvojnu terapiju bez platine ili pak monoterapiju gemcitabinom ili paklitakselom. Primjena citotoksičnih lijekova, u bolesnika koji su ih s obzirom na kliničko stanje i komorbiditet u mogućnosti primati, donosi poboljšanje preživljenja u odnosu na najbolje potporno liječenje. Tako se srednje preživljenje produžava sa 4,7 mjeseci uz simptomatsku terapiju na 7 do 11 mjeseci uz primijenjenu prvu liniju kemoterapijskog liječenja. Uvođenjem

inhibitora angiogeneze bevacizumaba (rekombinantnog humaniziranog monoklonskog protutijela usmjerenog na žilni endotelni čimbenik rasta) uz standardne kemoterapijske protokole srednje preživljenje bolesnika uz prvu liniju liječenja prvi puta premašuje granicu od godinu dana.

Monoterapija docetakselom ili pemetreksedom smatra se kemoterapijskim standardom u drugoj liniji liječenja za bolesnike koji ili nisu reagirali na prvu liniju, ili je došlo do ponovne progresije bolesti, a jednaku antitumorsku učinkovitost ima i inhibitor tirozin-kinaze receptora za epidermalni čimbenik rasta erlotinib. Primjena druge standardne linije liječenja dovodi do daljnjeg produljenja preživljenja bolesnika u odnosu na najbolje potporno liječenje te se uz nju srednje preživljenje kreće 7 - 8 mjeseci.

Napredak u razumijevanju biologije tumora doveo je do prepoznavanja mnogih molekularnih putova koji sudjeluju u rastu tumora. Brojne studije pokazuju osobito velik napredak u liječenju bolesnika s pozitivnim mutacijama receptora za epidermalni čimbenik rasta kojih je u europskoj populaciji oko 10 %. U tih bolesnika već u prvoj liniji liječenja možemo očekivati bolji učinak liječenjem inhibitorima tirozin-kinaze toga receptora u odnosu na liječenje standardnom kemoterapijom, uz srednje preživljenje i do 27 mjeseci. Individualizaciju liječenja stoga temeljimo na definiranju histološkog tipa karcinoma pluća ne-malih stanica te određivanju prediktivnih čimbenika u tkivu tumora.

Bolesnici s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica uz, za bolest specifično onkološko liječenje, uobičajeno se liječe i potpornom terapijom. Potporno ili suportivno liječenje usmjereno je suzbijanju simptoma bolesti ili nuspojava specifičnog liječenja i time poboljšava kakvoću života bolesnika, što je od izuzetnog značaja uzevši u obzir činjenicu da je istodobnim uvođenjem novije generacije citotoksičnih lijekova kao i primjenom ciljane terapije u više linija liječenja omogućeno višegodišnje preživljenje čak i bolesnicima s uznapredovalim stadijem bolesti. Primjerice, u bolesnika sa prisutnim metastazama u kosti osim sistemskog antitumorskog liječenja kemoterapijom, terapijom zračenjem i eventualno kirurškom terapijom, indicirano je i liječenje bifosfonatima. Bifosfonati su analozi pirofosfata koji se vežu u kostima za osteoklaste i imaju neizravni

učinak na tumor prevenirajući djelovanje osteoklasta i produkata tumorskih stanica, ali i izravno djeluju na tumorske stanice te pojačavaju učinak citotoksičnih lijekova, smanjuju rizik i usporavaju nastanak zbivanja vezanih uz koštane promjene. Bifosfonati djeluju i analgetski te imaju učinak i na produljenje preživljenja bolesnika (72).

### **1.2.10 Bol u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica**

Bol koja se javlja kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica u pravilu nije rani znak bolesti. Ukupna srednja prevalencija boli u bolesnika s karcinomom pluća prema podacima iz literature iznosi oko 47 %, izuzetno širokog raspona od 6 - 100 % (73). Podataka o učestalosti boli u bolesnika s karcinomom pluća u literaturi nema mnogo sve do 1993. godine do kada je svega 40 % prospektivnih studija s rakom pluća uključivalo i određivanje nekih parametara koji determiniraju kvalitetu života (74, 75).

Bol je najčešće direktna posljedica zloćudne bolesti odnosno rasta tumora. Trećina bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica trpe bol uzrokovanu s više čimbenika, a u oko 38 % bolesnika i u više od jedne anatomske lokalizacije, najčešće prsnom košu i području lumbalne kralježnice (76), a čak 20-tak % bolesnika trpi bol na tri ili više lokalizacija (77). Glavni patofiziološki tip boli bolesnika s karcinomom pluća je nociceptivni, no u oko 30 % bolesnika susreće se visceralna ili neuropatska bol (16, 78).

Koštane metastaze su česta komplikacija karcinoma pluća koje značajno doprinose smanjenju kvalitete života bolesnika uzrokujući brojne komplikacije i jedno su od najčešćih ishodišta boli. Javljaju se u 30-40 % bolesnika s rakom pluća (79, 80), dok se pri autopsiji koštane metastaze dokažu u do 52 % bolesnika (13). U bolesnika s zloćudnim tumorom pluća ne-malih stanica razvijaju se pretežno osteolitičke metastaze pri kojima dolazi do lokaliziranog razdora koštane strukture. Incidencija nastanka frakture patološki promijenjene kosti u bolesnika s rakom pluća i koštanim metastazama iznosi oko 20 % (13). Srednje preživljenje bolesnika s rakom pluća i prisutnim koštanim

metastazama iznosi 6 - 7 mjeseci (79, 80, 81) što je za oko 50 % kraće u odnosu na prosječno srednje preživljenje bolesnika bez koštanih metastaza (82).

Zahvaćenost parijetalne pleure prezentira se kao somatska bol koja se pojačava udisanjem i pokretima tijela (83). Velike metastaze u nadbubrežnim žlijezdama mogu uzrokovati istostranu lumbalnu bol jakog intenziteta (84).

Karcinomom pluća je najčešći uzrok brahijalne pleksopatije. Najčešće je uzrokovana tumorskom infiltracijom gornjeg brahijalnog pleksusa i karakterizirana bolovima u ramenu, lateralnom dijelu ruke i šaci. Rastom tumora i zahvaćanjem korijena živaca i kralješaka razvija se panpleksopatija s razvojem Hornerovog sindroma (83).

Terapijski postupci su također uzrokom važnih bolnih sindroma u bolesnika s karcinomom pluća s prevalencijom od oko 13 % (16). Bolna pleksopatija ipak je češće uzrokovana direktnim učinkom tumora nego prethodnom iradijacijskom terapijom (89 % vs 18 %)(73).

Osobito su značajni kronični bolni sindromi koji se javljaju nakon dijagnostičkih i terapijskih torakalnih kirurških zahvata. Kirurški postupak torakotomije može uzrokovati trajnu postoperativnu bol u čak 25 – 60 % bolesnika iako su rezultati provedenih prospektivnih i retrospektivnih studija varijabilni (85). Rizični čimbenik je oštećenje živaca čak i prilikom korištenja manje invazivnih tehnika npr video-asistirane torakoskopije, a čini se da je lobektomija manje čestim uzrokom kronične postoperativne boli u odnosu na pulmektomiju. (73, 86).

Bol, kao jedan od simptoma karcinoma pluća ne-malih stanica, igra najvažniju ulogu u smanjenju kvalitete života, osobito u terminalnoj fazi bolesti, te je stoga njezino ublažavanje od izuzetnog značaja u proaktivnoj palijativnoj skrbi za sve veći broj ovi bolesnika ( 87, 88 ).

## **2 CILJ I HIPOTEZA**

### **2.1 Cilj rada**

Cilj istraživanja je utvrditi udio bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica koji trpe kroničnu malignu bol, utvrditi obilježja boli i ustanoviti korelaciju obilježja boli sa stadijem proširenosti bolesti i općim stanjem bolesnika, utvrditi udio bolesnika liječenih analgetskom terapijom kao i vrstu primijenjene terapije, te ispitati učinkovitost adekvatne primjene opioidnog analgetika sukladno terapijskom postupniku u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica.

### **2.2 Hipoteza**

Veliki broj bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica trpi bol čiji su intenzitet i trajanje često neprepoznati i podcijenjeni.

Intenzitet boli ovisan je o stadiju bolesti, a opće stanje bolesnika je ovisno o intenzitetu boli.

Veliki broj bolesnika s kroničnom malignom boli je bez terapije ili neadekvatno liječen. Adekvatnom primjenom analgetske terapije može se smanjiti intenzitet boli.

## **3 ISPITANICI – UZORAK I METODE**

### **3.1 Ispitanici**

Učinjeno je prospektivno ispitivanje u koje su uvršteni odrasli bolesnici oba spola s karcinomom pluća ne-malih stanica, liječeni ambulantno i hospitalno u Klinici za pulmologiju „Jordanovac“ tijekom 2008. i 2009. godine. Istraživanje je rađeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane lokalnih etičkih povjerenstava. Svi su bolesnici, nakon što su bili upoznati sa svrhom istraživanja, dobrovoljno pristali sudjelovati u ispitivanju i potpisali informirani pristanak. U studiju nisu uključivani bolesnici s psihičkim promjenama koje bi utjecale ili onemogućavale suradnju bolesnika, odnosno razumijevanje i aktivno sudjelovanje u procjeni postojanja i intenziteta boli, te oni čiji je očekivano preživljenje kod uključivanja u studiju bilo manje od tri mjeseca.

### **3.2 Metode**

Istraživanjem su prikupljeni podaci o dobi, spolu, patohistološkoj dijagnozi i stadiju bolesti, kao i općem stanju bolesnika liječenih zbog karcinoma pluća ne-malih stanica. Patohistološka dijagnoza je verificirana kod postavljanja dijagnoze karcinoma pluća ne-malih stanica, te zabilježena u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji bolesnika. Stadij bolesti je određivan prema revidiranoj TNM klasifikaciji karcinoma pluća iz 1997. godine.

Zabilježeni su podaci o lokalizaciji primarnog tumora, a kod bolesnika s udaljenim metastazama, tj. IV stadijem bolesti, verificirana su sjela sekundarnog širenja zloćudnog tumora. Bolesnicima s kroničnom boli zbog koštanih metastaza zabilježeno je provođenje iradijacijske antidolorozne palijativne terapije, kao i eventualna primjena terapije bifosfonatima.

Opće stanje bolesnika procjenjivano je prema smjernicama ECOG grupe na način kako je prikazan u tablici 5 i određivano je od strane jednog istraživača kod uključivanja bolesnika u studiju.

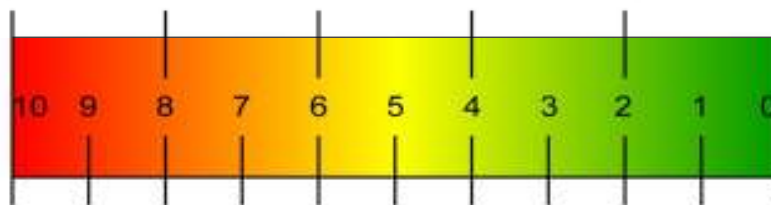
**Tablica 5. ECOG bodovna skala za procjenu općeg stanja bolesnika**

ECOG	
BODOVANJE	OPIS
0	Potpuno aktivan, sposoban za obavljanje svih poslova bez ograničenja
1	Sposoban za obavljanje svakodnevnih aktivnosti npr. lakših kućanskih poslova, uredski posao, ali ograničen kod većih fizičkih napora
2	Može se brinuti za sebe ali nije u mogućnosti obavljati veće fizičke i radne aktivnosti, provodi više od 50 % budnog vremena aktivan u stajanju i/ili kretanju
3	Sposoban za djelomičnu brigu o sebi, vezan uz krevet i/ili stolac više od 50 % budnog vremena
4	Potpuno nesposoban za brigu o sebi, vezan za krevet i/ili stolac
5	Mrtav

Prikupljeni su podaci o prisutnosti kronične boli te njezinom trajanju i intenzitetu. Intenzitet boli je određivan pomoću validirane vizualne analogne skale (VAS) s deset obilježenih točaka intenziteta boli, s tim da oznaka 0 označava stanje „bez boli“ a oznaka 10 „najjaču moguću bol“. Intenzitet boli je tako prema numeričkoj skali definiran kao blaga bol (VAS 0 do 4), umjerena bol (VAS 5 do 6) te jaka bol (VAS 7 do 10). Validirana vizualna analogna skala s numeriranim točkama boli prikladna je za primjenu kod bolesnika svih dobnih skupina (89, 90) i prikazana na slici 3.



*Slika 3. Validirana vizualna analogni skala s točkama intenziteta boli*



Bolesnici su samostalno označavali intenzitet boli koji su osjećali u posljednja 24 sata na numerički označenoj vizualnoj analognoj skali, uzevši pritom dovoljno vremena prema vlastitoj individualnoj procjeni. Određivan je intenzitet boli u posljednja 24 sata kod dolaska (kada su bolesnici uzimali od ranije ordiniranu analgetsku terapiju), a potom je intenzitet boli određivan nakon mjesec dana (1. kontrola), dva mjeseca (2. kontrola) i tri mjeseca (3. kontrola) primjene simptomatskog liječenja analgetskom terapijom tijekom ispitivanja.

Bolesnici su nakon uključivanja u istraživanje liječeni prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije jakim opioidom. Ordiniran je transdermalni pripravak fentanila radi bolje očekivane suradljivosti bolesnika, potrebe kontinuirane analgezije, te manje učestalosti očekivanih, osobito gastrointestinalnih, nuspojava u odnosu na oralne opioide kao i sigurnost eventualne primjene kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Korišten je samo jedan preparat opioida radi lakše analize podataka i interpretiranja rezultata studije. Titrirana je doza opioida, te su zabilježene neželjene nuspojave liječenja. Kvantificirana je promjena intenziteta boli u ovisnosti o liječenju kao i vrijeme potrebno do postizanja zadovoljavajuće kontrole boli. Zadovoljavajuća kontrola boli je bila

postignuta ukoliko je vrijednost intenziteta boli na VAS bila  $\leq 3$ . dok je vrijednost „4“ predstavljala signal za potrebu korigiranja doze. Planirano trajanje praćenja bolesnika uključenih u istraživanje bilo je tri mjeseca (4 posjete: kod dolaska, nakon mjesec dana, nakon dva mjeseca, nakon tri mjeseca).

Rezultati su prikazani tablično i grafički. Podaci su analizirani uporabom programske podrške STATISTICA, ver. 7,1., StatSoft. Kvantitativne varijable prikazane su odgovarajućim deskriptivnim mjerama ovisno o prirodi distribucija varijabli. Distribucije ključnih kvantitativnih varijabli (intenzitet boli procijenjen vizualnom ocjenskom skalom i doza fentanila) pokazale su statistički značajan odklon od normalne distribucije pa su deskriptivno prikazane medijanom, minimumom i maksimumom te interkvartilnim rasponom a analizirane odgovarajućim neparametrijskim testovima: Friedmanovom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja s Mann-Whitneyevim post hoc testom.

Kvalitativne varijable prikazane su i analizirane postupcima za analizu tablica kontingencija. Odnos između kvalitativnih varijabli istražen je i multidimenzionalno, eksploratornom multivarijatnom korespondencijskom analizom. Pojam Inercija u analizi korespondencije definiran je kao relativni doprinos sadržaja pojedine kućice tablice kontingencije ukupnom hi-kvadratu za tablicu. Rezultati korespondencijske analize svedeni su na dvodimenzionalni geometrijski prostor. Izvedene dimenzije su definirane veličinom doprinosa dekomponirane Inercije koji je moguće pripisati pojedinačnoj varijabli uključenoj u analizu.

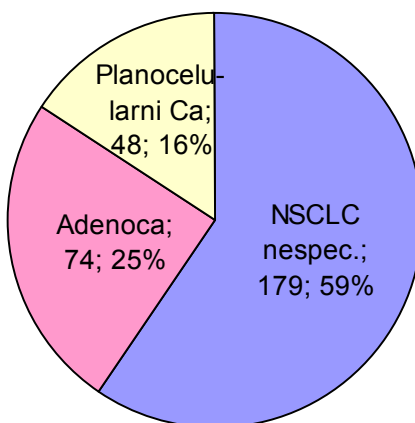
## 4 REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćen 301 bolesnik. Bolesnici su bili oba spola, pretežno muškoga ( 74,1 % ) u dobi od 37 – 99 godina s medijanom dobi 63 godine i interkvartilnim rasponom od 55 do 70 godina.

Većina bolesnika (179 bolesnik odnosno 59 %) imala je karcinom pluća ne-malih stanica bez mogućnosti određivanja točnije patohistološke dijagnoze. Od preostalih 41 % bolesnika njih 16 % (48 bolesnika) bolovalo je od karcinoma pluća pločastih stanica, a 25 % (74 bolesnika) od adenokarcinoma pluća.

Distribucija bolesnika prema patohistološkoj dijagnozi prikazana je na slici 4.

***Slika 4. Distribucija bolesnika prema patohistološkoj dijagnozi***

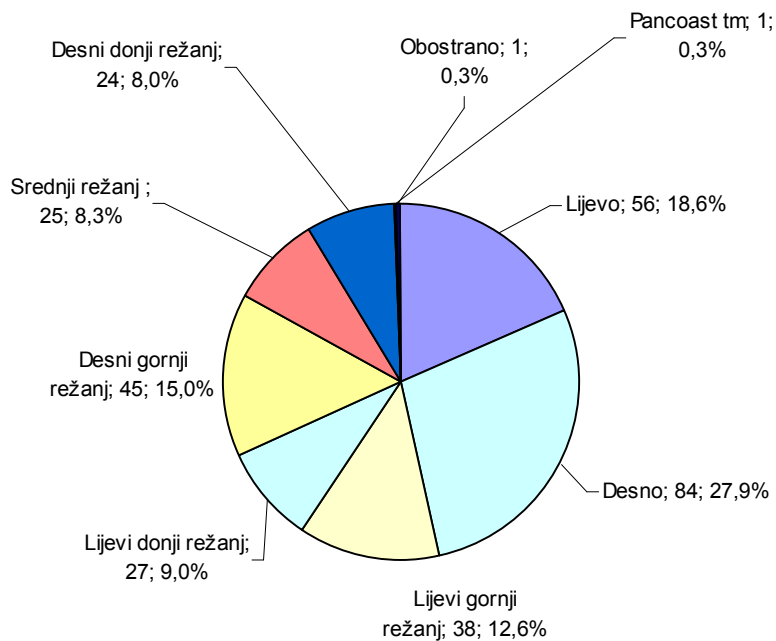


Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju većinom su bolovali od tumora smještenog na desnoj strani prsnog koša (178 bolesnika tj. 59,2 %), od toga je tumor u desnom donjem režnju imalo 24 bolesnika ( 8 % ), u srednjem režnju 25 (8,3 %) bolesnika, desnom gornjem režnju 45 (15 % ) bolesnika, a tumor na desnoj strani bez mogućnosti jasnog

definiranja početnog primarnog sijela 84 odnosno 27,9 % od ukupnog broja bolesnika obuhvaćenih studijom. Preostali 91 bolesnik ( 40,2 % ) imao je zloćudni tumor bronha primarnog sijela na lijevoj strani toraksa. Jedan je bolesnik (0,3 %) imao tumor smješten na obje strane prsnog koša bez mogućnosti jasnog definiranja ishodišta bolesti, a jedan Pancoastov tumor (0,3 %).

Distribucija bolesnika prema primarnoj lokalizaciji tumora prikazana je na slici 5.

**Slika 5. Distribucija bolesnika prema primarnoj lokalizaciji tumora**



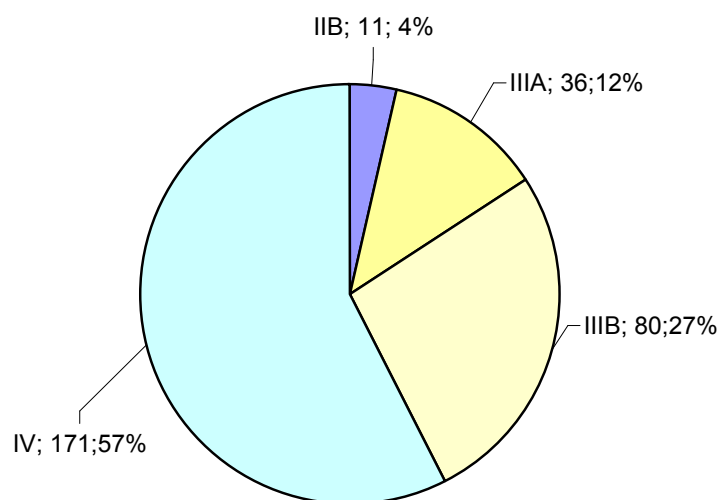
Većina bolesnika (251 bolesnik odnosno 84 % od ukupnog broja) imala je uznapredovali karcinom pluća ne-malih stanica. Verificirane udaljene metastaze (IV stadij bolesti) imalo je 57 % od ukupnog broja bolesnika, a 27 % bolesnika je bolovalo od lokalno uznapredovale bolesti klasificirane u III B stadij. Svega je 4 % bolesnika obuhvaćenih studijom liječeno zbog karcinoma pluća ne-malih stanica II B stadija, a 12 % bolesnika je

imalo bolest proširenu u III A stadiju. Niti jedan bolesnik nije imao najraniji prvi stadij bolesti kao niti II A stadij.

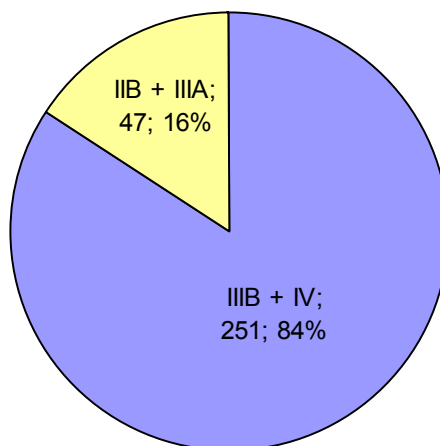
Distribucija bolesnika prema stadiju bolesti prikazana je na slici 6 (a i b)

**Slika 6. Distribucija bolesnika prema stadiju bolesti a) svi stadiji bolesti b) agregirane vrijednosti stadija bolesti**

a) svi stadiji bolesti

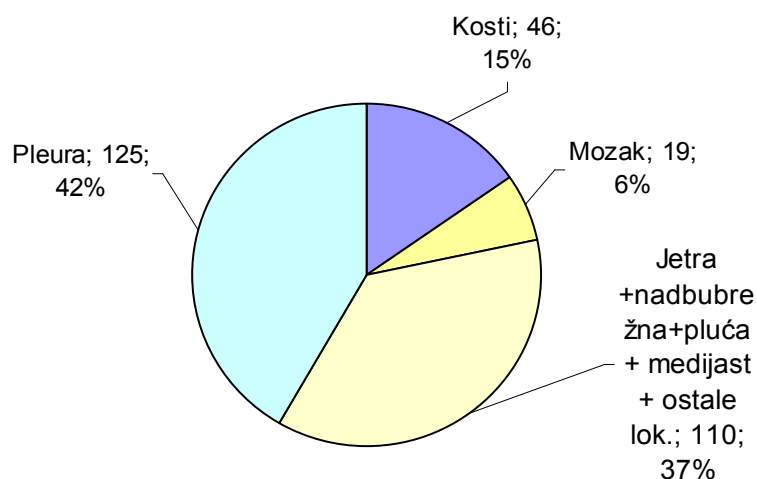


b) agregirane vrijednosti stadija bolesti



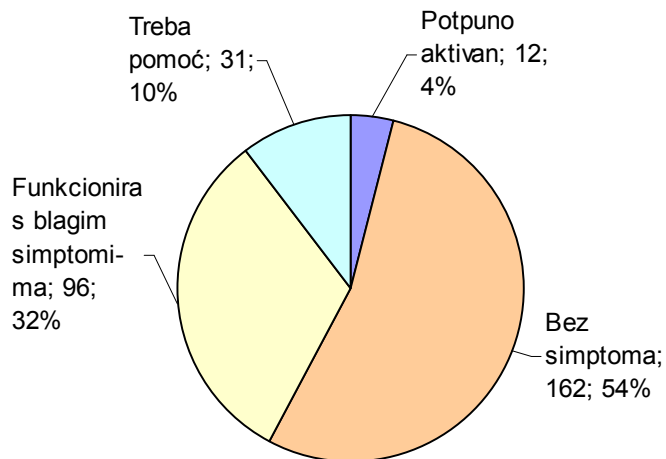
Od ukupno 171 bolesnika sa verificiranim udaljenim metastazama većinom je malignom bolešću bila zahvaćena poplućnica (125 bolesnika, 42 %), 46 bolesnika je imalo koštane metastaze (15 % bolesnika), a 19 bolesnika (6 %) dokazane sekundarne promjene u mozgu. Preostali bolesnici imali su verificirana udaljena sijela sekundarnog širenja raka pluća drugih lokalizacija (jetra, nadbubrežna žlijezda i dr). Distribucija bolesnika prema prisutnosti i sijelu udaljenih metastaza prikazana je na slici 7.

**Slika 7. Distribucija bolesnika prema sijelu udaljenih metastaza**



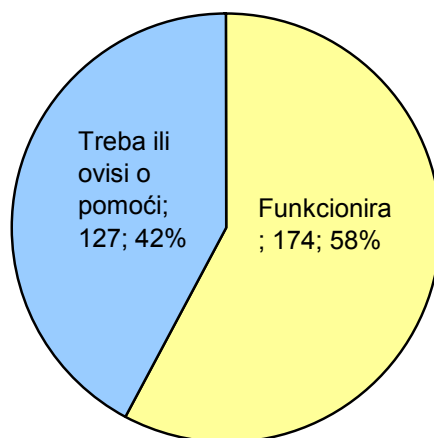
Bolesnici koji su uključeni u ovo ispitivanje bili su većinom vrlo dobrog općeg stanja (ECOG 0 imalo je 12 bolesnika, odnosno 4 %, a ECOG 1 čak 162 bolesnika odnosno 54 %), dok ih je oko trećine (32 %, tj. 96 bolesnika) bilo s procijenjenim ECOG statusom 2, a svega 10 % bolesnika ECOG statusa 3 (31 bolesnik). Niti jedan bolesnik uključen u istraživanje nije imao procijenjen ECOG status 4. Distribucija bolesnika prema procijenjenom općem stanju prikazana je na slici 8.

**Slika 8. Prikaz distribucije bolesnika prema procijenjenom općem stanju**



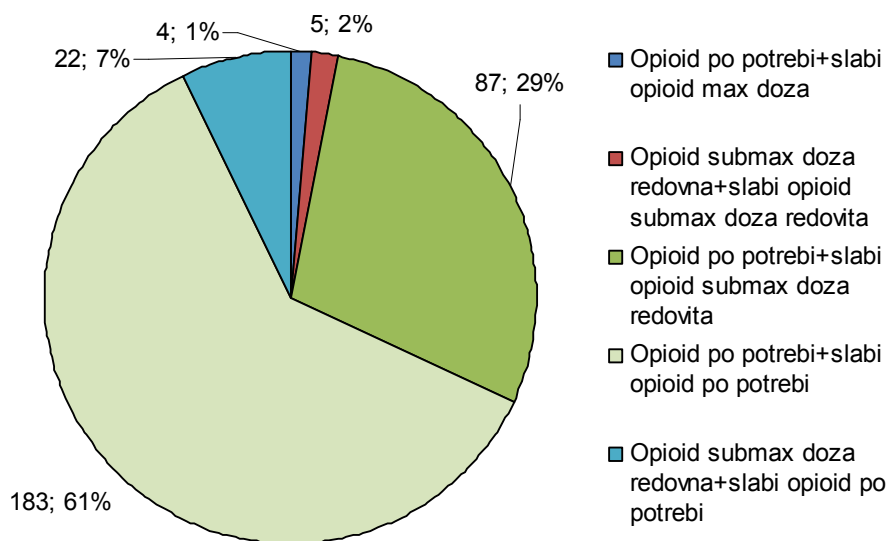
Tako je sveukupno bilo 178 bolesnika (58 % ukupnog broja) dobrog općeg stanja, procijenjenog općeg statusa ECOG 0 i 1 (“funkcionira”), a preostalih 42 % bolesnika je bilo lošijeg općeg stanja procijenjenog prema ECOG bodovnoj skali 2 i 3 (“treba ili ovisi o pomoći”), što je prikazano na slici 9.

**Slika 9. Prikaz distribucije bolesnika prema agregiranim vrijednostima procijenjenog općeg stanja**



Bolesnici koji su sudjelovali u ovom ispitivanju na početku studije, odnosno kod dolaska, liječeni su najčešće terapijom isključivo po potrebi (od sveukupnog broja bolesnika njih čak 61 %), što u realnim slučajevima često znači da bolesnici uopće nisu uzimali nikakvu analgetsku terapiju. Preostalih 39 % bolesnika primalo je ili terapiju slabog opioidnog analgetika u redovnim vremenskim intervalima ili opioidnog analgetika u redovnim vremenskim intervalima ali u submaksimalnoj dozi. Svega je 4 bolesnika tj. 1 % od ukupnog broja primalo terapiju slabog opioida u punoj preporučenoj dozi. Od ukupno 301 bolesnika njih 274, odnosno 91 %, imalo je ordiniran opioidni analgetik po potrebi, a preostalih 9 % bolesnika (njih 27) liječeno je redovnom primjenom opioida ali u malim dozama. Svi su bolesnici uz navedeno imali još preporučenu dodatnu terapiju slabim opioidom u različitim dozama i vremenskim intervalima uzimanja, od toga je ukupno 2 % bolesnika imalo ordiniranu terapiju opioidom u redovnim vremenskim intervalima (slabi + jaki opioid). Na slici 10 prikazana je distribucija bolesnika s obzirom na ordiniranu terapiju opioidima kod dolaska.

**Slika 10. Prikaz distribucije bolesnika prema ordiniranoj terapiji opioidima kod dolaska**





Od svih bolesnika, njih 128 ( 42,5 % ) je uz opioide uzimalo i različite kombinacije NSAR + acetilsalicilat + paracetamol ordinirano „po potrebi”.

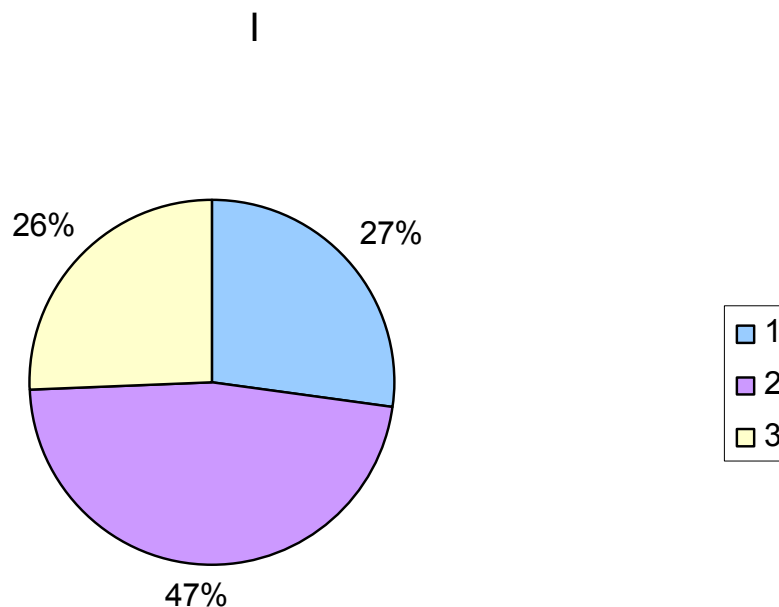
Bolesnici su kod dolaska tj. uključivanja u studiju procjenjivali intenzitet boli prema vizualnoj analognoj skali (VAS) u protekla 24 sata. Uz primijenjenu analgetsku terapiju kod dolaska je skoro polovina bolesnika (171 bolesnik tj. 47,3 %) imalo prisutnu bol umjerenog intenziteta (VAS 5 - 6), njih 81 (27,2 %) bol je označilo kao blagu (VAS 1-4), a četvrtina bolesnika (76 bolesnika, odnosno 25,5 %) je usprkos preporučenoj analgetskoj terapiji trpila bol jakog intenziteta (VAS 7-10). Distribucija bolesnika prema vrijednostima intenziteta boli kod dolaska prikazana je na slici 11.

**Slika 11. Distribucija bolesnika prema vrijednostima intenziteta boli kod dolaska.**

1 = blaga bol

2 = umjerena bol

3 = jaka bol



Rezultati su prikazani i u tablici distribucije bolesnika prema stadiju bolesti i VAS pri dolasku. Dobivene su statistički signifikantne razlike analiziranih varijabli na razini 0,1 % značajnosti. (tablica 6)

**Tablica 6. Distribucija bolesnika prema stadiju bolesti i VAS pri dolasku**

$\chi^2 = 34,93; df = 6; P < 0,001$			VAS pri dolasku			Ukupno
			blaga bol	umjerena bol	jaka bol	
Stadij bolesti	IIB	n	4	5	2	11
		%	36,4%	45,5%	18,2%	100,0%
	IIIA	n	21	11	4	36
		%	58,3%	30,6%	11,1%	100,0%
	IIIB	n	27	41	12	80
		%	33,8%	51,3%	15,0%	100,0%
	IV	n	29	84	58	171
		%	17,0%	49,1%	33,9%	100,0%
Ukupno		N	81	141	76	298
		%	27,2%	47,3%	25,5%	100,0%

Bolesnici sa II B stadijem bolesti najčešće su intenzitet boli opisivali umjerenim (5 bolesnika tj. 45,5 %), blagu bol je imalo 4 bolesnika, a dva su bolesnika trpila bol jakog intenziteta. Od ukupno 36 bolesnika s III A stadijem bolesti većina je (58,3 %) imala bol blagog intenziteta, 11,1 % je trpilo jaku, a 30,6 % umjereno jaku bol. Većina bolesnika s lokalno uznapredovalim III B stadijem bolesti kod dolaska je imalo umjereno jake bolove (41 bolesnik, odnosno 51,3 %), oko trećina je osjećala blagu bol, a 12 bolesnika (15 %) je trpilo bolove jakog intenziteta. Bolesnici sa prisutnim udaljenim metastazama kod dolaska su najčešće uz raniju analgetsku terapiju imali i dalje umjereno jaku bol (84 bolesnika, odnosno 49,1 %), trećina je usprkos ordiniranoj terapiji trpila jaku bol (33,9 % tj. 58 bolesnika), dok je bol blagog intenziteta imalo 29 bolesnika (17 %).

Iz navedenog je razvidno da je većina bolesnika u svim stadijima proširenosti bolesti (osim bolesnika lokalno uznapredovalog III A stadija) imala kod uključivanja u ispitivanje najčešće umjereno jaku bol usprkos preporučenoj analgetskoj terapiji. Trećina

bolesnika s prisutnim udaljenim metastazama je uz prethodnu analgetsku terapiju kod dolaska imala i dalje bol jakog intenziteta.

Dodatno učinjenom analizom s agregiranom varijablom ranijih i kasnih stadija bolesti (IIB+IIIA i IIIB+IV) i intenziteta boli prema VAS pri dolasku (prikazano na tablici 7) dobivene su i ponovno statistički signifikantne razlike između varijabli s istom razinom značajnosti.

**Tablica 7. Distribucija bolesnika prema stadiju bolesti (AGREGIRANO) i VAS pri dolasku**

$\chi^2 = 19,62; df = 2; P < 0,001$			VAS pri dolasku			Ukupno
			blaga bol	umjerena bol	jaka bol	
Stadij bolesti agregirano	IIB+IIIA	n	25	16	6	47
		%	53,2%	34,0%	12,8%	100,0%
	IIIB+IV	n	56	125	70	251
		%	22,3%	49,8%	27,9%	100,0%
Ukupno		n	81	141	76	298
		%	27,2%	47,3%	25,5%	100,0%

Ovom analizom je razvidno da bolesnici s ranijim stadijima bolesti (II B + III A) kod dolaska uz prethodno primijenjenu analgetsku terapiju uglavnom trpe bol blagog intenziteta (53,2 %), potom umjerenog (34 % odnosno 16 bolesnika), te jakog (6 bolesnika ili 12,8 %). Uz prethodno primijenjenu analgetsku terapiju gotovo polovina bolesnika s uznapredovalim rakom ne-malih stanica (stadiji bolesti IIIB + IV) ima bol umjerenog intenziteta (njih 49,8 %, tj. 125 bolesnika), a više od četvrtine (27,9 % tj. 70 bolesnika) trpi bol jakog intenziteta.

Ista je analiza učinjena uzimajući u obzir opće stanje bolesnika procijenjeno prema ECOG skali i VAS pri dolasku, te je i uz ove analizirane varijable, rezultati koje su prikazani na tablici 8, dobivena statistički značajna razlika na razini 0,1 % značajnosti.

**Tablica 8. Distribucija bolesnika prema ECOG i VAS pri dolasku**

$\chi^2 = 62,43$ ; $df=6$ ; $P < 0,001$			VAS pri dolasku			Ukupno
			blaga bol	umjerena bol	jaka bol	
ECOG	0	n	8	4	0	12
		%	66,7%	33,3%	,0%	100,0%
	1	n	57	86	19	162
		%	35,2%	53,1%	11,7%	100,0%
	2	n	15	41	40	96
		%	15,6%	42,7%	41,7%	100,0%
	3	n	1	12	18	31
		%	3,2%	38,7%	58,1%	100,0%
Ukupno		n	81	143	77	301
		%	26,9%	47,5%	25,6%	100,0%

Uzimajući u obzir procijenjeno opće stanje bolesnika prema ECOG skali, bolesnici odličnog općeg stanja procijenjenog prema kriterijima ECOG grupe kao 0 uglavnom su javljali blagu bol (66,7 % bolesnika), a oni s ECOG 1 bol umjerenog intenziteta (53,1 %). Bolesnici lošijeg općeg stanja procijenjenog prema ECOG skali 2 imali su s podjednakom učestalošću bol umjerenog (42,7 %) i jakog (41,7%) intenziteta. Bolesnici s procijenjenim općim stanjem ECOG 3 većinom su trpili jaku bol usprkos ranije ordiniranoj analgetskoj terapiji (58,1 %), više od trećine je imalo umjerenu (38,7 %), a svega je jedan od tih bolesnika imao bol blagog intenziteta.

Uzimajući u obzir opće stanje bolesnika prema agregiranim vrijednostima (ECOG funkcionira za 0+1 i ECOG treba ili ovisi o pomoći za 2+3) i VAS pri dolasku ponovno su dobivene statistički signifikantne razlike između varijabli s istom razinom značajnosti. Rezultati su prikazani na tablici 9.

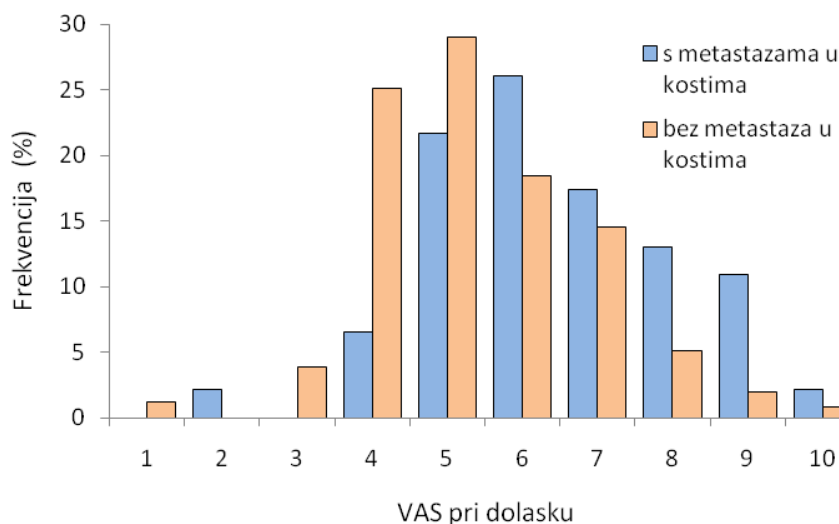
**Tablica 9. Distribucija bolesnika prema ECOG (AGREGIRANO) i VAS pri dolasku**

$\chi^2 = 52,92; df=2; P < 0,001$			VAS pri dolasku			Ukupno
			blaga bol	umjerena bol	jaka bol	
ECOG agregirano	funkcionira	n	65	90	19	174
		%	37,4%	51,7%	10,9%	100,0%
	treba ili ovisi o pomoći	n	16	53	58	127
		%	12,6%	41,7%	45,7%	100,0%
Ukupno		n	81	143	77	301
		%	26,9%	47,5%	25,6%	100,0%

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da su kod dolaska bolesnici boljeg općeg stanja (ECOG 0+1) imali najčešće bol umjerenog intenziteta (51,7 %) dok su bolesnici lošijeg općeg stanja (ECOG 2+3) bol najčešće označavali kao jaku ( 45,7 % ). Bol umjerenog i jakog intenziteta imalo je 62,2 % bolesnika dobrog općeg stanja, te 87,4 % bolesnika lošijeg općeg stanja. Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika intenziteta boli prema općem stanju bolesnika, te bolesnici lošijeg općeg stanja trpe bol većeg intenziteta u odnosu na bolesnike dobrog općeg stanja.

Ukupno je 46 bolesnika uključenih u naše ispitivanje ( 15 % od ukupnog broja) imalo prisutne udaljene metastaze lokalizirane u kostima. S obzirom da se bol kod postojanja koštanih metastaza klinički izdvaja u odnosu na druge uzroke boli kod karcinoma pluća ne-malih stanica te, prema do sada provedenim istraživanjima, predstavlja najveći terapijski problem, bolesnici sa prisutnim koštanim metastazama su izdvojeni i njihovi podaci su dodatno zasebno analizirani. Distribucija bolesnika s obzirom na intenzitet boli kod dolaska i prisutnost koštanih metastaza prikazana je na slici 12.

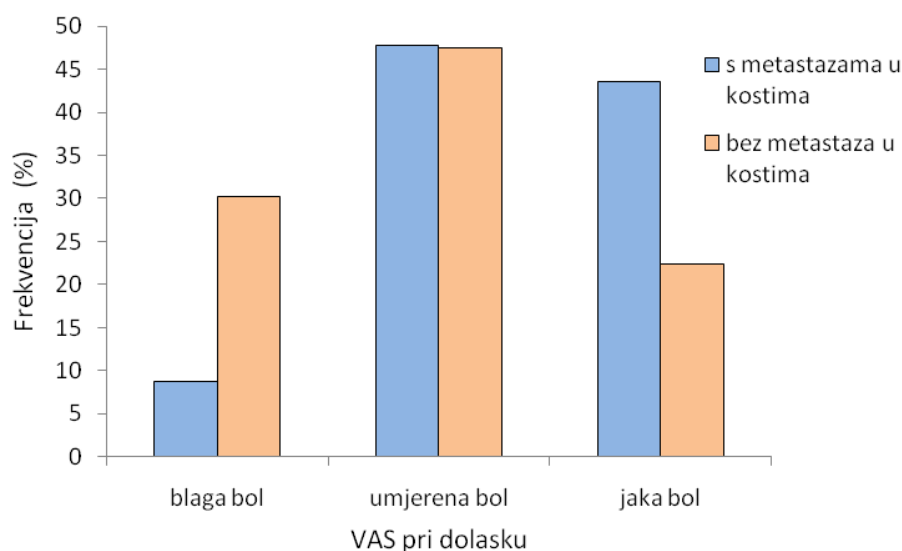
**Slika 12. Distribucija bolesnika s obzirom na intenzitet boli kod dolaska i prisutnost koštanih metastaza**



Obje su distribucije jasno asimetrične. Lijeva asimetrija izraženija je u uzorka pacijenata s metastazama u kostima nego u ostalih. Obje imaju isti medijan ( $C=5$ ) ali je interkvartilni raspon u skupini bez metastaza 4 – 6 a u skupini s metastazama 5 – 8. Razlika među distribucijama statistički je visoko signifikantna (Mann-Whitneyev  $z = 4,13$ ;  $P < 0,001$ ). Statistički značajno veći udio bolesnika sa prisutnim koštanim metastazama ima bol jačeg intenziteta u odnosu na bolesnike bez prisutnih metastaza u kostima. Niti jedan bolesnik sa metastazama u kostima nije imao intenzitet boli manji od 2, dok je veći broj bolesnika opisivao prisutnu bol kao „najjaču moguću” (VAS 10) u odnosu na bolesnike bez koštanih metastaza.

Na slici 13 prikazana je distribucija bolesnika s obzirom na prisutnost koštanih metastaza te agregirane varijable intenziteta boli.

**Slika 13. Distribucija bolesnika s obzirom na prisutnost koštanih metastaza te agregirane varijable intenziteta boli**

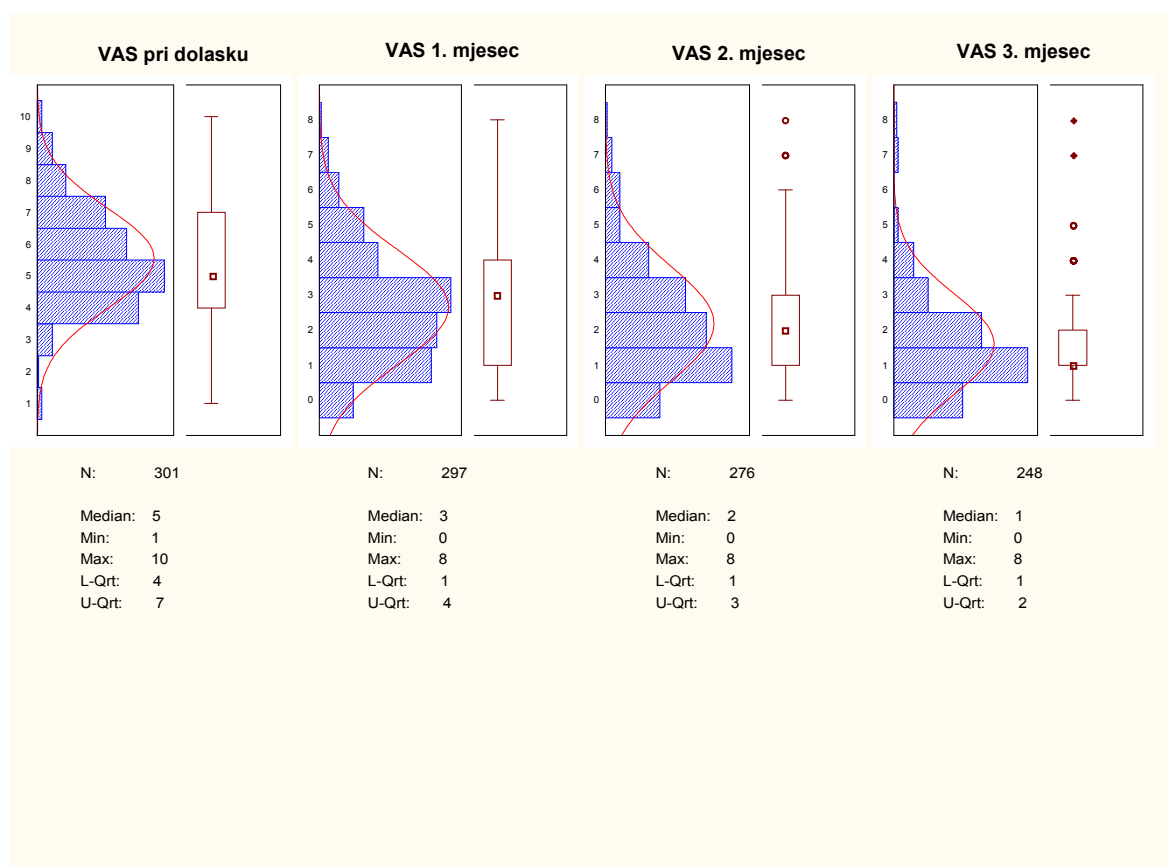


Prikaže li se VAS agregirano, razlika među uspoređivanim skupinama vrlo je naglašena s upola manjom učestalošću jake boli te trostruko većom učestalošću bolesnika s blagom boli kod bolesnika bez metastaza u kostima u odnosu na skupinu bolesnika s metastazama u kostima. Razlika je statistički značajna ( $\chi^2 = 13,49$  ;  $df= 2$ ;  $P = 0,001$ ). Dobiveni rezultat potvrđuje tezu da je prethodno ordinirana analgetska terapija kod bolesnika sa prisutnim koštanim metastazama bila u značajno većem postotku neadekvatna u odnosu na bolesnike bez udaljenih metastaza u kostima.

Intenzitet boli određivan je kod uključivanja bolesnika u ispitivanje i potom nakon jednog, dva i tri mjeseca uz ordiniranu analgetsku terapiju prema smjernicama SZO. Kod dolaska bolesnici su označavali intenzitet boli prema VAS-u od 1 do 10 s medijanom intenziteta 5, a u kasnijim mjerenjima intenzitet boli se kretao prema VAS od 0 do 8, s tim da je

medijan nakon mjesec dana bio 3, nakon dva mjeseca 2, te nakon tri mjeseca 1. Iz navedenih podataka je razvidno da je većina bolesnika nakon mjesec dana liječenja postigla dobru kontrolu boli i bol označavala kao blagu (VAS 3), a isti je dobar učinak održan i tijekom praćenja, sa daljnjim smanjenjem intenziteta boli u većine bolesnika. Nakon prvih mjesec dana liječenja 19 je bolesnika (6,4 % liječenih) postalo potpuno oslobođeno boli (VAS 0), a taj se udio bolesnika tijekom praćenja povećavao, tako da je nakon 2 mjeseca potpuno bez boli bilo 12,3 % (34 bolesnika), a nakon tri mjeseca 19,4 % (ukupno 48) liječenih bolesnika. Tijekom cijelog razdoblja praćenja trajno je ostao prisutan manji udio bolesnika (nakon mjesec dana 6, a nakon 2 i 3 mjeseca 5 bolesnika) sa prisutnom boli jakog intenziteta (VAS 7 i 8) iako se maksimalni intenzitet koji su bolesnici trpili (VAS 10 kod dolaska) uz liječenje smanjio. Dobivene vrijednosti intenziteta boli procjenjivane prema VAS kod dolaska i tijekom praćenja prikazane su na slici 14.

**Slika 14. Vrijednosti VAS pri dolasku te tijekom praćenja**





Učinjena je Friedmanova ANOVA analiza za ponavljana mjerenja te je dobivena usporedba distribucija vrijednosti intenziteta boli određivanog prema VAS kod dolaska i tijekom tromjesečnog razdoblja praćenja. Rezultati su prikazani na tablici 10.

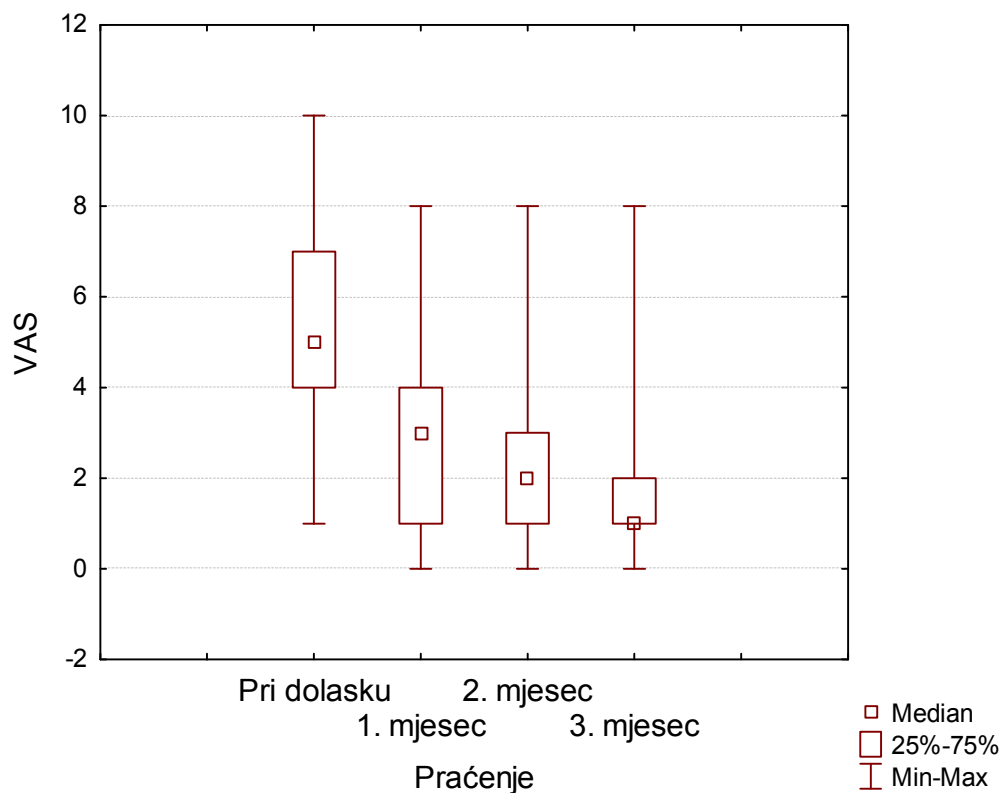
**Tablica 10. Usporedba distribucija VAS tijekom praćenja**

Varijabla	Friedmanova ANOVA za ponavljana mjerenja $X^2 = 511,1041$ $P < 0,001$ $N = 248$ , $df = 3$	
	Prosječni rang	Suma rangova
VAS-dolazak	3,90	967,50
VAS-1.mjesec	2,42	600,50
VAS-2.mjesec	2,05	510,00
VAS-3.mjesec	1,62	402,00

Razlika rezultata na VAS je sveukupno visoko značajna i pokazuje jasan trend pada vrijednosti tijekom praćenja. Svi su bolesnici uz analgetsku terapiju ordiniranu prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije imali značajnu korist od liječenja te statistički signifikantno smanjenje intenziteta boli.

Na slici 15 su prikazani parametri vrijednosti intenziteta boli prema VAS pri dolasku i tijekom tromjesečnog perioda praćenja.

**Slika 15. Parametri za VAS tijekom praćenja**



Vidljivo je da je medijan boli kod dolaska iznosio VAS 5, nakon mjesec dana terapije medijan vrijednosti intenziteta boli se smanjio na 3, nakon dva mjeseca liječenja iznosio je 2, dok je medijan intenziteta boli prema VAS na posljednjoj kontroli bio 1. Budući da je razlika dobivena Friedmanovom analizom varijance za ponavljana mjerenja statistički visoko značajna učinjen je Wilcoxonov test parova kao post hoc test kako bi se utvrdilo koje su vrijednosti zaslužne za dobivenu razliku, a rezultate prikazuje tablica 11.

**Tablica 11. Usporedbe vremenski bliskih parova**

Parovi varijabli	Wilcoxonov test parova		
	N	z	P
VAS-dolazak & VAS-1. mjesec	290	14,69	< 0,001
VAS-1.mjesec & VAS-2. mjesec	190	4,28	< 0,001
VAS-2.mjesec & VAS-3. mjesec	122	6,52	< 0,001

Razlike između svih uspoređivanih vremenskih točaka praćenja statistički su visoko značajne. Rezultati pokazuju da su uz primijenjenu analgetsku terapiju signifikantno značajnu korist u smislu smanjenja intenziteta boli imali svi bolesnici tijekom cijelog razdoblja praćenja. Intenzitet boli koju su bolesnici osjećali kod dolaska je statistički značajno veći u odnosu na intenzitet boli na prvoj kontroli nakon mjesec dana terapije. Statistički značajna razlika je dokazana i između vrijednosti intenziteta boli nakon mjesec dana liječenja u odnosu na intenzitet boli nakon dva mjeseca liječenja, te isto tako između dva i tri mjeseca terapije.

## **ANALIZA KORESPONDENCIJE:**

### **A. Za cijelu skupinu bolesnika na početku istraživanja**

Multivarijatna analiza korespondencije za cijeli uzorak provedena je uključivanjem 4 izvedenih varijabli.

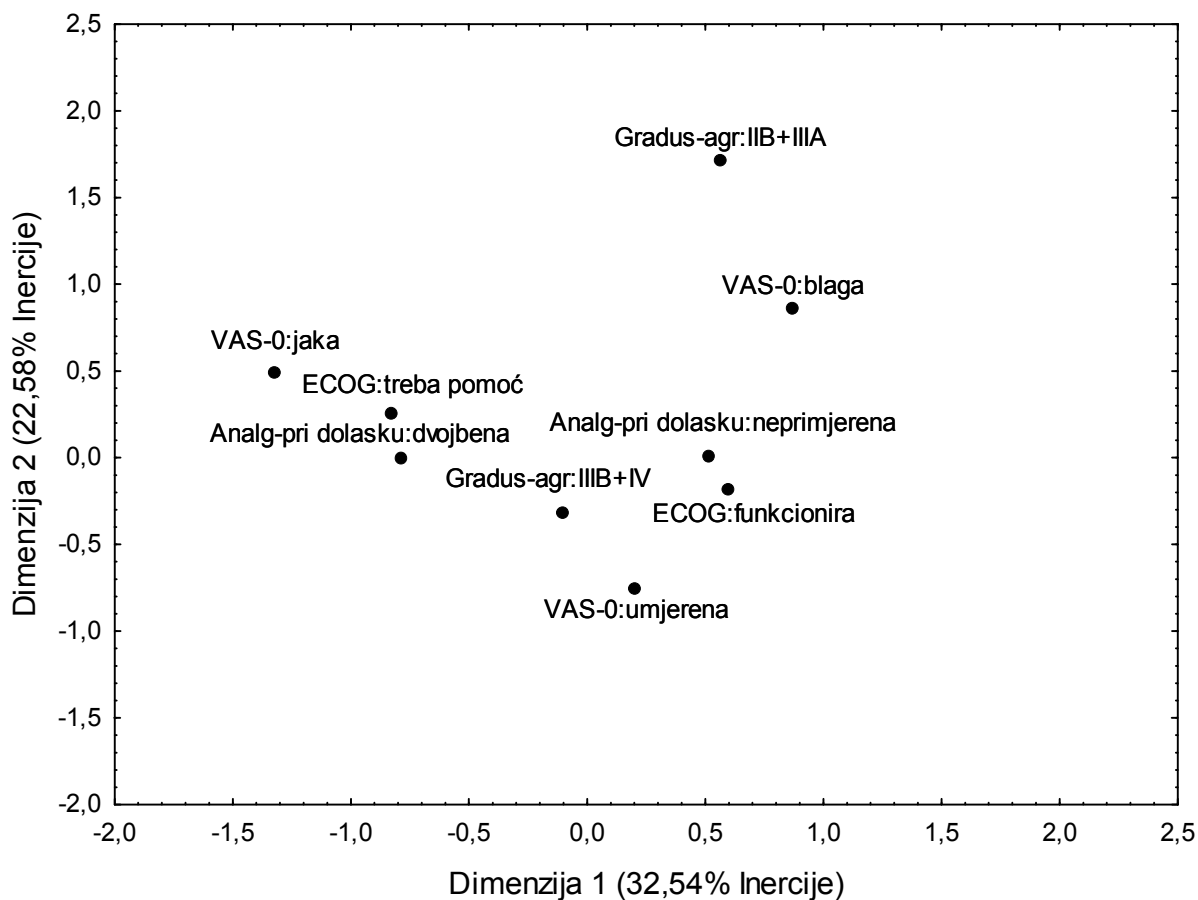
Agregirani ECOG skor uključen je na način da su skorovi 0 i 1 prikazani skupno kao „funkcionira“ a skorovi 2 i 3 skupno kao „treba pomoć“. Stadij bolesti također je uključen kao agregirana varijabla tako da jednu vrijednost izvedene varijable čine IIIB+IV a drugu IIB+IIIA. Intenzitet boli pri dolasku izmjeren vizualnom analognom skalom agregiran je na način da je bol od 0-4 označena kao „blaga bol“, od 5-6 kao

„umjereni bol“ a 7 i više kao „jaka bol“. Prethodna analgetska terapija uzeta je kao izvedena varijabla temeljem izjava o uzimanju slabih opioida i opioida na način da je skupina (n=183 odnosno 61%) koja je uzimala opioid i slabi opioid „po potrebi“ označena kao skupina s neprimjerenom analgetskom terapijom a preostalih 39% kao skupina s dvojbenu primjerenom analgetskom terapijom. Tablica 12 prikazuje rezultate analize korespondencije za cijeli uzorak ispitanika kod dolaska.

**Tablica 12. Analiza korespondencije za cijeli uzorak kod dolaska**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	12,27	<b>0,176565</b>	0,024163
ECOG: funkcionira	8,86	<b>0,127576</b>	0,017459
Gradus-agr.: IIIB + IV	2,90	0,005782	0,076831
Gradus-agr.: IIB + IIIA	15,53	0,030878	<b>0,410313</b>
VAS-0: jaka bol	16,39	<b>0,269657</b>	0,054725
VAS-0: umjereni bol	9,53	0,011698	<b>0,238642</b>
VAS-0: blaga bol	14,47	0,127077	<b>0,177835</b>
Analg-pri dolasku: dvojbena	12,13	<b>0,151471</b>	0,000020
Analg-pri dolasku: neprimjereni	7,96	0,099298	0,000013

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 58,5% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: jaka bol pri dolasku, dvojbena analgetska terapija pri dolasku i obje kategorije agregiranih ECOG skorova. Druga je dimenzija pretežno definirana stadijem bolesti IIB+IIIA te umjerenom i blagom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka:

- Bolesnici u stadiju bolesti IIB+IIIA s blagom i umjerenom boli pri dolasku, neprimjerenom analgetskom terapijom pri dolasku, s ECOG-om 0 i 1
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju, s dvojbenom analgetskom terapijom pri dolasku a u stadiju bolesti IIIB+IV

Na nižoj razini pouzdanosti, koju opisuje druga dimenzija Inercije, diskriminatorna moć primjerenosti prethodne analgetske terapije u potpunosti izostaje.

Mali udio bolesnika (16 % svih ispitivanih bolesnika) koji su kod uključivanja u ispitivanje imali manje uznapredovalu bolest uz blagu i umjerenu bol (87,2 % te skupine) bili su dobrog općeg stanja usprkos neprimjereno ordiniranoj ranijoj analgetskoj terapiji. Bolesnici koji su pri uključivanju u studiju imali uznapredovalu bolest (84 % od sveukupnog broja bolesnika ) i pritom trpili bol jakog intenziteta (27,9 % te skupine) bili su lošeg općeg stanja. Ovakva raspodjela poduzoraka govori u prilog povezanosti varijabli intenziteta boli i stadija uznapredovalosti bolesti kao i općeg stanja bolesnika. Jaki intenzitet boli povezan je s uznapredovalom bolesti i lošijim općim stanjem bolesnika, a slabiji intenziteti boli (umjereni i blagi) s ranijim stadijem i boljim općim stanjem bolesnika. Gotovo polovica bolesnika koji su kod dolaska bili lošeg općeg stanja trpili su bol jakog intenziteta ( 45,7 %) usprkos činjenici da je veći udio ovih bolesnika primao analgetsku terapiju u redovnim vremenskim intervalima.

Značajno je uočiti da kod uključivanja bolesnika u studiju primjerenost ranije provedene analgetske terapije nije ni od kakvog značaja. Uzevši u obzir činjenicu da je od sveukupnog broja bolesnika njih čak 61 % liječeno terapijom isključivo po potrebi (što u realnim konkretnim slučajevima često znači da bolesnici uopće nisu uzimali analgetsku terapiju), nije bilo niti za očekivati da će preostalih 39 % bolesnika koji su redovno primali opioidni analgetik u premaloj dozi ili slabi opioidni analgetik (dvojbena primjerena analgetska terapija) imati zadovoljavajući analgetski učinak te stoga statističku jačinu pri razlučivanju poduzoraka. Stoga je kod dolaska razlika u intenzitetu boli bolesnika povezana sa stadijem uznapredovalosti bolesti i općim stanjem bolesnika dok ranije ordinirana analgetska terapija pri tome nema važnosti.

## **B. Za cijelu skupinu bolesnika u praćenju**

Multivarijatna analiza korespondencije za cijeli uzorak provedena je uključivanjem 4 izvedenih varijabli.

Agregirani ECOG skor uključen je na način da su skorovi 0 i 1 prikazani skupno kao „funkcionira“ a skorovi 2 i 3 skupno kao „treba pomoć“. Stadij bolesti također je uključen kao agregirana varijabla tako da jednu vrijednost izvedene varijable čine

IIB+IV a drugu IIB+IIIA. Intenzitet boli pri dolasku izmjeren vizualnom analognom skalom agregiran je na način da je bol od 0-4 označena kao „blaga bol“, od 5-6 kao „umjerena bol“ a 7 i više kao „jaka bol“. Učinak analgezije pri kontrolnim pregledima ocijenjen je kao „dostatna analgezija“ za VAS vrijednosti do uključivo 3 a kao „nedostatna analgezija“ za VAS vrijednosti iznad 3.

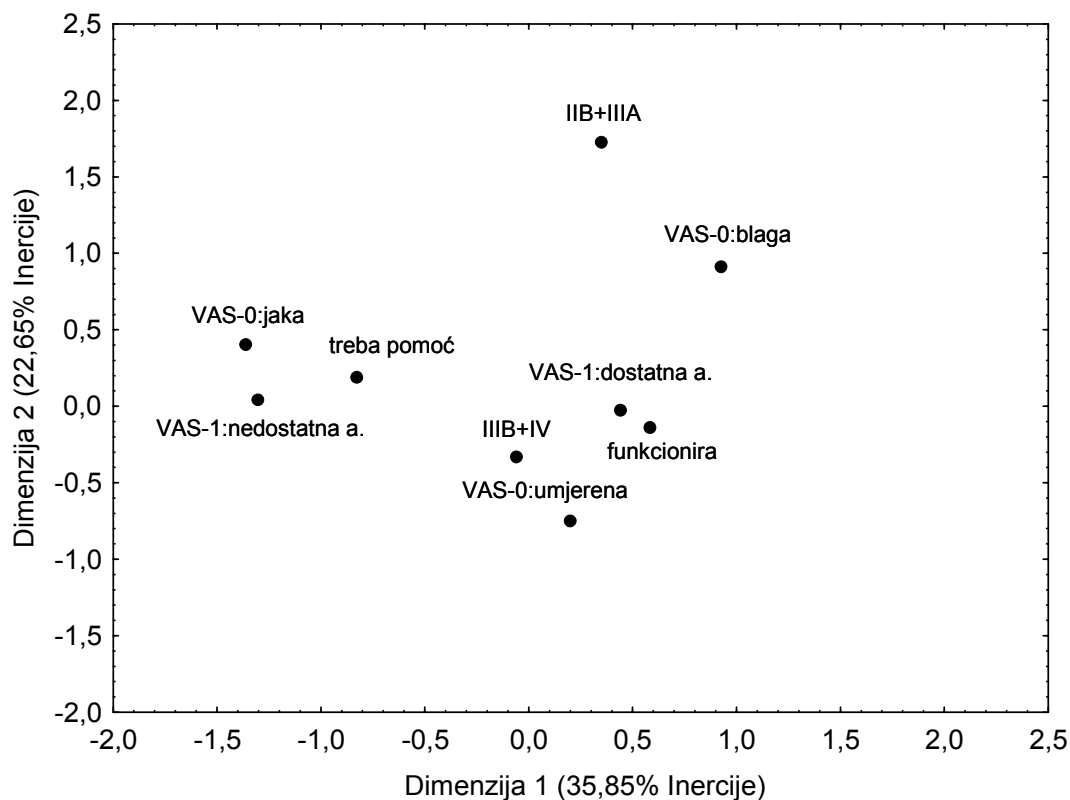
Analiza korespondencije ponovljena je za svaki jednomjesečni kontrolni pregled što se u tablicama i grafičkim prikazima očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-1 nakon prvog mjeseca, VAS-2 nakon drugog mjeseca i VAS-3 nakon trećeg mjeseca. Tablica 13 prikazuje rezultate analize korespondencije za cijeli uzorak bolesnika nakon prvog mjeseca liječenja.

**Tablica 13. Analiza korespondencije za cijeli uzorak nakon 1. mjeseca terapije**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	12,17	<b>0,157557</b>	0,013766
ECOG: funkcionira	8,51	<b>0,110199</b>	0,009629
Gradus-agr.: IIB + IV	2,75	0,002066	0,080059
Gradus-agr.: IIB + IIIA	14,43	0,010859	<b>0,420737</b>
VAS-0: jaka bol	16,98	<b>0,261001</b>	0,038014
VAS-0: umjerena bol	9,00	0,009921	<b>0,233254</b>
VAS-0: blaga bol	14,48	0,129301	<b>0,203748</b>
VAS-1: dostatna analgezija	5,46	0,080316	0,000200
VAS-1: nedostatna analgezija	16,22	<b>0,238778</b>	0,000593

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 58,5% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva dimenzija po definiciji nosi najveću informativnost. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: jaka bol pri dolasku, nedostatna analgezija nakon mjesec dana i obje kategorije ECOG skorova.

Druga dimenzija je pretežno definirana stadijem bolesti IIB+IIIA te blagom i umjerenom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka:

- Bolesnici u stadiju bolesti IIB+IIIA s blagom boli pri dolasku
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 1. mjeseca analgezija nije bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti može se opisati još jedan poduzorak:

- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku koji funkcioniraju sa stadijem bolesti IIB+IV a analgezija je pri prvoj kontroli bila dostatna

Nakon mjesec dana terapije provedene prema preporučenim smjernicama uočava se promjena međuodnosa ispitivanih varijabli. Prvi jasno definirani poduzorak su bolesnici



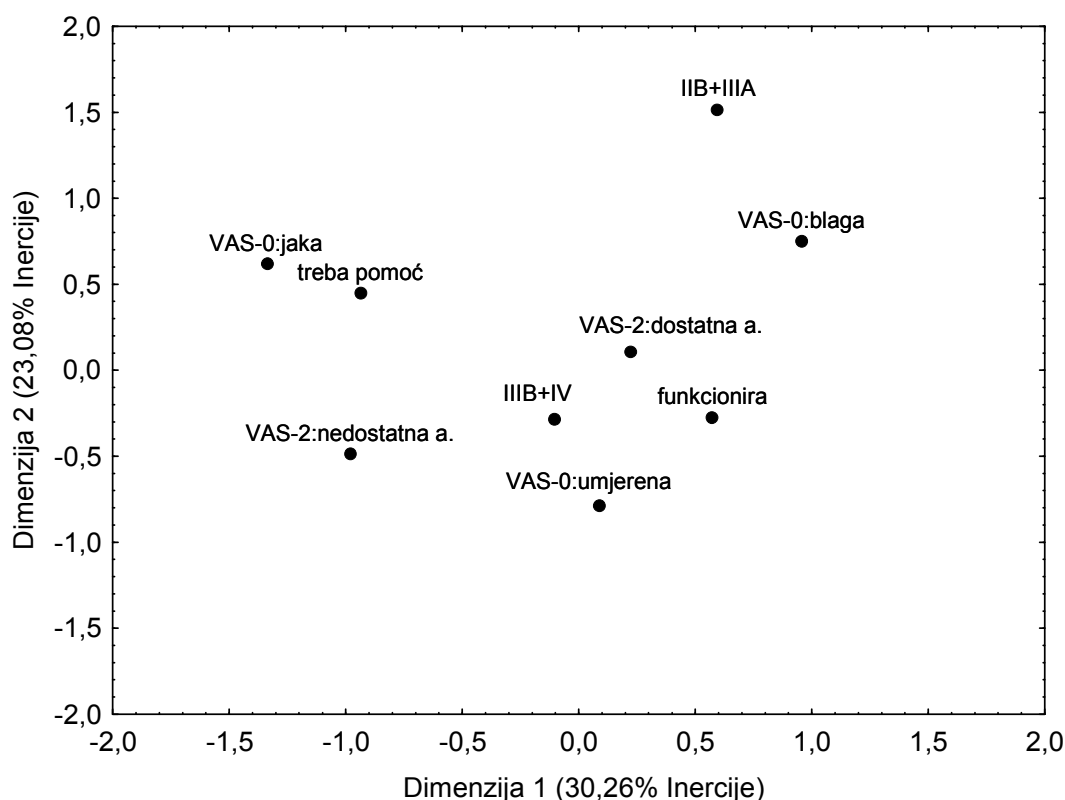
koji imaju blagi intenzitet boli i raniji stadij bolesti. Nasuprot tome uočavamo poduzorak bolesnika kojima ordinirana analgezija nije bila dostatna te i dalje trpe bol jakog intenziteta i lošeg su opće stanja neovisno o stadiju uznapredovalosti bolesti. Uz primijenjenu terapiju izdvaja se novi poduzorak bolesnika koji su kod dolaska imali bol umjerenog intenziteta a nakon mjesec dana dobro su reagirali na provedenu terapiju te je postignuta dostatna analgezija pri prvoj kontroli. Ovi bolesnici su dobrog općeg stanja usprkos uznapredovalom stadiju bolesti. Zanimljivo je uočiti da se svaka varijabla intenziteta boli izdvaja u zasebni poduzorak te bolesnici s različitim intenzitetom boli imaju bliska drugačija obilježja.

Analiza korespondencije ponovljena je i za slijedeći jednomjesečni kontrolni pregled što se u tablicama i grafičkim prikazima očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-2. Tablica 14 prikazuje rezultate analize korespondencije za cijeli uzorak bolesnika nakon drugog mjeseca liječenja.

**Tablica 14. Analiza korespondencije za cijeli uzorak nakon dva mjeseca terapije**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	13,34	<b>0,219989</b>	0,066311
ECOG: funkcionira	8,06	<b>0,133288</b>	0,040177
Gradus-agr.: IIIB + IV	2,96	0,006758	0,058804
Gradus-agr.: IIB + IIIA	15,84	0,036146	<b>0,314531</b>
VAS-0: jaka bol	16,43	<b>0,282529</b>	0,079170
VAS-0: umjerena bol	9,86	0,002189	<b>0,250877</b>
VAS-0: blaga bol	14,48	<b>0,176350</b>	0,144353
VAS-2: dostatna analgezija	3,49	0,026145	0,008384
VAS-2: nedostatna analgezija	15,56	<b>0,116606</b>	0,037393

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 53,3% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: ekstremi boli pri dolasku (jaka i blaga), obje kategorije ECOG skorova i nedostatna analgezija nakon 2. mjeseca dana. Druga je dimenzija pretežno definirana stadijem bolesti IIB+IIIA te umjerenom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka:

- Bolesnici u stadiju bolesti IIB+IIIA s blagom boli pri dolasku
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 2. mjeseca analgezija nije bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti može se opisati još jedan poduzorak:

- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku koji funkcioniraju sa stadijem bolesti IIB+IV a analgezija je pri drugoj kontroli bila dostatna

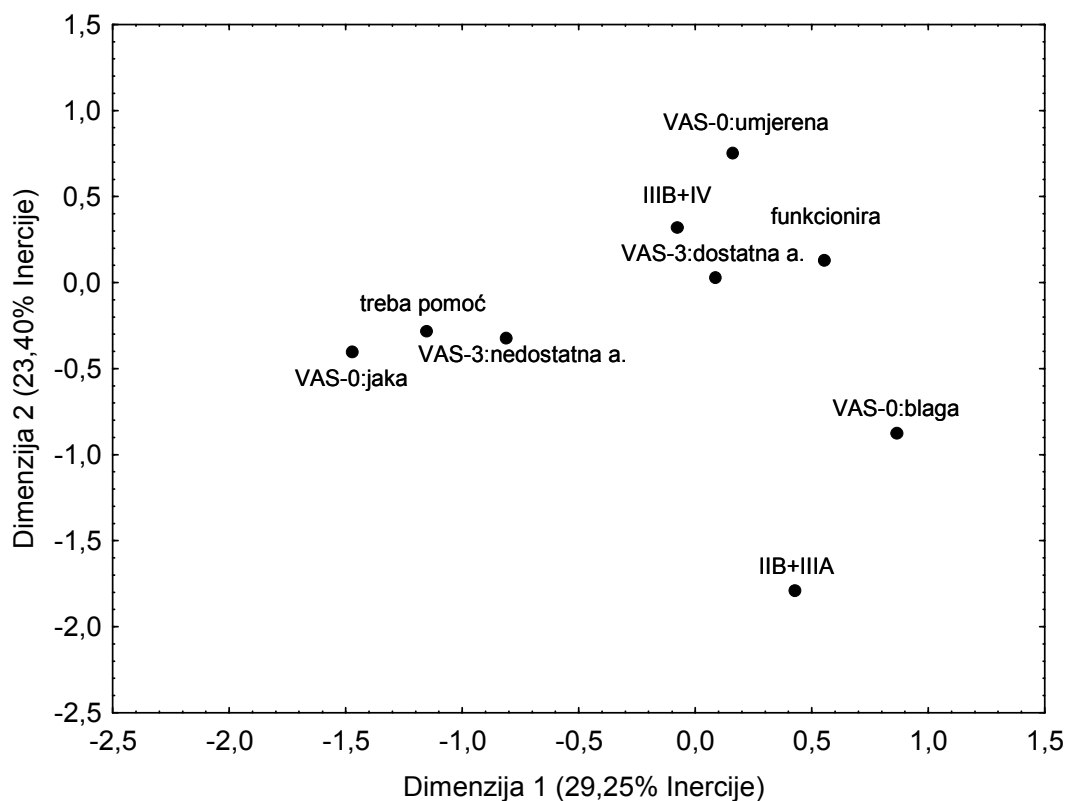
Grafički prikaz nakon dva mjeseca provedenog liječenja pokazuje gotovo identičan uzorak ispitivanih varijabli kao prethodni nakon mjesec dana provedene terapije. Prvi jasno definirani uzorak i dalje čine bolesnici ranijih stadija bolesti sa blagim intenzitet boli već od dolaska. Nasuprot tome su i dalje bolesnici koji ne postižu niti nakon dva mjeseca ordinirane analgetske terapije dobar učinak te i dalje trpe bol jakog intenziteta. Ta skupina bolesnika je lošeg općeg stanja neovisno o stadiju uznapredovalosti bolesti. Uz primijenjenu terapiju na drugoj kontroli i dalje se prati uzorak bolesnika koji su kod dolaska imali bol umjerenog intenziteta i kod kojih je postignuta dostatna analgezija uz provedenu terapiju, te su ovi bolesnici dobrog općeg stanja usprkos uznapredovalom stadiju bolesti.

Ponovljena je analiza korespondencije i za slijedeći jednomjesečni kontrolni pregled što se u tablicama i grafičkim prikazima očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-3. Tablica 15 prikazuje rezultate analize korespondencije za cijeli uzorak bolesnika nakon tri mjeseca liječenja.

**Tablica 15. analiza korespondencije za cijeli uzorak nakon tri mjeseca liječenja**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	14,63	<b>0,294042</b>	0,021844
ECOG: funkcionira	6,92	<b>0,139098</b>	0,010333
Gradus-agr.: IIIB + IV	2,94	0,003480	0,077346
Gradus-agr.: IIB + IIIA	16,10	0,019049	<b>0,423368</b>
VAS-0: jaka bol	16,69	<b>0,337622</b>	0,030278
VAS-0: umjerena bol	9,99	0,007755	<b>0,230761</b>
VAS-0: blaga bol	14,12	<b>0,154484</b>	<b>0,197564</b>
VAS-3: dostatna analgezija	1,66	0,003977	0,000761
VAS-3: nedostatna analgezija	16,93	0,040493	0,007746

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 52,7% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: ekstremi boli pri dolasku (jaka i blaga) i obje kategorije ECOG skorova. Druga je dimenzija pretežno definirana stadijem bolesti IIB+IIIA te umjerenom i blagom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka:

- Bolesnici u stadiju bolesti IIB+IIIA s blagom boli pri dolasku
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 3. mjeseca analgezija nije bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti može se opisati još jedan poduzorak:

- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku koji funkcioniraju sa stadijem bolesti IIB+IV a analgezija je pri trećoj kontroli bila dostatna

Nakon tri mjeseca provedenog liječenja grafičkim prikazom se uočava gotovo identična raspodjela ispitivanih varijabli, s time da je međusobno razdvajanje odnosno približavanje grupiranih varijabli tijekom vremena sve jače izraženo što je rezultat korisnog učinka liječenja. Prvi jasno definirani uzorak i dalje čine bolesnici ranijih stadija bolesti s blagim intenzitetom boli od početka praćenja. Nasuprot tome i dalje pratimo poduzorak bolesnika koji ne reagiraju na terapiju niti nakon tri mjeseca, te trpe bol jakog intenziteta i lošeg su općeg stanja. Uz primijenjenu terapiju i na trećoj kontroli uočava se uzorak bolesnika koji su kod dolaska imali bol umjerenog intenziteta i kod kojih je postignuta dostatna analgezija uz provedenu terapiju te su ovi bolesnici dobrog općeg stanja i s uznapredovalim stadijem bolesti.

### **C. Za skupinu bolesnika s IV stadijem bolesti i udaljenim metastazama u kostima**

Učinjena multivarijatna analiza korespondencije za skupinu bolesnika s metastazama u kostima provedena je uključivanjem 4 izvedenih varijabli. Ona obuhvaća podatke za ukupno 46 bolesnika, od kojih je 34 liječeno palijativnom iradijacijskom terapijom. Svega je 9 (20 %) bolesnika sa prisutnim udaljenim metastazama u kostima primalo terapiju bifosfonatima pa analizu učinka i značaja primjene ove terapije nije bilo moguće provesti u ispitivanoj populaciji te ova terapija nije niti uključivana kao varijabla.

Skupina bolesnika sa prisutnim koštanim metastazama izdvojena je kao zasebni uzorak kako bi se procijenio terapijski učinak primijenjene analgetske terapije s obzirom na uočenu statistički značajnu razliku u intenzitetu boli koji su imali ovi bolesnici kod dolaska u odnosu na bolesnike bez koštanih metastaza.

Agregirani ECOG skor uključen je na način da su skorovi 0 i 1 prikazani skupno kao „funkcionira“ a skorovi 2 i 3 skupno kao „treba pomoć“. U odnosu na radioterapiju bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: sa i bez radioterapije. Intenzitet boli pri dolasku izmjeren vizualnom analognom skalom agregiran je na način da je bol od 0-4 označena kao „blaga bol“, od 5-6 kao „umjereni bol“ a 7 i više kao „jaka bol“. Učinak analgezije

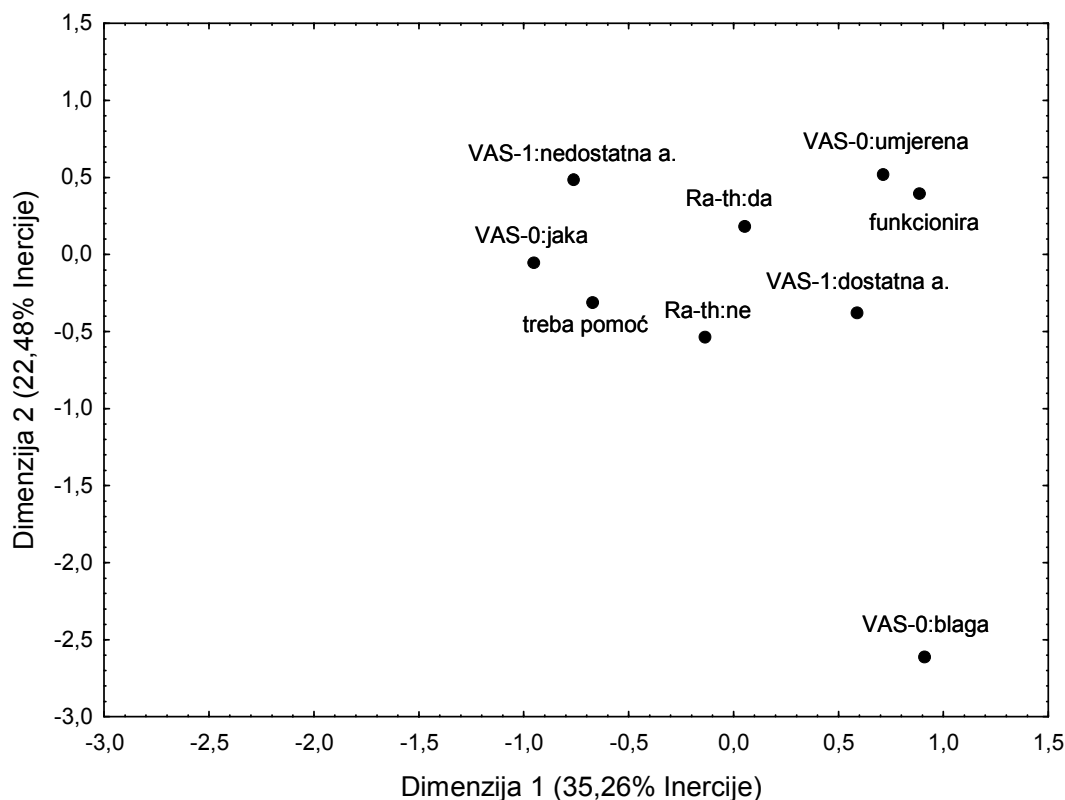
pri kontrolnim pregledima ocijenjen je kao „dostatna analgezija“ za VAS vrijednosti do uključivo 3 a kao „nedostatna analgezija“ za VAS vrijednosti iznad 3.

Analiza korespondencije ponovljena je za svaki jednomjesečni kontrolni pregled što se u tablicama i grafičkim prikazima očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-1 nakon prvog mjeseca, VAS-2 nakon drugog mjeseca i VAS-3 nakon trećeg mjeseca. Tablica 16 prikazuje rezultate analize u prvom jednomjesečnom intervalu.

**Tablica 16. Analiza korespondencije za uzorak bolesnika sa koštanim metastazama nakon jednog mjeseca liječenja**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	9,64	<b>0,146691</b>	0,047216
ECOG: funkcionira	12,53	<b>0,190698</b>	0,061380
Ra_Th: ne	12,46	0,002739	0,064607
Ra_Th: da	4,40	0,000967	0,022803
VAS-0: jaka bol	13,13	<b>0,227139</b>	0,001082
VAS-0: umjerena bol	11,07	0,135823	0,115502
VAS-0: blaga bol	16,47	0,040555	<b>0,523434</b>
VAS-1: dostatna analgezija	8,89	0,111039	0,071294
VAS-1: nedostatna analgezija	11,56	<b>0,144350</b>	0,092682

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 57,74% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: jaka bol pri dolasku, obje kategorije ECOG skorova i nedostatna analgezija nakon prvog mjeseca. Druga je dimenzija pretežno definirana blagom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka (pritom se primjena ili pak izostanak radioterapije čine nedostatno diskriminativnima):

- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku, funkcioniraju pri dolasku i s dostatnom analgezijom nakon 1. mjeseca
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 1. mjeseca analgezija nije bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti može se vrlo oskudno opisati još jedan poduzorak:

- Bolesnici blagom boli pri dolasku

Učinjenom analizom dobivena su dva jasno definirana poduzorka koji se izdvajaju slično kao i u sveukupnoj populaciji liječenih bolesnika nakon mjesec dana terapije. Bolesnici koji imaju jaku bol kod dolaska i ne reagiraju dobro na primijenjenu analgetsku terapiju lošeg su općeg stanja nakon mjesec dana liječenja. Drugi poduzorak su bolesnici koji su kod dolaska imali umjerenu bol koja je dobro reagirala na ordiniranu analgetsku terapiju

te su oni i dalje vrlo dobrog općeg stanja. Bolesnici koji su kod dolaska imali blagu bol i u skupini bolesnika sa udaljenim metastazama u kostima čine samostalni izdvojeni poduzorak iako sa nižom razinom pouzdanosti. Ovakva raspodjela bliskosti varijabli ne razlikuje se od one u sveukupnoj populaciji bolesnika. Zanimljivo je uočiti da iako je gotovo tri četvrtine bolesnika liječeno palijativnom antidoloroznom radioterapijom, učinak radioterapijskog liječenja nema statističku jačinu pri razlučivanju poduzoraka obilježja bolesnika.

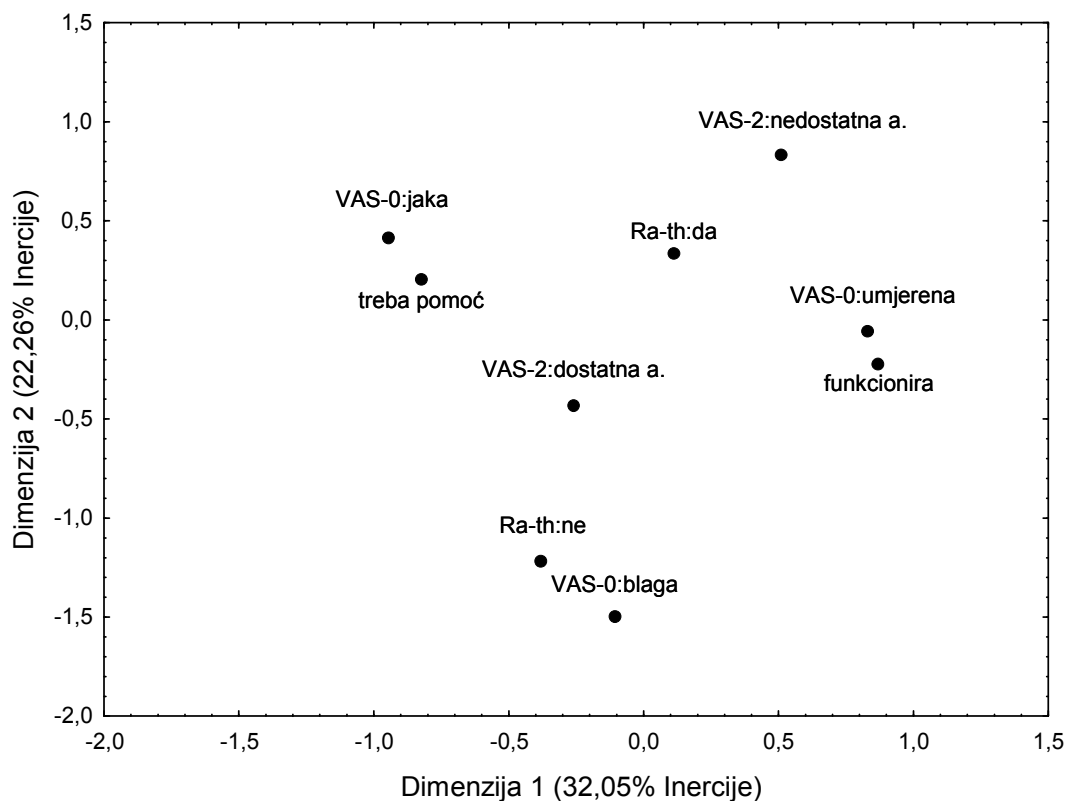
Ponovljena je analiza korespondencije za slijedeći jednomjesečni kontrolni interval što se u tablici i grafičkom prikazu očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-2. Tablica 17 prikazuje rezultate analize korespondencije za uzorak bolesnika sa koštanim metastazama nakon dva mjeseca liječenja.

**Tablica 17. Analiza korespondencije za uzorak bolesnika sa koštanim metastazama nakon dva mjeseca liječenja**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	11,23	<b>0,218442</b>	0,019638
ECOG: funkcionira	11,80	<b>0,229365</b>	0,020620
Ra_Th: ne	14,00	0,020168	<b>0,292689</b>
Ra_Th: da	3,94	0,005672	0,082319
VAS-0: jaka bol	13,18	<b>0,233189</b>	0,064972
VAS-0: umjerena bol	11,50	<b>0,208934</b>	0,001429
VAS-0: blaga bol	15,92	0,000706	<b>0,194434</b>
VAS-2: dostatna analgezija	6,28	0,028520	0,110599
VAS-2: nedostatna analgezija	12,11	0,055003	<b>0,213299</b>



Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 54,31% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: jaka i umjerena bol pri dolasku i obje kategorije ECOG skorova. Druga je dimenzija pretežno definirana izostankom radioterapije, nedostatnom analgezijom nakon 2. mjeseca te blagom boli pri dolasku.



Grafička prezentacija jasno definiira dva poduzorka:

- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku s dobrim funkcionalnim statusom, na radioterapiji i s nedostatnom analgezijom nakon 2. mjeseca
- Bolesnici s jakom boli pri dolasku koji trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 2. mjeseca analgezija je bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti može se opisati još jedan poduzorak:

- Bolesnici s blagom boli pri dolasku i bez radioterapije

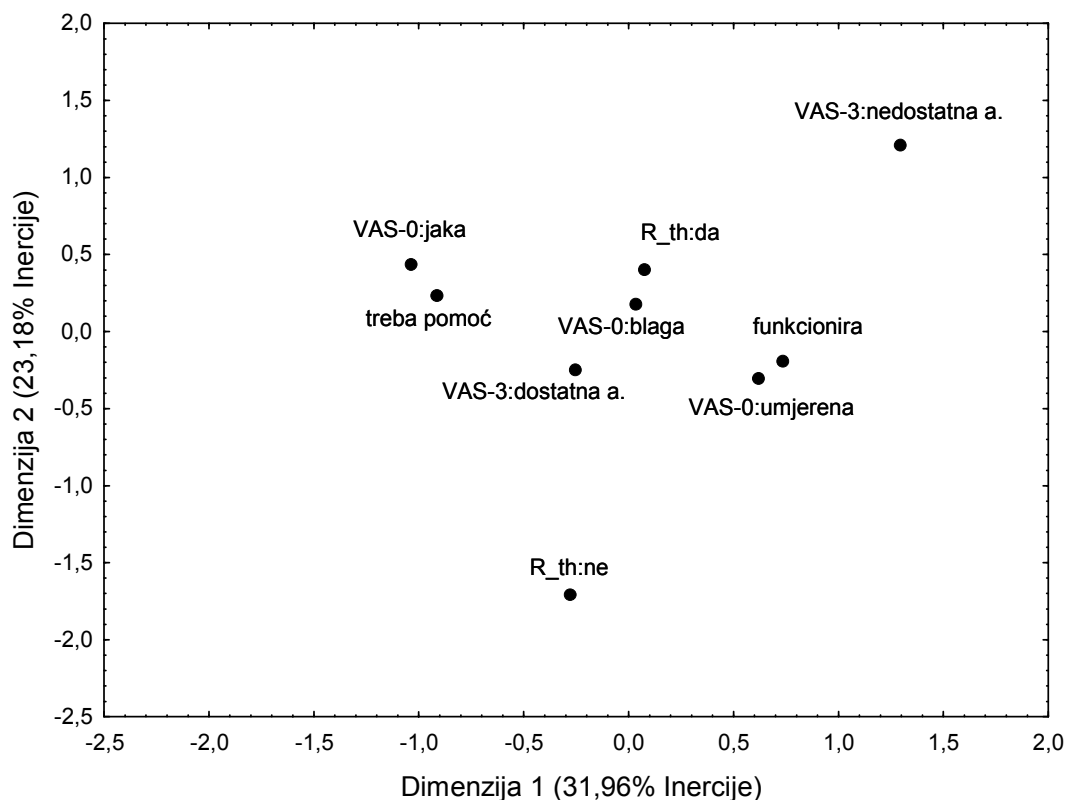
Nakon provedena dva mjeseca liječenja analgetskom terapijom bolesnika sa udaljenim metastazama u kostima dobiveni su promijenjeni poduzorci analiziranih međudnosa ispitivanih varijabli u odnosu na prvu kontrolu nakon mjesec dana liječenja. Bolesnici koji su pri dolasku imali izraženu bol umjerenog intenziteta bili su dobrog općeg stanja i liječeni su radioterapijom, nakon dva mjeseca nisu postigli zadovoljavajuću analgeziju. Za razliku od njih skupina bolesnika koja je kod dolaska imala bol jakog intenziteta i bila lošeg općeg stanja nakon dva mjeseca liječenja postigla je dobar analgetski učinak. Poseban poduzorak, iako na nižoj razini pouzdanosti, čine bolesnici koji su kod dolaska imali bol blagog intenziteta i nisu liječeni iradijacijskom terapijom. Grafički prikaz i raspodjela poduzoraka bolesnika prema analiziranim varijablama nakon provedena dva mjeseca analgetske terapije ukazuje na problem (ne)učinkovitosti iradijacije u liječenju boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i metastazama u kostima. Bolesnici koji su liječeni radioterapijom na ovoj kontroli nisu imali dobro kupiranu bol iako uz to njihovo opće stanje nije bilo narušeno. Isto je tako važno uočiti da bolesnici s koštanim metastazama bez provedene iradijacije imaju postignut dobar učinak analgezije opioidom. S obzirom na drugu dimenziju Inercije, uz manju razinu značajnosti, možemo i ponovno definirati dva poduzorka bolesnika i to one koji su kod dolaska imali jaki intenzitet boli, bili lošeg općeg stanja i usprkos provedenoj iradijacijskoj terapiji i dalje imali nedostatnu analgeziju. Drugi poduzorak su bolesnici s blagom i umjerenom boli kod dolaska koji su dobrog općeg stanja te kod kojih je postignuta adekvatna analgezija iako nije provedena iradijacijska terapija. Ovi poduzorci, iako uz manju razinu značajnosti, potvrđuju povezanost varijabli provedene radioterapije i nedostatne analgezije, odnosno dostatne analgezije bez provedene radioterapije.

Ponovljena je analiza korespondencije i za slijedeći jednomjesečni kontrolni interval što se u tablici i grafičkom prikazu očituje nazivom varijable koja opisuje analgetski učinak kao VAS-3. Tablica 18 prikazuje rezultate analize korespondencije za uzorak bolesnika sa koštanim metastazama nakon tri mjeseca liječenja.

**Tablica 18. Analiza korespondencije za uzorak bolesnika sa koštanim metastazama nakon tri mjeseca liječenja**

Varijabla	Dekompozicija hi-kvadrata i doprinosi Inerciji		
	X <sup>2</sup> (%)	Dimenzija 1	Dimenzija 2
ECOG: treba pomoć	12,40	<b>0,233226</b>	0,022363
ECOG: funkcionira	9,92	0,186581	0,017890
Ra_Th: ne	14,85	0,010003	<b>0,485440</b>
Ra_Th: da	3,58	0,002414	0,117175
VAS-0: jaka bol	14,20	<b>0,226303</b>	0,055427
VAS-0: umjerena bol	9,35	0,133232	0,042951
VAS-0: blaga bol	15,73	0,000060	0,003096
VAS-3: dostatna analgezija	3,32	0,034697	0,042610
VAS-3: nedostatna analgezija	16,60	0,173485	<b>0,213049</b>

Dobivene dvije dimenzije Inercije objašnjavaju ukupno 55,14% sveukupne Inercije odnosno međuodnosa ispitivanih varijabli. Prva je dimenzija pretežno definirana slijedećim varijablama: ECOG-treba pomoć i jaka bol pri dolasku. Druga je dimenzija pretežno definirana izostankom radioterapije i nedostatnom analgezijom nakon 3. mjeseca.



Grafička prezentacija jasno definira dva poduzorka:

- Bolesnici s jakim boli pri dolasku koji trebaju pomoć s dostatnom analgezijom nakon 3. mjeseca
- Bolesnici s umjerenom boli pri dolasku koji ne trebaju pomoć pri dnevnom funkcioniranju a nakon 3. mjeseca analgezija nije bila dostatna

Na nižoj razini pouzdanosti mogu se opisati još dva nedostatno informativna poduzorka:

- Bolesnici na radioterapiji
- Bolesnici bez radioterapije

Nakon tri mjeseca liječenja definirani su poduzorci gotovo identični onima dobivenim na prethodnoj kontroli nakon dva mjeseca terapije. Prvi poduzorak čine bolesnici koji su pri dolasku imali bol jakog intenziteta i lošeg su općeg stanja, a nakon tri mjeseca liječenja kod njih je, isto kao i nakon dva mjeseca, postignuta dostatna analgezija. Drugom poduzorku pripadaju bolesnici koji su pri dolasku imali bol umjerenog intenziteta i

dobrog su općeg stanja, a niti nakon tri mjeseca liječenja nisu imali dobro kupiranu bol. Značajna je razlika u izdvajanju bolesnika koji su primali ili nisu primali radioterapiju izvan prethodno definiranih uzoraka što ponovno govori u prilog nedostatnoj informativnosti ove varijable.

Da bi dokazali da su bolesnici kod dolaska trpili bol zbog prethodno neadekvatno provedene analgetske terapije bolesnike smo liječili transdermalnim opioidom fentanilom. Uz tu terapiju dokazano je značajno smanjenje intenziteta boli kod sveukupne populacije bolesnika te nas je zanimalo koje su prosječne doze potrebne za dobar analgetski učinak te da li se one razlikuju kod bolesnika različitih stadija bolesti i različitog općeg stanja bolesnika, s obzirom da smo pokazali da je intenzitet boli statistički značajno različit kod bolesnika različitog općeg stanja i različitih stadija proširenosti bolesti.

U analizi su prvo uključeni bolesnici dobrog općeg stanja procijenjenog prema smjernicama ECOG grupe sa 0 i 1, a rezultati su prikazani u tablici 19.

**Tablica 19. Parametri za dozu prema ECOG (za ECOG= funkcionira) i stadiju bolesti tijekom praćenja**

Parametri za dozu	ECOG - funkcionira					
	Stadij IIB+IIIA			Stadij IIIB+IV		
	1. mjesec	2. mjesec	3. mjesec	1. mjesec	2. mjesec	3. mjesec
N	34	34	33	138	138	138
Minimum	25	25	25	25	25	25
Maksimum	50	100	100	150	150	200
Centile	25.	25	25	25	50	50
	50.	25	50	50	50	50
	75.	25	56,25	75	75	75

Bolesnika dobrog općeg stanja i ranijih stadija bolesti bilo je ukupno 34. Oni su, tijekom sudjelovanja u ispitivanju, primali dozu fentanila u rasponu od 25 µg/h do 100 µg/h.

Najmanja doza fentanila iznosila je 25 µg/h. Nakon mjesec dana liječenja maksimalna potreba doza je bila 50 µg/h, a nakon 2 i 3 mjeseca maksimalna doza fentanila bila je 100 µg/h. Bolesnici dobrog općeg stanja i uznapredovalih stadija bolesti (ukupno 138 bolesnika) dobivali su maksimalnu dozu fentanila 150 µg/h nakon jednog i dva mjeseca praćenja, dok je nakon tri mjeseca ordinirana maksimalna doza 200 µg/h. Medijan doze je koju su primali svi bolesnici dobrog općeg stanja bila je doza 25 µg/h nakon mjesec dana (uz interkvartilni raspon od 25 do 25 µg/h ), a nakon dva i tri mjeseca terapije medijan doze je bio 50 µg/h fentanila. Interkvartilni raspon se razlikovao ovisno o stadiju proširenosti bolesti te je kod bolesnika raniji stadija bolesti iznosio od 25 do 75 µg/h, a kod bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti od 50 do 75 µg/h.

Učinjena je Friedmanova ANOVA analiza te dobivena usporedba distribucija vrijednosti ordiniranih doza fentanila kod dolaska i tijekom tromjesečnog razdoblja praćenja kod bolesnika dobrog općeg stanja i agregiranih stadija bolesti. Dobiveni rezultat je prikazan na tablici 20.

**Tablica 20. Friedmanova ANOVA (doza fentanila nakon 1, 2 i 3.mjeseca kod bolesnika dobrog općeg stanja različitih agregiranih stadija bolesti )**

Doza	ECOG - funkcionira				
	Srednji rang		Test	za	
	IIB+IIIA	IIIB+IV		IIB+IIIA	IIIB+IV
1. mjesec	1,36	1,22	X <sup>2</sup>	39,65	196.16
2. mjesec	2,24	2,24	df	2	2
3. mjesec	2,39	2,54	P	< 0,001	< 0,001

Učinjenom analizom dobivena je sveukupno statistički značajna razlika između analiziranih varijabli u bolesnika dobrog općeg stanja i različitih agregiranih stadija bolesti. Bolesnici dobrog općeg stanja dobivali statistički značajno veće doze fentanila tijekom trajanja terapije neovisno o stadiju bolesti.

S obzirom na statistički signifikantne razlike dobivene Friedmanovom ANOVA analizom učinjena je dodatna usporedba varijabli primjenom Wilcoxonovog testa za parove i usporedbom ordinirane doze fentanila kod bolesnika dobrog općeg stanja i različitih (agregiranih) stadija bolesti na prvoj i drugoj, odnosno drugoj i trećoj kontroli. Rezultati su prikazani u tablici 21.

**Tablica 21. Wilcoxonov test za parove: doze fentanila nakon 1, 2 i 3. mjeseca kod bolesnika dobrog općeg stanja različitih stadija bolesti**

Usporedba	ECOG – funkcionira			
	IIB+IIIA	P	IIIB+IV	P
2. mjesec – 1. mjesec	z = 4,14	< 0,001	z = 8,85	< 0,001
3. mjesec – 2. mjesec	z = 1,89	0,059	z = 5,02	< 0,001

Ovom dodatno učinjenom analizom dobivena je statistički značajna razlika samo između ordinirane doze fentanila u bolesnika ranijih stadija bolesti nakon jednog i dva mjeseca terapije, dok statistički značajne razlike između ordiniranih doza na 2. i 3. kontroli u tih bolesnika nema. Kod bolesnika s uznapredovalim stadijima bolesti dobivena je statistički značajna razlika između ordiniranih doza fentanila na 1. i 2. kontroli kao i između doza fentanila na 2. i 3. kontroli. Iz navedenog proizlazi da je kod bolesnika s manje proširenom bolesti ranije postignuta učinkovita analgezija (nakon maksimalno dva mjeseca terapije) uz stabilnu dozu analgetika, dok je bolesnicima sa proširenom bolesti za zadovoljavajuću kontrolu boli bila potrebna značajna korekcija doze tijekom cijelog perioda praćenja od tri mjeseca. Iz navedenog zaključujemo da kod bolesnika dobrog općeg stanja stadij proširenosti bolesti ima utjecaj na brzinu postizanja učinkovite analgezije uz stabilnu dozu fentanila.

U analizu su potom uključeni bolesnici lošijeg općeg stanja procijenjenog prema smjernicama ECOG grupe sa 2 i 3, a rezultati su prikazani u tablici 22.

**Tablica 22. Parametri za dozu prema ECOG (za ECOG = treba ili ovisi o pomoći) i stadiju bolesti tijekom praćenja**

Parametri za dozu		ECOG – treba ili ovisi o pomoći					
		Stadij IIB+IIIA			Stadij IIIB+IV		
		1. mjesec	2. mjesec	3. mjesec	1. mjesec	2. mjesec	3. mjesec
N		13	13	12	113	112	92
Minimum		25	25	25	25	25	25
Maksimum		25	100	150	125	175	200
Centile	25.	25	37,5	50	25	50	50
	50.	25	50	62,5	25	62,5	75
	75.	25	100	100	25	75	100

Bolesnika lošijeg procijenjenog općeg stanja (agregirani ECOG 2+3) s manje uznapređovalim stadijem bolesti bilo je ukupno 13. Tim su bolesnicima ordinirane doze fentanila od minimalnih 25 µg/h do maksimalnih 150 µg/h, s tim da je medijan nakon 1. mjeseca bio 25 µg/h (uz interkvartilni raspon od 25 do 25 µg/h), nakon 2 mjeseca 50 µg/h (uz interkvartilni raspon od 37,5 do 100 µg/h), a nakon 3 mjeseca 62,5 µg/h (s interkvartilnim raspon od 50 do 100 µg/h). Od 113 bolesnika lošijeg općeg stanja s proširenim stadijima karcinoma pluća ne-malih stanica ispitivanje je završilo 92. Ti su bolesnici liječeni dozom fentanila od minimalnih 25 µg/h do maksimalnih 200 µg/h. Medijan doze kod tih bolesnika je nakon mjesec dana bio 25 µg/h (uz interkvartilni raspon 25 do 25 µg/h), nakon 2 mjeseca 62,5 µg/h (interkvartilni raspon od 50 do 75 µg/h) te nakon tri mjeseca 75 µg/h sa interkvartilnim rasponom od 50 do 100 µg/h.

Učinjena je Friedmanovom ANOVA analiza doza fentanila primijenjenih u bolesnika lošeg općeg stanja i svih stadija bolesti nakon jedan, dva i tri mjeseca terapije, čije rezultate prikazuje tablica 23.



**Tablica 23. Friedmanova ANOVA - doze fentanila nakon 1, 2 i 3.mjeseca kod bolesnika lošeg općeg stanja različitih stadija bolesti**

Doza	ECOG – treba ili ovisi o pomoći				
	Srednji rang		Test	za	
	IIB+IIIA	IIIB+IV		IIB+IIIA	IIIB+IV
1. mjesec	1,21	1,11	X <sup>2</sup>	17,69	148,5
2. mjesec	2,25	2,29	df	2	2
3. mjesec	2,54	2,60	P	< 0,001	< 0,001

Učinjenom analizom dobivena je sveukupno statistički značajna razlika između analiziranih varijabli u bolesnika lošeg općeg stanja i različitih agregiranih stadija bolesti. Bolesnici lošeg općeg stanja dobivali su statistički značajno veće doze fentanila tijekom trajanja terapije neovisno o stadiju bolesti.

S obzirom na statistički signifikantnu razliku dobivenu Friedmanovom ANOVA analizom kod bolesnika lošeg općeg stanja i različitim (agregiranim) stadijima bolesti dodatno je učinjen Wilcoxonov test za parove. Rezultati su prikazani u tablici 24.

**Tablica 24. Wilcoxonov test za parove: Doze fentanila kod bolesnika lošeg općeg stanja prema stadijima bolesti**

Usporedba	ECOG – treba ili ovisi o pomoći			
	IIB+IIIA	P	IIIB+IV	P
2. mjesec – 1. mjesec	z = 2,86	0,004	z = 8,71	< 0,001
3. mjesec – 2. mjesec	z = 1,62	0,102	z = 4,71	< 0,001

Dodatno učinjenom analizom te usporedbom ordiniranih doza fentanila kod bolesnika lošeg općeg stanja i ranijih stadija bolesti dobivena je statistički značajna razlika između ordinirane doze fentanila nakon jednog i dva mjeseca terapije uz 5 % razinu statističke značajnosti ( $p < 0,05$ ), dok statistički značajne razlike između ordiniranih doza na 2. i 3. kontroli u tih bolesnika nema. Kod bolesnika s uznapredovalim stadijima bolesti dobivena je statistički značajna razlika između ordiniranih doza fentanila na 1. i 2. kontroli kao i između doza fentanila na 2. i 3. kontroli uz višu razinu značajnosti ( $p < 0,001$ ) Iz navedenog proizlazi da je kod bolesnika s manje proširenom bolesti ranije postignuta učinkovita analgezija uz stabilnu dozu analgetika, dok je bolesnicima sa uznapredovalijim stadijima bolesti za zadovoljavajuću kontrolu boli bila potrebna značajna korekcija doze tijekom cijelog perioda praćenja od tri mjeseca. Iz navedenog zaključujemo da i kod bolesnika lošijeg općeg stanja stadij proširenosti bolesti ima utjecaj na brzinu postizanja učinkovite analgezije stabilnom dozom fentanila, iako je razina značajnosti kod bolesnika sa ranijim stadijima bolesti nešto manja.

Navedeni rezultati govore u prilog činjenici da stadij proširenosti bolesti utječe na brzinu postizanja adekvatne analgezije stabilnom dozom opioida te potrebu korigiranja analgetske terapije neovisno o općem stanju bolesnika. Kod bolesnika s manje uznapredovalom bolesti postiže se ranije stabilna doza analgetske terapije dok je bolesnicima s uznapredovalom bolesti potrebno značajno korigirati dozu opioida tijekom cijelog perioda praćenja.

Stoga je učinjena usporedba ordiniranih doza fentanila kod bolesnika s dva različita agregirana stadija bolesti (IIB+IIIA i IIIB+IV). Rezultati su prikazani na tablici 25.

**Tablica 25. Usporedba doza između dva agregirana stadija bolesti tijekom praćenja**

	1. mjesec	2. mjesec	3. mjesec
Z (IIB+IIIA prema IIIB+IV)	1,142	1,912	2,357
P	,254	,056	,018

Učinjenom usporedbom primijenjenih doza fentanila u bolesnika dobrog i lošeg općeg stanja u kontrolama nakon jedan, dva i tri mjeseca terapije nije uočena statistički značajna razlika između ordiniranih doza fentanila kod bolesnika različitih stadija bolesti na prvoj i drugoj kontroli. Statistički signifikantna razlika uz razinu značajnosti 5 % dobivena je između ordiniranih doza fentanila u bolesnika različitih stadija bolesti na kontroli nakon tri mjeseca praćenja kada su ordinirane doze bolesnicima s uznapredovalim stadijima bolesti bile značajno veće od onih koje su ordinirane bolesnicima s ranijim stadijima bolesti.

Iz navedenog zaključujemo da stadij proširenosti bolesti utječe na brzinu i mogućnost postizanja stabilne doze opioidne terapije s adekvatnim analgetskim učinkom pri duljem praćenju bolesnika. Bolesnici kod kojih je bolest manje uznapredovala mogu postići adekvatnu analgeziju uz stabilnu dozu opioida, te se ona održava do vjerojatne daljnje progresije bolesti. Bolesnici koji imaju uznapredovaliju malignu bolest ne uspijevaju uz stabilnu dozu opioida održati adekvatan analgetski učinak, već je zbog brzine progresije karcinoma pluća ne-malih stanica potrebna stalna korekcija doze potrebne za postizanje adekvatnog analgetskog učinka.

Učinjena je i analiza podataka o postizanju dostatne analgezije uz primijenjenu terapiju tijekom sudjelovanja bolesnika u ispitivanju nakon jednog, dva i tri mjeseca analgetske terapije.

Rezultati učinjene usporedbe doza kojima se postiže dostatna ili nedostatna analgezija između agregiranih stadija bolesti nakon 1. mjeseca analgetske terapije prikazani su na tablici 26.

**Tablica 26. Usporedba doza kojima se postiže dostatna ili pak nedostatna analgezija između agregiranih stadija bolesti nakon 1. mjeseca analgetske terapije**

$\chi^2 = 1,97; df = 1; P = 0,16$		Stadij-agregirano		Ukupno	
		IIB+IIIA	IIIB+IV		
1. mjesec	dostatna analgezija	n	39	181	220
		%	17,7%	82,3%	100,0%
	nedostatna analgezija	n	8	66	74
		%	10,8%	89,2%	100,0%
Ukupno		n	47	247	294
		%	16,0%	84,0%	100,0%

Nakon mjesec dana analgetske terapije postignuta je dostatna analgezija u oko  $\frac{3}{4}$  ukupnog broja bolesnika, tj. kod 220 (74,8 %) od ukupno 294 liječena bolesnika. Od ukupno 47 bolesnika sa ranijim stadijima bolesti dostatnu analgeziju na prvoj kontroli postiglo je 83 % (39 bolesnika), a nedostatnu 17 % ( 8 ) bolesnika. Od 247 bolesnika s uznapredovalim stadijima bolesti dostatnu analgetsku terapiju nakon mjesec dana je primalo 73,3 % (181 bolesnik), a nedostatnu 26,7 % (66) bolesnika. Nakon mjesec dana terapije u većine bolesnika je postignuta dostatna analgezija kod bolesnika svih stadija bolesti. Iako je nakon mjesec dana terapije nešto veći udio bolesnika s ranijim stadijima postiglo dostatnu analgeziju u odnosu na bolesnike s kasnim stadijima bolesti, te razlike nisu međusobno statistički značajne.

Tablica 27 prikazuje usporedbu doza kojima se postiže dostatna ili pak nedostatna analgezija između agregiranih stadija bolesti nakon 2. mjeseca analgetske terapije.

**Tablica 27. Usporedba doza kojima se postiže dostatna ili pak nedostatna analgezija između agregiranih stadija bolesti nakon 2. mjeseca analgetske terapije**

$\chi^2 = 4,89; df = 1; P = 0,027$		Stadij-agregirano		Ukupno	
		IIB+IIIA	IIIB+IV		
2. mjesec	dostatna analgezija	n	42	181	223
		%	18,8%	81,2%	100,0%
	nedostatna analgezija	n	3	47	50
		%	6,0%	94,0%	100,0%
Ukupno		n	45	228	273
		%	16,5%	83,5%	100,0%

Nakon 2 mjeseca praćen je učinak analgetske terapije kod ukupno 273 bolesnika. Većina bolesnika primala je dostatnu terapiju ( 223 bolesnika, tj. 81,7 % ), dok za 50 liječenih bolesnika ( 18,3 % ) analgetska terapija nije bila dostatna. Većina bolesnika kod kojih je postignuta dobra kontrola boli (81,2 % tj. 181 bolesnik) je bolovala od proširenih stadija bolesti, 18,8 % (42 bolesnika) je bolovalo od karcinoma pluća u ranijim stadijima. I u skupini bolesnika kod kojih nije bila postignuta adekvatna analgezija većina je (njih 47 bolesnika tj. 94 %) imala uznapredovale stadije bolesti, dok su 3 bolesnika (6%) imala stadije bolesti IIB+IIIA. Od 45 bolesnika sa ranijim stadijima bolesti čak 93,3 % (42 bolesnika) je imalo dobro kontroliranu bol, dok je od 228 bolesnika s uznapredovalom bolesti samo njih 79,4 % imalo dobro kontroliranu bol.

Iako je i nakon dva mjeseca terapije u većine bolesnika svih stadija bolesti postignuta dobra kontrola boli, postoji statistički signifikantna razlika između udjela bolesnika s postignutom adekvatnom analgezijom s obzirom na stadij bolesti nakon dva mjeseca liječenja. Analizirane varijable se signifikantno razlikuju na 5 % razini značajnosti. Bolesnici s ranijim stadijima bolesti nakon dva mjeseca terapije postižu zadovoljavajuću

analgeziju u značajno višem postotku u odnosu na bolesnike sa kasnijim stadijima bolesti (93,3 vs 79,4 %,  $p < 0,05$ ).

Analizirani su i podaci dobiveni od 245 bolesnika nakon 3 mjeseca praćenja te su rezultati prikazani u tablici 28.

**Tablica 28. Usporedba doza kojima se postiže dostatna ili pak nedostatna analgezija između agregiranih stadija bolesti nakon 3. mjeseca analgetske terapije**

		Stadij-agregirano		Ukupno	
		IIB+IIIA	IIIB+IV		
$\chi^2 = 2,83; df = 1; P = 0,093$					
3. mjesec	dostatna analgezija	n	42	181	223
		%	18,8%	81,2%	100,0%
	nedostatna analgezija	n	1	21	22
		%	4,5%	95,5%	100,0%
Ukupno		n	43	202	245
		%	17,6%	82,4%	100,0%

Uz primijenjenu analgetsku terapiju od ukupno 43 bolesnika sa ranijim stadijima bolesti samo jedan bolesnik nije imao dobru kontrolu boli. U skupini bolesnika sa uznapredovalim stadijima bolesti IIIB+IV od ukupno 202 bolesnika njih 181 ( 89,6 %) je postiglo dobru kontrolu boli, a analgetska terapija nije bila dostatna kod 21 bolesnika (10,4 %). Nakon tri mjeseca analgetske terapije u većine bolesnika je postignuta dostatna analgezija kod bolesnika sa svim stadijima bolesti. Iako među bolesnicima koji nisu imali adekvatnu analgeziju više onih s uznapredovalim stadijima bolesti razlike između dobivenih parametara nisu međusobno statistički značajne.

Navedeni podaci o postizanju dostatne analgezije ukazuju da se udio bolesnika s postignutom dobrom kontrolom boli povećava s duljinom trajanja liječenja. Ovaj je trend jasno prisutan kako kod sveukupne populacije liječenih bolesnika tako i kod bolesnika sa

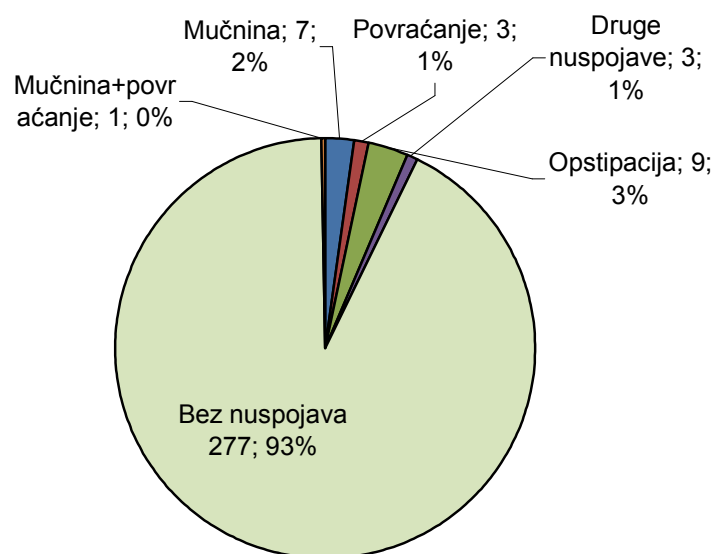
različitim stadijima bolesti (tablica 29). Iako je udio bolesnika koji postizu zadovoljavajuću analgeziju kod bolesnika s ranijim stadijima bolesti nešto veći u odnosu na bolesnike kasnijih stadija bolesti, među navedenim parametrima nema statistički signifikantne razlike osim između tih skupina bolesnika nakon dva mjeseca provedene terapije.

**Tablica 29. Udio bolesnika prema adekvatnosti analgezije tijekom praćenja**

mjeseci terapije	Svi bolesnici		Bolesnici s ranijim stadijima		Bolesnici s kasnijim stadijima	
	Dostatna analgezija %	Nedostatna analgezija %	Dostatna analgezija %	Nedostatna analgezija %	Dostatna analgezija %	Nedostatna analgezija %
1	74,8	25,2	83	17	73,3	26,7
2	81,7	18,3	93,3	6,7	79,4	20,6
3	91	9	97,7	2,3	89,6	10,4

Analizirali smo i nuspojave provedenog liječenja transdermalnim fentaniom. Većina naših bolesnika nije imala nikakve nuspojave liječenja (277 bolesnika odnosno 93 % od ukupnog broja uključenih bolesnika). Preostali bolesnici su imali najčešće očekivane nuspojave i to: mučninu 7 bolesnika ( 2 %), povraćanje 3 bolesnika (1%), i mučninu i povraćanje 1 bolesnik, opstipaciju 9 bolesnika (3 %), a druge nuspojave 3 bolesnika (1 %). Učestalost i obilježja nuspojava terapije fentaniom prikazani su na slici 16.

*Slika 16. Učestalost i obilježja nuspojava terapije fentanilom*





## 5 RASPRAVA

Zloćudne neoplazme posljednjih godina dosežu epidemijsku učestalost te se u više od 20000 stanovnika Republike Hrvatske godišnje postavi dijagnoza invazivnog raka kao uzroka novootkrivene bolesti. Karcinom pluća desetljećima je najčešći invazivni rak u muškaraca, a u žena je posljednjih godina dosegao u Republici Hrvatskoj treće mjesto po učestalosti. Veći udio muškaraca u našoj studiji odraz je veće incidencije u odnosu na žensku populaciju. Incidencija zloćudnog tumora pluća u bolesnika oba spola dosiže prvi manji vrh između 55. i 59. godine života, a iza 62. godine života incidencija značajno raste sve do 82. godine života kada dosiže maksimum (91). Medijan dobi naše populacije bolesnika oba spola bio je 63 godine, sa interkvartilnim rasponom od 55 do 70 godina života, što je u skladu sa podacima za cjelokupnu hrvatsku populaciju.

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2008. godinu, postotak histološki potvrđenih slučajeva raka pluća u Hrvatskoj za muškarce iznosi 64 % a za žene 59 % (92). U skladu s tim je i činjenica da većina bolesnika uključenih u naše ispitivanje nije imala određenu točnu dijagnozu patohistološkog tipa tumora, već su bolesnici uključeni u ispitivanje imali postavljenu dijagnozu temeljenu uglavnom na citološkoj analizi dobivenog materijala tumora. Ovakav postupak i jest najčešći u kliničkoj praksi s obzirom na teško dobivanje materijala tumorskog tkiva za patohistološku analizu. Kod tih bolesnika obično nije moguće razlučiti patohistološku podvrstu karcinoma pluća ne-malih stanica. Bolesnici kod kojih je određen tip karcinoma pluća ne-malih stanica većinom su bolovali od adenokarcinoma, što je u skladu sa podacima epidemioloških analiza u svijetu prema kojima je adenokarcinom preuzeo vodeće mjesto po učestalosti ispred karcinoma pločastih stanica (53).

Karcinom pluća bio je u nešto većeg broja bolesnika obuhvaćenih našim istraživanjem smješten na desnoj strani prsnog koša u odnosu na lijevu, što je pokazano i u radovima mnogih drugih autora (93, 94, 95, 96, 97), a većina je bolesnika, prema očekivanju, imala uznapredovali stadij bolesti.

Istraživanje Foley i suradnika još 1979. godine pokazalo je da 45 % bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća liječenih u ustanovi Memorial Sloan-Kettering Cancer Center trpi bol i usprkos primijenjenom palijativnom liječenju. Ova spoznaja bila je od povijesnog značaja za uočavanje veličine problema boli u bolesnika s malignim bolestima usprkos metodološkim ograničenjima, činjenici da je postojanje boli temeljeno samo na podatku o primjeni analgetika u terapiji ili signaliziranju boli pri fizikalnom pregledu, bez pokušaja točnijeg određivanja njenih karakteristika (98).

Temeljni problem neprepoznavanja prisutstva boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i danas leži u činjenici da bolesnici najčešće nisu niti upitani trpe li bol, a u slučaju pozitivnog odgovora nije im ponuđena jednostavna i razumljiva metoda određivanja intenziteta boli.

Svi naši bolesnici označavali su postojanje boli barem minimalnog intenziteta, te niti jedan bolesnik nije označio da uopće ne osjeća nikakvu bol kod uključenja u istraživanje. Intenzitet boli određen je pomoću validirane vizualne analogne skale sa deset obilježenih točaka intenziteta boli, koja je pogodna i za bolesnike starije od 65 godina, što je važno s obzirom da je medijan dobi naši ispitanika bio 63 godine, s interkvartilnim rasponom od 55 do 70 godina, a najstariji bolesnik je imao 88 godina života.

Podaci o prevalenciji maligne boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica u literaturi su izrazito različiti i variraju od 8 pa do 100 % (99, 100). Ove značajne razlike mogu se interpretirati ponajviše u ovisnosti o načinu prikupljanja podataka i selekcioniranja bolesnika čije se karakteristike analiziraju. Tako su dobivene razlike posljedica analiza podataka različitih populacija bolesnika, s obzirom na to da je prevalencija boli drugačija kod, primjerice, potencijalno kirurški radikalno izliječenog bolesnika prvog stadija i bez znakova aktivne bolesti ili bolesnika sa uznapredovalom metastatskom bolešću nekoliko mjeseci ili tjedana prije smrti. Razlike u dobivenoj prevalenciji boli također mogu biti posljedica različitog vremena prikupljanja podataka s obzirom na duljinu trajanja bolesti, odnosno da li su analizirani podaci u trenutku postavljanja dijagnoze ili pak u terminalnoj fazi bolesti. Veliku ulogu ima i mjesto u

zdravstvenom sustavu u kojem nalazimo ispitivanu populaciju bolesnika, pa primjerice kod bolesnika koji se javljaju u specijalizirane klinike ili klinike za liječenje boli prevalencije boli se kreće prema 100 %, dok bolesnici koje ispituje kod kuće ili kod obiteljskog liječnika imaju očekivano nižu prevalenciju boli.

Greenwald i suradnici su među prvima 1987. godine proveli istraživanje u kojem su jednokratno intervjuirali bolesnike nekoliko mjeseci nakon postavljanja dijagnoze jedne od četiri zloćudne bolesti: raka prostate, gušterače, grlića maternice i pluća (101). Istraživanje je temeljeno na podacima 536 intervjuirana bolesnika u dobi između 20 i 80 godina, tri do šest mjeseci od postavljanja dijagnoze, selekcioniranih iz Registra za rak. Uspoređujući bol kod bolesnika s četiri različita primarna sjela bolesti rak gušterače i rak pluća su bili uzrokom značajno većeg intenziteta boli. Od ukupno 260 bolesnika s rakom pluća koji su bili obuhvaćeni istraživanjem u trenutku postavljanja dijagnoze 35 % je imalo regionalno proširenu bolest, udaljene metastaze 26 %, a lokaliziranu bolest 23 % bolesnika, dok u preostalih 16 % stadij bolesti uopće nije bio određen. Od ukupnog broja bolesnika s rakom pluća 29 % je izrazilo da ne osjeća nikakvu bol. Valja pri tom imati na umu da je u navedenu studiju uključena četvrtina bolesnika s ranim, operabilnim stadijima bolesti, potencijalno kirurški izliječenima, odnosno bolesnici potencijalno bez aktivne maligne bolesti, što može odgovarati populaciji bolesnika koji razumljivo niti ne trpe kroničnu malignu bol. Iznenađujući je, međutim, podatak da je čak 41 % bolesnika s prvim, lokaliziranim stadijem raka pluća imalo bolove umjerenog ili jakog intenziteta svaki dan. Svi su bolesnici obuhvaćeni studijom bili pod kontrolom i nadzorom obiteljskog liječnika, te su imali prisutnu bol i usprkos primijenjene analgetske terapije, što navodi na zaključak da bi brojni bolesnici mogli imati koristi od njezine učinkovitije i ranije primjene. Bolesnika tako ranih stadija nije bilo u našem istraživanju, dok je onih sa stadijima IIB i IIIA bol jakog intenziteta trpilo 13 %. Većina bolesnika s rakom pluća (51%) u navedenoj studiji okarakterizirala je bol tjedan dana prije provedenog intervjua kao umjerenog ili vrlo jakog intenziteta, što je manje u odnosu na našu populaciju bolesnika od kojih je kod dolaska 73 % imalo umjerenu i jaku bol. Kako, međutim, navedenom studijom nije obuhvaćen veći dio hospitaliziranih bolesnika te bolesnika u terminalnoj fazi bolesti, čiji su simptomi očekivano najteži, to predstavlja razliku u

odnosu na naše ispitivanje, pa je i prevalencija boli u ovoj studiji očekivano manja. Iako je najviše bolesnika koji su trpili umjerenu i jaku bol imalo metastatsku bolest (56 %), autori nisu našli statistički značajne razlike između pojavnosti boli ovisno o stadiju bolesti. U Greenwaldovom je istraživanju 29 % bolesnika s udaljenim metastazama imalo svakodnevne jake bolove u trajanju od najmanje sat vremena po epizodi, što je kategorizirano kao „značajan sveukupni problem boli“, a vrlo su slični rezultati dobiveni i u našoj ispitivanoj populaciji bolesnika s udaljenim metastazama od kojih je 34 % imalo bolove jakog intenziteta. Važno je, međutim, napomenuti da su Greenwald i koautori u svom istraživanju pri statističkoj obradi podataka povezanosti jačine boli s različitim ispitivanim varijablama bolesnike s rakom pluća isključili u analizu, s obzirom da su podaci dobiveni od tih bolesnika značajno odstupali od onih s ostala tri primarna sijela tumora. Ova činjenica ukazuje na važnost odvojenog proučavanja bolesnika sa različitim primarnim tumorima jer maligna bolest nije jedan jedinstven entitet. Iako Greenwald i suradnici nisu niti težili ovom studijom obuhvatiti samo bolesnike s rakom pluća, te su izostale analize podataka tih bolesnika, oni su ukazali i na značajan problem „pristupa“ bolesnicima kao i problem ograničenosti i nekompletnosti dostupnih kliničkih podataka, a taj je problem ostao trajno prisutan sve do današnjih dana.

Istraživanje Mercadante i suradnika čiji su rezultati objavljeni 1994. godine postavilo je pitanje postojanja i obilježja boli u bolesnika s uznapredovalim rakom pluća. Iako je svega 52 bolesnika sa uznapredovalom bolesti, prosječne dobi 64 godine, uglavnom muškog spola, uključenih u program palijativne skrbi uključeno u studiju, zapažena je visoka prevalencija boli od skoro 90 %, a kod 42 bolesnika je nastavljeno i doživotno praćenje uz ordiniranje analgetske terapije prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije te analiziran odgovor na terapiju. Uočeno je da većina bolesnika neovisno o mehanizmu boli dobro reagira na adekvatnu primjenu analgetske terapije pa je ukazao na potrebu provedbe daljnjih istraživanja na većem broju bolesnika. Važnost ove studije jest i u prvom uočavanju problema neadekvatnog simptomatskog liječenja bolesnika koji trpe bol, te činjenice da se bol u većine bolesnika potencijalno može dobro liječiti, ali uz nužnost pravilne primjene analgetske terapije (76).

Vainio i Auvinen objavili su 1996. godine (102) rezultate istraživanja prevalencije simptoma kod uznapredovalih zloćudnih bolesti, uključujući i bol, u bolesnika uključenih u program palijativne skrbi. Među bolesnicima su bili i bolesnici s uznapredovalim rakom pluća od kojih je 51 % trpilo bol umjerenog i jakog intenziteta prema kvalitativnoj skali za određivanje boli, što je podudarno rezultatima istraživanja Greenwalda i suradnika, iako je populacija u navedenim studijama potpuno različita, a udio bolesnika je manji od rezultata dobivenih istraživanjem naše populacije pri uključivanju u studiju. Valja pritom imati na umu da su u ovoj studiji korištene manje precizne i pouzdane metode mjerenja intenziteta boli, pa se i rezultati ne mogu jednostavno uspoređivati. Uzimajući, međutim, u obzir naše rezultate dobivene analizom korespondencije tijekom praćenja bolesnika uz ordiniranje analgetske terapije prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, bolesnici s kasnim stadijima bolesti uz adekvatnu i dostatnu analgetsku terapiju imaju uglavnom bol umjerenog intenziteta, dok je jaki intenzitet boli povezan sa nedostatnom analgezijom kod bolesnika lošeg općeg stanja. S obzirom na činjenicu da su navedenom studijom autori obuhvatili isključivo bolesnike liječene u centrima palijativne skrbi moguće je da je adekvatnija primjena simptomatske terapije utjecala na dobiveni rezultat. Uz rezultate istraživanja autori su istakli i činjenicu da su podaci o subjektivnim simptomima bolesnika u medicinskoj dokumentaciji bolesnika liječenih u konvencionalnim bolnicama značajno zanemareni, te je iz toga razloga istraživanje provedeno sa podacima dobivenim u bolesnika obuhvaćenih sustavom palijativnom skrbi.

Prospektivna studija provedena kod bolesnika s metastatskim i lokalno uznapredovalim rakom pluća zaprimljenih na liječenje na Odjel radioterapijske onkologije opće bolnice pod vodstvom Lutza i suradnika 2001. godine (103) utvrdila je da su svi bolesnici imali prisutne simptome bolesti. Bolesnici su na dan prijema u bolnicu ispunili upitnik o kvaliteti života, a o „objektivnom“ postojanju simptoma kod bolesnika upitani su i zdravstveni radnici. Na bol se žalilo 54 - 57 % svih ispitanih bolesnika, 39 % je trpilo bol umjerenog i jakog intenziteta, dok je postotak procjene zdravstvenih radnika bio manji što je u skladu sa rezultatima svih dosadašnjih studija. Relativno velik udio bolesnika nije izrazilo postojanje boli, što se može objasniti kako metodom odabira ispitivane

populacije tako i statistički relativno malim uzorkom, jer je u studiju uključeno samo 60 bolesnika i to onih koji su imali indikaciju za radioterapijsko liječenje.

Važnost istraživanja problema boli u bolesnika s karcinomom pluća uočili su Potter i Higginson, te su 2004. godine analizirali podatke svih do tada dostupnih studija (16). Prevalencija boli u bolesnika s rakom pluća prema rezultatima analiziranih studija kretala se od 6 do 100 %, u bolesnika liječenih ambulantno od 8 do 85 %, a u trenutku postavljanja dijagnoze od 30 do 71 %. Srednja dob ispitivanih bolesnika u 11 studija je bila 63 godine, a prema podacima iz 24 studije muškaraca je bilo prosječno 79 %, raspona od 48 do 100 %. Sve studije su bile vrlo različito dizajnirane te su podaci vrlo teško usporedivi. Studije su uključivale bolesnike liječene u centrima za palijativnu skrb, u općim bolnicama, onkološkim klinikama kao i ambulantno liječene bolesnike. Podaci o boli su prikupljeni različitim metodama koje je međusobno teško uspoređivati, a retrospektivna istraživanja nisu bila moguća zbog nedostataka podataka o boli u medicinskoj dokumentaciji, te su stoga podaci o prevalenciji i intenzitetu boli dobiveni retrospektivnim analizama izrazito podcijenjeni. Velike su razlike uočene i s obzirom na izvor podataka o intenzitetu boli, te je u studijama kod kojih je zdravstveno osoblje procjenjivalo bol kod bolesnika ona značajno manje zastupljena u odnosu na procjene samih bolesnika. Autori su ukazali na izraziti nedostatak postojanja kvalitetnih i relevantnih kontroliranih studija te naglasili potrebu daljnjih istraživanja u kojima je neophodno da liječnici koji liječe bolesnike s rakom pluća prije svega obrate pažnju na mogućnost postojanja boli i o tome pitaju bolesnike svih stadija bolesti te potom provode simptomatsko analgetsko liječenje prema smjernicama uz redovno praćenje bolesnika. U našem su ispitivanju bolesnici sami procjenjivali postojanje i određivali intenzitet prisutne boli, što je prema svim analizama iz dostupne literature jedina ispravna i pouzdana metoda. Retrospektivno istraživanje provedeno tri godine kasnije analizom dostupne medicinske dokumentacije 271 bolesnika tijekom zadnjih 8 tjedana života koje su proveli Skaug i suradnici pokazalo je da je 85 % bolesnika trpilo bol što je dokumentirano potrebom uzimanja „perifernih“ opioda ili infuzija morfija (104).

Rezultati dobiveni našim istraživanjem potvrdili su našu pretpostavljenu hipotezu da veliki broj bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica trpi bol. Ovakav rezultat sukladan je sa rezultatima drugih studija objavljenim u literaturi.

Intenzitet boli koju su bolesnici osjećali kod dolaska, određivan prema numeriranoj vizualnoj analognoj skali, bio je statistički značajno različit kod bolesnika s različitim stadijima bolesti. Bolesnici s ranijim stadijima bolesti većinom su, prema podacima našeg istraživanja, kod dolaska osjećali bol slabog intenziteta. Zanimljivo je, međutim, primijetili da je ipak trećina tih bolesnika osjećala umjerenu, a 13 % i bol jakog intenziteta. Iako je takovih bolesnika u našem istraživanju bilo svega 47, tj. 16 % od ukupnog broja bolesnika, ovi podaci su od velikog značaja s obzirom na činjenicu da u dostupnoj literaturi ne postoje podaci o ovoj skupini bolesnika te slična analiza nije do sada objavljena. Naime, većina studija uključuje bolesnike u uznapredovaloj i terminalnoj fazi bolesti, bez preciznog razdvajanja skupina bolesnika prema TNM klasifikaciji. One studije koje su uključivale bolesnike različitih stadija bolesti, također uglavnom nisu definirali točne stadije bolesti prema TNM klasifikaciji, pa su u ranim stadijima zajedno i bolesnici najranijih operabilnih stadija kao i heterogena skupina bolesnika s lokalno proširenom bolesti (od I do III A stadija). U našem ispitivanju nije bilo bolesnika s najranijim stadijima bolesti s obzirom na postavljene uključne kriterije. Bolesnici uključeni u našu studiju javljali su se te su liječeni i praćeni u Klinici za pulmologiju, dok su bolesnike sa ranim, operabilnim stadijima bolesti, prije uvođenja adjuvantne kemoterapije u kliničku praksu, pratili njihovi operateri, te se takovi bolesnici nisu niti javljali onkologu sve do nastanka progresije i uznapredovale bolesti. Stoga našu analizu pojavnosti i intenziteta boli kod bolesnika različitih stadija bolesti temeljimo na podacima skupine bolesnika s uznapredovalom bolesti, čije podatke možemo, ovisno dakako i o drugim parametrima, eventualno uspoređivati s podacima u dostupnoj literaturi, te skupine bolesnika s ranijim ali ne ranim stadijima bolesti. Takova skupina bolesnika sve je više zastupljena u kliničkoj praksi, a podataka o obilježjima tih bolesnika s obzirom na bol u drugim istraživanjima nedostaje.

Polovica bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica u našem ispitivanju trpila je kod dolaska bol umjerenog intenziteta, dok je nešto veći udio bolesnika trpio jaku bol (28 %) u odnosu na blagu (22 %). U Greenwaldovom je istraživanju 1987. godine 29 % bolesnika s udaljenim metastazama imalo svakodnevne jake bolove u trajanju od najmanje sat vremena po epizodi, što je slično našim rezultatima gdje je 34 % bolesnika sa IV stadijem bolesti imao jaku bol kod dolaska. Većina bolesnika s uznapredovalim rakom pluća uključenih u program palijativne skrbi prema podacima Vainia i Auvinena je trpila bol umjerenog i jakog intenziteta (51 %), dok je od 60 bolesnika s indikacijom za radioterapijsko liječenje u studiji Lutza i suradnika svega 39 % trpilo bol umjerenog i jakog intenziteta.

Ispitanici s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica i dobrog općeg stanja koji su sudjelovali u tri randomizirane kliničke studije ispitivanja učinkovitosti različitih kemoterapijskih protokola liječenja, ispunjavali su, između ostalog, upitnike o kvaliteti života. Di Maio i suradnici su objedinili te rezultate i analizirali parametre vezane uz bol te utvrdili da je 31 % bolesnika sa IIIB i IV stadijem bolesti trpilo bol umjerenog i jakog intenziteta (100). Ova prevalencija boli odnosi se na vrijeme nakon postavljanja dijagnoze bolesti, te se odnosi isključivo na bolesnike dobrog općeg stanja i bez drugog značajnijeg komorbiditeta prije započinjanja onkološkog liječenja, s obzirom da su to bili kriteriji pri uključivanju u navedene studije.

Razlike između intenziteta boli koju su u našem istraživanju osjećali bolesnici različitih stadija proširenosti bolesti (od IIB do IV) kod dolaska su statistički signifikantne ( $p < 0,001$ ), a ista razina statističke značajnosti zadržana je i usporedbom intenziteta boli u odnosu na agregirane ranije i kasne stadije bolesti. Di Maio i suradnici su ekstrapolacijom podataka iz drugih kliničkih studija i učinjenom analizom dobili statistički značajnu razliku intenziteta boli između bolesnika sa IV i IIIB stadijem bolesti (35 vs 22 %) (100). Iako se u literaturi često navodi da intenzitet boli ovisi o stadiju i raste s napredovanjem zloćudne bolesti, podaci se uglavnom odnose na analize intenziteta boli kod bolesnika sa solidnim zloćudnim tumorima različitih primarnih sijela, te nema mnogo podataka o odnosu intenziteta boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica ovisno o



stadiju proširenosti bolesti. Stoga je jedan od ciljeva našega rada bio i utvrditi korelaciju intenziteta boli u ovisnosti o stadiju bolesti. Naši rezultati dokazuju postavljenu hipotezu da veliki broj bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica trpi bol i da intenzitet boli kod tih bolesnika ovisi o stupnju uznapredovalosti bolesti.

Intenzitet boli koju su bolesnici osjećali kod dolaska, određivan prema numeriranoj vizualnoj analognoj skali, bio je statistički značajno različit kod bolesnika različitog općeg stanja procjenjivanog prema ECOG od 0 do 2 ( $p < 0,001$ ). Tako su bolesnici dobrog općeg stanja procijenjenog prema ECOG 0 i 1 osjećali najčešće umjerenu i blagu bol, dok je jaku bol imalo svega 11 % bolesnika. Za razliku od njih bolesnici čije je opće stanje bilo narušeno su u velikom broju osjećali bol jakog intenziteta (46 %), a potom umjerenog, da bi svega 13 % takovih bolesnika imalo blagu bol. Ista je razina statističke značajnosti zadržana je i usporedbom intenziteta boli uz agregirana opća stanja (ECOG 0+1 i ECOG 2+3). Dobiveni rezultati ostvaruju postavljeni cilj našega rada ustanoviti korelaciju obilježja boli sa općim stanjem bolesnika.

U radu Portenoya i suradnika analizirani su prevalencija i obilježja boli ambulantno liječenih bolesnika s rakom pluća i debelog crijeva. Iako su u ovoj studiji svi bolesnici bili dobrog općeg stanja, nije moguća usporedba s našim rezultatima s obzirom na to da je u navedenoj studiji za procjenu intenziteta boli korištena skala sa 8 kategorija intenziteta boli uz deklariranu nepouzdanost podataka koje su bolesnici davali, bez analiza podataka ovisno o stadijima proširenosti bolesti. Prema ovom istraživanju koje se obavljalo telefonskim putem, a tek povremeno osobnim kontaktom pojedinih bolesnika u ambulanti, bolesnici s rakom pluća su uglavnom osjećali srednje intenzivnu bol, s rasponom od slabe do jake (77). Bolesnici su procjenjivali i učinkovitost naknadno primijenjene analgetske terapije, s obzirom da više od 60 % svih bolesnika nije prethodno dobivalo nikakvu analgetsku terapiju, no kako je analiza dobivenih podataka obuhvaćala bolesnike s oba sijela primarnih tumora to je nismo dalje razmatrali.

Objavljeni podaci Di Maia i suradnika u ranije navedenom radu (100) odnose se na bolesnike vrlo dobrog općeg stanja, no 14 -24 % bolesnika imalo je opće stanje

procijenjeno kao ECOG 2. Usporedbom učestalosti javljanja umjerene i jake boli u tih bolesnika u odnosu na one bolesnike s ECOG 0 i 1 autori su pokazali signifikantnu razliku (45 vs 28 %). Naši su bolesnici dobrog općeg stanja procijenjenog prema ECOG sa 0 i 1 javljali umjerenu i jaku bol u 63 %, dok je čak 83 % onih s procijenjenim ECOG statusom 2 osjećalo bol umjerenog i jakog intenziteta. I ova je dobivena razlika statistički značajna, iako je udio bolesnika koji trpi umjerenu i jaku bol u obje skupine naših bolesnika zamjetno veći. Disproporcija udjela bolesnika različitih intenziteta boli može se tumačiti odabirom različite populacije bolesnika u ove dvije studije. Bolesnici su u prethodnom radu uključivani u vrijeme neposredno nakon postavljanja dijagnoze bolesti i s obzirom na potrebu ispunjavanja uključivanih kriterija u studiju ispitivanja kemoterapijskih protokola bili bez drugog komorbiditeta. Naši su bolesnici uključivani u ispitivanje u različitim fazama liječenja svoje maligne bolesti uz prisutan uobičajeni komorbiditet koji realni pacijenti u populaciji imaju. Stoga smo mišljenja da naši podaci prikazuju realniju sliku ovoga problema, dodatno uzevši u obzir i činjenicu da smo mi proveli vlastitu kontroliranu prospektivnu studiju za razliku od ekstrapolacije podataka iz tri različite studije navedenih autora.

Bol kao posljedica metastatskog širenja karcinoma u kosti je jedinstven entitet, primjer mješovite boli kombinirane neuropatske i inflamatorne patogeneze, prisutna u više od 80 % bolesnika (105, 14). Klinički, bol kod koštanih metastaza nosi i dalje brojne nepoznanice, te do sada nije razjašnjeno zašto postoje područja jasno zahvaćena koštanim metastazama s evidentnom destrukcijom kosti i tumorskim rastom koja ne uzrokuju bol, dok istodobno postoje izrazito bolna područja bez vidljivih značajnijih prisutnih promjena na kosti (29). Prosječno vrijeme potrebne progresije bolesti od postavljanja inicijalne dijagnoze do metastatskog rasapa zloćudnih stanica karcinoma pluća u kosti iznosi oko 5,3 mjeseca. Produljenjem preživljenja bolesnika uz poboljšanje terapijskih mogućnosti, problem dijagnosticiranja i liječenja svih simptoma i događaja vezanih uz postojanje koštanih metastaza postaje sve značajniji.

Iako je udio bolesnika sa koštanim metastazama u našem uzorku bolesnika manji nego u prosječnoj populaciji bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica (16 vs 36 %) u

našem smo istraživanju postavili pitanje razlikuje li se bol koji osjećaju naši bolesnici sa metastazama u kostima prema intenzitetu u odnosu na bol u bolesnika bez prisutnih metastaza u kostima. Dobivena je distribucija intenziteta boli kod bolesnika s koštanim metastazama pri uključivanju u studiju koja pokazuje uz isti medijan (VAS 5) značajnu razliku u interkvartilnim rasponima u odnosu na bolesnike bez metastaza u kostima (5-8 vs 4-6). Naši su bolesnici s koštanim metastazama dvostruko češće trpili jaku bol kod dolaska, dok je učestalost blage boli u tih bolesnika bila trostruko manja u odnosu na bolesnike bez prisutnih koštanih metastaza, i te su razlike statistički značajne ( $p \leq 0,001$ ). Ovakav rezultat sukladan je spoznaji da karcinom pluća ne-malih stanica tipično uzrokuje fokalne osteolitičke promjene uz pojačanu resorpciju i smanjeno stvaranje kosti zahvaćene metastazom. Osteolitička oštećenja su glavnim uzrokom boli u kostima, uz moguću pojavu ostalih simptoma i događaja kao što je smanjenje pokretljivosti, osteoklastima potaknuta oštećenja perifernih živaca te povećanje vjerojatnosti prijeloma patološki promijenjene kosti (u oko 17 %).

Iako je posljednjih godina provedeno nekoliko randomiziranih, kontroliranih studija s ciljem procjene učinkovitosti bifosfonata u bolesnika s koštanim metastazama karcinoma pluća ne-malih stanica te pritom analizirano postojanje simptoma i događaja vezanih uz koštane metastaze, nije dobiveno podataka o prevalenciji simptoma boli u tih bolesnika (106, 13). Prema objavljenim podacima DiMaia i suradnika (100) bolesnici sa koštanim metastazama trpe značajno češće bol umjerenog i jakog intenziteta u odnosu na one koji ih nemaju (53 vs 25 %), od toga bol jakog intenziteta četiri puta češće u odnosu na bolesnike bez metastaza, dok su razlike kod ostalih intenziteta boli manje izražene. Ove rezultate nije moguće direktno uspoređivati s našim rezultatima s obzirom na to da se u našem istraživanju učestalost pojavnosti umjerenog intenziteta boli nije razlikovala između bolesnika sa i bez koštanih metastaza kod dolaska, a distribucija boli u ranije navedenom istraživanju nije analizirana pa je nije moguće interpretirati.

Niz autora je primijetilo da liječnici i drugo zdravstveno osoblje uglavnom podcjenjuju prisutstvo i intenzitet boli, osobito kod bolesnika dobrog općeg stanja, te posljedično ne primjenjuju adekvatnu analgetsku terapiju (107). Do današnjih dana ne postoji dovoljan

broj randomiziranih kontroliranih studija te niti meta analiza istih koje bi istraživale problem liječenja boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica s obzirom na činjenicu da su do unazad nekoliko godina bolesnici s karcinomom pluća umirali unutar godine dana od postavljanja dijagnoze. Ipak, u kliničkoj praksi postoje smjernice za liječenje kronične maligne boli koje se primjenjuju i u liječenju bolesnika s karcinomom pluća. Brojne studije su dokazale da je primjenom analgetske terapije prema smjericama Svjetske zdravstvene organizacije moguće postići olakšanje simptoma boli u 85 - 95 % bolesnika sa zloćudnim bolestima (27, 108, 109, 110, 111, 112, 113).

Jedan od ciljeva našega rada bio je utvrditi udio bolesnika koji je liječen analgetskom terapijom i vrstu primijenjene terapije. Iako su svi bolesnici uključeni u naše ispitivanje prethodno imali ordiniranu analgetsku terapiju, što govori u prilog zaključku da su i bolesnici i liječnici bili svjesni postojanja problema maligne boli, podaci o vrsti prethodno ordinirane terapije su nezadovoljavajući, iako, nažalost, sukladni rezultatima drugih provedenih istraživanja. Naime, svega je 14 bolesnika (11 muškaraca i 3 žene) kod uključivanja u studiju uz ordiniranu analgetsku terapiju imalo bol čiji intenzitet je prema numeriranoj analognoj vizualnoj skali bio  $\leq 3$ , što iznosi 4,65 % ukupnog broja bolesnika, dok niti jedan bolesnik nije bio potpuno oslobođen boli (VAS 0). Svi su ostali bolesnici kod dolaska imali nezadovoljavajuće kupiranu bol. Jedan od rezultata našeg istraživanja pokazuje da je čak 61 % bolesnika liječeno isključivo analgetskom terapijom po potrebi. Takova liječnička preporuka ukazuje na nepoznavanje i nepridržavanje osnovnog principa liječenja karcinomske boli to jest primjene terapije u pravilno propisanim vremenskim intervalima. U kliničkoj praksi preporuka da se lijek uzima „po potrebi“, uz dobro poznati i često prisutan strah i otpor bolesnika prema uzimanju lijekova protiv bolova, a osobito opioida, ima za posljedicu izbjegavanje uzimanja terapije. Stoga bolesnici, zbog straha od ovisnosti ili potencijalne „kasnije neučinkovitosti“ lijekova protiv bolova, često uopće ne uzimaju nikakvu terapiju ili je uzimaju rijetko i u minimalnim dozama. Vrlo često bolesnici izbjegavaju uzimati lijekove protiv bolova da ne bi prikrili eventualne novonastale promjene koje ukazuju na progresiju bolesti (114). U uvjetima provođenja naše studije nije bilo moguće dobiti realne i pouzdane podatke o uzimanju lijekova ordiniranih „po potrebi“ za daljnju analizu.

Samo kratkodjelujući opiodi smiju se prepisivati u režimu „po potrebi“ i to nakon postignute stabilne doze opioda za dostatnu analgeziju kronične boli, a u svrhu liječenja probijajuće incidentalne boli (19). U tom slučaju prepisuju se doze kratkodjelujućeg opioda koje iznose 5 - 15 % dnevne doze opiodne terapije, no o potrebnoj učinkovitoj dozi ne postoje kontrolirane randomizirane studije.

Preostalih 39 % bolesnika imalo je kod uključivanja u našu studiju propisanu terapiju slabim ili jakim opiodom u redovnim vremenskim intervalima ali neprimjereno malim dozama, uz koju nije bio dosegnut adekvatan analgetski učinak. Nedostatno doziranje terapije opiodom ukazuje na nedovoljnu edukaciju zdravstvenog osoblja glede smjernica o liječenju maligne boli te straha od „navikavanja“ ili razvoja potencijalnih neželjenih nuspojava terapije.

Osobit je problem, na koji ukazuju podaci iz našeg istraživanja, činjenica da je čak 91 % bolesnika u ranije ordiniranoj terapiji imalo preporučenu kombinaciju dva lijeka iz iste skupine bilo kombinaciju dva opioda, ili, jednako učestalo, kombinaciju dva lijeka iz skupine nesteroidnih antireumatika. Prema opće poznatim smjericama o liječenju boli nije dozvoljeno propisivati dva lijeka iz iste farmakološke skupine i iste farmakokinetike, jer time nije moguće postići sinergistički učinak ordiniranih lijekova već samo povećati vjerojatnost nastanka i intenziteta razvoja neželjenih nuspojava. Istodobno uzimanje dva opiodna preparata može djelovati negativno ili pozitivno ovisno o tipu dimera opiodnih receptora kao i o kombinaciji opioda. Kako ne postoje randomizirane kontrolirane studije koje bi ispitivale učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije opioda u usporedbi sa primjerice učinkom rotacije opioda, postoji mogućnost pogreške i mogućih interakcija kombinacije dva različita opiodna analgetika uz moguće toksične učinke kombinacije. Osim toga, postoji mogućnost razvoja povećane tolerancije ili ovisnosti, a bez dokaza veće analgetske učinkovitosti. Provedene studije na životinjama pokazale su da samo pojedine kombinacije opioda u specifičnim koncentracijama ili dozama djeluju sinergistički, a i to specifično za određenu vrstu. Stoga bolesnike ne bi smjeli izlagati mogućim rizicima davanja kombinacije opioda osim u eksperimentalne svrhe i u sklopu kontroliranih kliničkih ispitivanja (115).

Rezultati dobiveni našim istraživanjem potvrdili su postavljenu hipotezu da je velik broj bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica i kroničnom malignom boli bez terapije ili neadekvatno liječen.

Nakon uključivanja u studiju započeli smo bolesnike liječiti opioidnim analgetikom prema preporučenim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije. Ordiniran je transdermalni pripravak fentanila koji ima dokazano jednak analgetski učinak kao morfin, no bolesnici ga mnogo bolje prihvaćaju, uz očekivanu manju učestalost javljanja neželjenih nuspojava kao što su konstipacija, pospanost tijekom dana te ometanje svakodnevnih aktivnosti. Bolesnici su praćeni tijekom tri mjeseca odnosno do njihove smrti, te smo analizirali dobivene podatke o intenzitetu boli uz redovnu terapiju i pratili neželjene nuspojave liječenja. Svi naši ispitanici su imali značajnu korist od liječenja transdermalnim fentanilom, a razlike intenziteta boli tijekom mjesečnih vremenskih perioda praćenja su statistički signifikantne za cijelu skupinu bolesnika. Tako je cijela skupina bolesnika uz ordiniranu redovnu terapiju opioidom imala dobro kontroliranu bol s medijanom intenziteta prema VAS 3 nakon mjesec dana terapije, zatim 2 nakon dva mjeseca te 1 nakon 3 mjeseca terapije. Minimalne vrijednosti intenziteta boli su uz primijenjenu terapiju bile manje te je dio bolesnika bio potpuno oslobođen boli (VAS 0), dok je maksimalni intenzitet boli uz terapiju smanjen (VAS 8) u odnosu na onaj kod dolaska (VAS 10). Broj bolesnika koji nisu reagirali na liječenje nije bio dovoljan za donošenje statistički relevantnih zaključaka (ukupno 5 bolesnika nakon 3 mjeseca). Jedan od rezultata našeg istraživanja pokazao je postojanje statistički značajnih razlika između vrijednosti parametra intenziteta boli određivanog prema VAS između svih kontrolnih perioda, odnosno između dolaska i prve kontrole, potom između prve i druge, te druge i treće kontrole. Ovaj rezultat govori u prilog zaključku da korist od pravilne primjene analgetske terapije imaju svi bolesnici tijekom cijelog perioda praćenja te da je potrebno trajno i redovno kontrolirati bolesnike s kroničnom malignom boli i nakon uvođenja redovne terapije opioidom, kako bi se održao i korigirao dobar analgetski učinak. Do sada u nama dostupnoj literaturi nismo naišli na istraživanje Ovakva tipa.

U ovom radu analizirali smo međudnose intenziteta boli, stadija proširenosti bolesti, općeg stanja bolesnika i uspješnosti postignute analgezije sa vrijednostima VAS  $\leq 3$ . Ranije studije su pokazale da dobar učinak analgetske terapije ne ovisi o mehanizmu odnosno etiologiji boli, a ulogu imaju individualne karakteristike bolesnika. Nakon mjesec dana redovne primjene opioida bolesnici s ranijim stadijima bolesti imali su uglavnom bol blagog intenziteta, te su takove karakteristike zadržali tijekom cijelog tromjesečnog perioda liječenja i praćenja. Nasuprot tome, skupina bolesnika koja je trpila bol jakog intenziteta, a tijekom liječenja nije postignuta adekvatna analgezija, zbog značajnog utjecaja jake boli na kvalitetu života i predmnijevane progresivne dinamike maligne bolesti bila je lošeg općeg stanja. Tijekom praćenja dio tih bolesnika je preminuo, te zbog malog broja pojedinih slučajeva nije bilo moguće relevantnom metodom evaluirati podatke.

Multivarijatna analiza korespondencije za cijeli uzorak bolesnika provedena uključivanjem četiriju ranije navedenih izvedenih varijabli pokazala je tijekom cijelog tromjesečnog praćenja dosljednu raspodjelu. Uz pravilnu primjenu analgetske terapije nakon mjesec dana se izdvaja, a kasnije sve jasnije uočava skupina bolesnika koji su kod dolaska imali bol umjerenog intenziteta (što je gotovo polovica sveukupnog broja bolesnika) i koji su dobro reagirali na primijenjenu terapiju. Opće stanje ovih bolesnika bilo je kroz vremenski period od tri mjeseca izuzetno dobro usprkos uznapredovalo fazi maligne bolesti. Rezultati ove analize ukazuju na postojanje izrazite ovisnosti varijabli općeg stanja bolesnika i intenziteta boli, te pokazuju da upravo oni bolesnici koji se prezentiraju sa prisutnom kroničnom malignom boli umjerenog intenziteta mogu, usprkos proširenosti maligne bolesti imati značajnu korist od adekvatne primjene analgetske terapije, zadržati dobro opće stanje i dobru kvalitetu života. Stoga upravo ova skupina bolesnika koja se izdvaja tijekom liječenja u odnosu na stanje kod dolaska, i kojih je među bolesnicima s karcinomom pluća ne-malih stanica izuzetno mnogo, prema rezultatima naše analize ima najveću korist od primjene adekvatne analgetske terapije. Iz navedeno se uočava da je učinak postignute dostatne analgezije značajna varijabla koja jasno definira poduzorke u učinjenoj multivarijantnoj analizi korespondencije. U nama

dostupnoj literaturi do sada objavljenih istraživanja nismo našli slične provedene analize te je, prema našim saznanjima, ovo prvo istraživanje te vrste.

S obzirom na podatke iz do sada provedenih i objavljenih istraživanja prema kojima jedino bolesnici s koštanim metastazama imaju lošiji odgovor na terapiju (76) te ne postoje razlike učinkovitosti analgetske terapije ovisno o sijelu i mehanizmu nastanka boli, proveli smo zasebnu analizu učinkovitosti provedenog liječenja za skupinu bolesnika sa prisutnim koštanim metastazama (116). Bolesnika s koštanim metastazama uključenih u ispitivanje je bilo 46, od toga je 34 bolesnika liječeno i palijativnom iradijacijskom terapijom, a 9 je bolesnika u terapiji primalo i bifosfonate.

Prema dobivenim rezultatima našeg istraživanja bolesnici s uznapredovalim stadijima bolesti i umjerenim intenzitetom boli kod dolaska imali su izrazitu korist od primijenjene analgetske terapije, te je u sveukupnoj populaciji ispitivanih bolesnika postignut vrlo dobar analgetski učinak ordinirane terapije. Nakon prvog mjeseca liječenja kod bolesnika s umjerenim intenzitetom boli i dobrim općim stanjem analgezija je bila dostatna, dok oni s jakom boli kod dolaska i lošim općim stanjem nakon mjesec dana terapije nisu postigli dostatnu analgeziju. Vrlo je zanimljiv rezultat dobiven nakon dva i tri mjeseca liječenja odnosno na 2. i 3. kontroli. Naime, dobiveni rezultati su pokazali da naši bolesnici s udaljenim metastazama u kostima i umjerenom boli kod dolaska nakon dva mjeseca liječenja i uz provedenu palijativnu iradijaciju nisu postigli dostatnu analgeziju. Za razliku od njih, skupina bolesnika s prisutnim koštanim metastazama koja je kod dolaska trpila bol jakog intenziteta je tijekom liječenja postigla dobar analgetski učinak. Ova razlika u postignutoj učinkovitosti analgetske terapije može se dijelom objasniti mogućim oslanjanjem bolesnika na očekivani antidolorozni učinak provedene palijativne iradijacije (rezultati analize korespondencije nakon provedena dva mjeseca liječenja) te mogućim odlaganjem korekcije odnosno povećanja potrebne doze opioidne terapije usprkos perzistiranju umjerenog intenziteta boli. Ovakva situacija sugerira postojanje dobro poznatog problema da bolesnici izbjegavaju povećavanje doze opioida zbog straha od uzimanja lijekova uopće, straha da ne treba „prerano“ uzeti veću dozu lijeka pa kasnije „ako bude trebalo“ neće biti moguće postići dobar analgetski učinak. Bolesnici koji su uz



prisutne koštane metastaze imali blagi intenzitet boli već kod dolaska ne povezuju se uz dostatnu razinu pouzdanosti niti sa jednim analiziranim parametrom.

Dobivenim rezultatima nije uočena značajna informativnost varijable primjene ili izostanka radioterapije u bolesnika s koštanim metastazama nakon prvog i trećeg mjeseca te razlika između tih dviju skupina bolesnika u ovom ispitivanju nije dostatno diskriminativna. Ovakav rezultat našeg istraživanja donekle je u skladu sa od ranije poznatom činjenicom da iradijacijska terapija, iako se dugi niz godina primjenjuje u palijativnom liječenju koštanih metastaza kod malignih bolesti i niz je godina smatrana zlatnim standardom u terapiji smanjenja boli zbog koštanih metastaza, u velikog broja bolesnika ne postiže adekvatnu analgeziju. Podaci ranijih istraživanja su pokazali da primjenom vanjske, bilo jednokratne bilo multifrakcionirane, palijativne radioterapije ona u svega 24 % bolesnika za oko mjesec dana postiže potpun analgetski učinak, 41 % bolesnika dosegne smanjenje intenziteta boli tek za oko 50 % (117), a 80 – 90 % bolesnika osjeća djelomično smanjenja simptoma (107, 118, 119). Ne postoje prospektivne randomizirane studije koje bi direktno uspoređivale učinkovitost iradijacijske terapije u odnosu na farmakološku terapiju u liječenju boli kod koštanih metastatskih promjena, osobito ne kod tumora različitih primarnih sijela i patohistoloških oblika. Rezultati analiza provedenim na animalnim modelima ukazali su na različitosti neurobioloških promjena koje uzrokuju bol uslijed metastaza u kostima kao i na činjenicu da različiti tipovi tumora utječu na mehanizme nastanka boli zbog zahvaćenosti kosti zloćudnim tumorom (120). Iako postoje naznake o različitoj radiosenzitivnosti koštanih metastaza kod različitih histoloških tipova karcinoma pluća ne-malih stanica, kao što je već ranije dokazano za primjerice karcinom pluća malih stanica, kojeg danas s pravom izdvajamo kao zasebnu bolest, pouzdanih i točnih podataka o očekivanoj učinkovitosti iradijacije u liječenju boli, kao niti konzistentnih protokola dokazane učinkovitosti kod bolesnika s koštanim metastazama karcinomom pluća ne-malih stanica još uvijek nema (121, 122). Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja bi utvrdila učinkovitost antidolorozne palijativne iradijacije kod bolesnika s koštanim metastazama karcinoma pluća ne-malih stanica, što može biti od izuzetne važnosti za principe liječenja tih bolesnika u budućnosti.

Rezultati naše studije pokazuju da se nakon provedena dva mjeseca analgetske terapije prema smjernicama i dalje izdvajaju bolesnici s koštanim metastazama koji trpe bol što im pogoršava opće stanje i ruši kvalitetu života. Iako su ovi bolesnici liječeni i palijativnom antidoloroznom radioterapijom, vjerojatna daljnja progresija bolesti zahtijeva intenzivniji pristup simptomatskom liječenju. U bolesnika koji su kod dolaska imali bol blagog ili umjerenog intenziteta moguće je postići vrlo dobru kontrolu boli što tim bolesnicima omogućava zadržavanje dobrog općeg stanja i dobre kvalitete života. Također je vidljivo da je i bez provedene iradijacijske terapije moguće, čak i kod bolesnika s jakom boli kod dolaska, postići dobar analgetski učinak uz primjenu analgetika prema smjernicama. Važno je uočiti da je kod bolesnika kod kojih je provedena palijativna antidolorozna iradijacija koštanih metastaza potrebno trajno evaluirati i prisutnost i intenzitet boli, s obzirom da definiran poduzorak jasno pokazuje da je kod tih bolesnika analgetski učinak iste često nedostatan, te je često potrebno korigirati dozu analgetika.

U našem je ispitivanju svega petina bolesnika s dokazanim koštanim metastazama liječena bifosfonatima usprkos dokazanoj učinkovitosti ove skupine lijekova. Bifosfonati su kod bolesnika s koštanim metastazama učinkoviti zbog smanjenja učestalosti i odlaganja vremena nastanka svih komplikacija vezanih uz metastaze u kostima, te također i zbog njihovog antiproliferativnog djelovanja (123). Nažalost, pouzdanih podataka o učinkovitosti bifosfonata u liječenju boli kod koštanih metastaza karcinoma pluća ne-malih stanica nema, jer se i u najnovijim studijama koje analiziraju učinkovitost novih generacija bifosfonata, poglavito zoledronata, u liječenju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica prate uglavnom drugi događaji vezani uz koštane metastaze, dok se učinak na bol spominje uzgred sa kontradiktornim rezultatima (115, 124, 125, 126). S obzirom na mali broj bolesnika liječenih starim generacijama bifosfonata niti ova studija nije u mogućnosti doprinijeti spoznajama o učinkovitosti lijekova te skupine na bol kod bolesnika sa koštanim metastazama karcinoma pluća ne-malih stanica te je potrebno provoditi daljnja istraživanja u tom smjeru.

U našem radu željeli smo utvrditi koje su doze bile potrebne za postizanje učinkovite analgezije te procijeniti brzinu odnosno koje je vrijeme bilo potrebno do postizanja zadovoljavajućeg učinka terapije fentanilom. Analizirane su ordinirane doze fentanila primijenjene kod bolesnika dobrog i lošijeg općeg stanja te ranijih i kasnih stadija bolesti, te uspoređivane dobivene razlike. Razlike između svih ordiniranih doza tijekom tromjesečnog praćenja su statistički značajne.

Bolesnici vrlo dobrog općeg stanja su, neovisno o stadiju bolesti, najčešće liječeni dozom od 50  $\mu\text{g/h}$  dosegnutom već na drugoj kontroli, te nije bilo potrebno daljnje povećavanje doze opioida. Maksimalne doze fentanila su se, međutim, razlikovale između bolesnika različitih stadija bolesti, pa su oni s uznapredovalim stadijem dobivali maksimalnu dozu do 200  $\mu\text{g/h}$ , dok bolesnicima s ranijim stadijima nije bila potrebna doza viša od 100  $\mu\text{g/h}$ .

Bolesnici s lošijim opći statusom liječeni su nešto višim prosječnim dozama koje su ovisile o stadiju bolesti. Bolesnici s ranijim stadijima bolesti dosegli su prosječnu dozu 62,5  $\mu\text{g/h}$  nakon 3 mjeseca terapije, dok je bolesnicima s uznapredovalim stadijima bilo ordinirano najčešće 75  $\mu\text{g/h}$  do kraja praćenja. Maksimalne doze koje su bolesnici dobivali bile su jednake onima kod bolesnika dobrog općeg stanja, više u onih s uznapredovalom bolesti (200  $\mu\text{g/h}$ ) u odnosu na one s ranijim stadijima bolesti (150  $\mu\text{g/h}$ ).

Uočivši da se ordinirane doze fentanila potrebne za dostatnu analgeziju kod bolesnika različitih stadija bolesti razlikuju, dodatno smo analizirali visinu potrebne doze uspoređujući bolesnike s ranijim i kasnim stadijima bolesti. Dobivena je statistički značajna razlika na drugoj kontroli bolesnika, odnosno nakon dva mjeseca provedene terapije. Kako su upravo bolesnici ranijih stadija imali potrebu za značajnim povećavanjem doze opioida samo tijekom prva dva mjeseca liječenja, za razliku od bolesnika kasnih stadija koji su tijekom cijelog perioda praćenja imali potrebu za značajnim podizanjem doze opioida za dostatnu analgeziju, to nas je uputilo na zaključak da je potrebna brzina za stabilizaciju doze opioida kao i duljina trajanja održavanja dostatne analgezije uz stabilnu dozu opioida ovisna o stadiju bolesti. U našem radu su

bolesnici sa IIB i III A stadijima bolesti postigli dostatan analgetski učinak opioidne terapije do druge kontrole. Visina doze opioda potrebne bolesnicima različitih stadija bolesti statistički se signifikantno razlikuje na trećoj kontroli, kada su bolesnici s više uznapredovalom bolesti primali značajno više doze opioidnog analgetika. To potvrđuju i analize udjela bolesnika koji postižu dostatnu analgeziju uz terapiju ovisno o stadiju proširenosti bolesti. Naši rezultati su pokazali da se na drugoj kontroli udio bolesnika sa dostatnom analgetskom terapijom statistički značajno razlikuje ovisno o stadiju bolesti, te da bolesnici s ranijim stadijima imaju dobro kupiranu bol u značajno većem postotku u odnosu na bolesnike s proširenom bolesti. Do sada nismo naišli na slično provedeno istraživanje, te je, prema našim saznanjima, ovo prvo istraživanje koje je dokazalo ovisnost visine doze opioda potrebne za dostatnu analgeziju o stadiju bolesti, te ovisnost brzine postizanja dostatne analgezije o stadiju uznapredovalosti karcinoma pluća ne-malih stanica.

Iako je važnost problema neadekvatnog simptomatskog liječenja bolesnika koji trpe bol, usprkos činjenici da se bol u većine bolesnika uz nužnost pravilne primjene analgetske terapije potencijalno može dobro liječiti uočena već prije mnogo godina, nisu učinjeni značajni pomaci u tom području. Osobito nedostaju istraživanja o učestalosti, obilježjima i mogućnostima liječenja kronične boli kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica, poglavito zbog ranijeg izuzetno kratkog ukupnog preživljenja tih bolesnika. Naprecima u dijagnostici i liječenju ukupno preživljenje bolesnika se produžava što potencira i značaj problema aktivnog palijativnog simptomatskog liječenja. S obzirom na sve češću pojavnost karcinoma pluća ne-malih stanica, sve veći broj bolesnika ima potrebu za adekvatnom analgetskom terapijom. U ovome radu smo po prvi puta analizirali skupinu bolesnika sa IIB i IIIA stadijem karcinoma pluća ne-malih stanica, te rezultate uspoređivali s onima bolesnika uznapredovalih stadija bolesti. Dokazali smo da intenzitet boli ovisi o stadiju bolesti, te da postoji statistički značajna povezanost intenziteta boli i općeg stanja bolesnika. Također smo po prvi puta dokazali ovisnost visine doze potrebne opioidne terapije o stadiju bolesti, te ovisnost brzine postizanja dostatne analgezije o stadiju proširenosti bolesti. Uočili smo i potrebu provođenja daljnjih istraživanja u više područja, poglavito učinkovitosti palijativne iradijacijske terapije i

terapije novim generacijama bifosfonata u liječenju boli zbog koštanih metastaza kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica. Ovaj je rad potvrdio i hipotezu da je velika većina bolesnika neadekvatno liječena analgetskom terapijom, što ukazuje na potrebu značajnog pomaka u edukaciji kako bolesnika tako i zdravstvenog osoblja u ovome području.

## 6 ZAKLJUČCI

1. Veliki broj bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica trpi bol, od toga više od 70 % bol umjerenog i jakog intenziteta.
2. Razlika u intenzitetu boli između bolesnika različitih stadija proširenosti karcinoma pluća ne-malih stanica je statistički signifikantna i raste s napredovanjem bolesti.
3. Postoji statistički signifikantna razlika između intenziteta boli ovisno o općem stanju bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica. Bolesnici koji trpe bol većeg intenziteta su lošijeg općeg stanja u odnosu na bolesnike s manjim intenzitetom boli.
4. Bolesnici s koštanim metastazama karcinoma pluća ne-malih stanica imaju statistički značajno veći intenzitet boli u odnosu na bolesnike bez udaljenih metastaza u kostima.
5. Bolesnici s karcinomom pluća ne-malih stanica koji trpe kroničnu malignu bol liječeni su u značajnom postotku neadekvatnom analgetskom terapijom, te je dostatna analgezija postignuta u manje od 5 % bolesnika. Više od 90 % bolesnika liječeno je opioidom „po potrebi“, a više od 60 % bolesnika svu analgetsku terapiju prima samo „po potrebi“.
6. Uz primijenjenu adekvatnu analgetsku terapiju svi bolesnici s karcinomom pluća ne-malih stanica postižu statistički značajno smanjenje intenziteta boli tijekom cijelog perioda trajanja liječenja.

7. Najveću korist od provođenja adekvatnog analgetskog liječenja imaju bolesnici s uznapredovalim stadijima bolesti dobrog općeg stanja koji kod dolaska imaju umjeren intenzitet boli i dobro reagiraju na terapiju.
8. Antidolorozni učinak iradijacijske terapije koštanih metastaza kod bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica je dvojben. Uz provedenu palijativnu iradijaciju neophodna je primjena adekvatne analgetske terapije opioidom prema preporučenim smjernicama.
9. Brzina postizanja učinkovite analgezije i potrebna stabilna doza opioida ovise o stadiju bolesti. Stadij bolesti također utječe na mogućnost održavanja dostatne analgezije uz stabilnu dozu opioida, a razlika između potrebnih doza opioida kod bolesnika različitih stadija bolesti statistički je signifikantna nakon 2 mjeseca provedenog liječenja.
10. Udio bolesnika s postignutom dostatnom analgezijom povećava se duljinom trajanja terapije u svih liječenih bolesnika. Uočene razlike između bolesnika različitih stadija proširenosti bolesti pri tome nisu statistički značajne.

## 7 SAŽETAK

Karcinom pluća je najčešći invazivni rak u muškaraca, a u žena je na trećem mjestu po učestalosti u Republici Hrvatskoj. Ukupna srednja prevalencija boli u bolesnika s karcinomom pluća prema podacima iz literature iznosi 6 - 100 %. Iako niz godina postoje smjernice o liječenju boli primjena analgetske terapije u većine bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica u praksi nije adekvatno provedena, te je prevalencija neliječenih bolesnika s malignom boli prema podacima iz objavljenih studija od 8 do 82 %.

Provedeno je prospektivno ispitivanje na uzorku od 301 bolesnika sa karcinomom pluća ne-malih stanica liječenih u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ u Zagrebu. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, patohistološkoj dijagnozi i stadiju bolesti, te općem stanju bolesnika. Stadij bolesti je određivan prema revidiranoj TNM klasifikaciji karcinoma pluća iz 1997. godine, a opće stanje bolesnika procjenjivano prema smjernicama ECOG grupe utvrđenim 1982. godine. Intenzitet boli je određivan pomoću validirane vizualne analogne skale (VAS) s deset obilježenih točaka intenziteta boli kod dolaska, te nakon jedan, dva i tri mjeseca terapije ordinirane prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije o liječenju kronične maligne boli.

Bolesnici su bili najčešće muškog spola (74 %), medijana dobi 63 godine, u uznapreovalom stadiju bolesti (84 %) i dobrog općeg stanja (58 %). Kod dolaska je prevalencija boli bila 100 %, a većina bolesnika je osjećala bol umjerenog i jakog intenziteta (47 i 26 %). Udio bolesnika s jačim intenzitetom boli bio je značajno veći u bolesnika s uznapreovalim stadijem karcinoma pluća ne-malih stanica u odnosu na one s ranijim stadijima (78 vs 47 % bolesnika), te u bolesnika s lošijim općim stanjem u odnosu na one s dobrim (87 vs 63 % bolesnika). Bolesnici s koštanim metastazama imali su značajno veći intenzitet boli u odnosu na bolesnike bez metastaza u kostima. Manje od 5 % bolesnika je kod dolaska imalo dostatnu analgetsku terapiju, a više od 90 % bolesnika je liječeno izvan preporučenih terapijskih smjernica.



Nakon inicijalnog testiranja svim je ispitanicima uvedena terapija opioidnim analgetikom fentanilom u skladu sa smjericama Svjetske zdravstvene organizacije, te je kvantificirana promjena intenziteta boli u ovisnosti o liječenju, kao i vrijeme potrebno do zadovoljavajućeg postizanja kontrole boli.

Svi bolesnici su imali korist od liječenja, sa statistički značajnim smanjenjem intenziteta boli na svakoj kontroli tijekom tromjesečnog praćenja. Najznačajniju korist od liječenja imali su bolesnici dobrog općeg stanja s uznapredovalim stadijem bolesti i umjerenom boli kod dolaska. Bolesnici sa koštanim metastazama koji nisu liječeni radioterapijom postigli su dostatnu analgeziju i u slučaju jake boli kod uključivanja u studiju. Za razliku od njih, oni bolesnici s umjerenom boli kod dolaska i provedenom iradijacijskom terapijom nisu postigli dobru analgeziju.

Prosječne doze fentanila potrebne za dostatnu analgeziju značajno su povećavane tijekom razdoblja praćenja (1, 2 i 3 mjeseca) te su kod bolesnika dobrog općeg stanja iznosile 25 - 50  $\mu\text{g/h}$ , a kod bolesnika lošijeg općeg stanja 25 do 75  $\mu\text{g/h}$ . Visina doze značajno je ovisila o stadiju uznapredovalosti bolesti, a statistički značajna razlika između ordiniranih doza kod bolesnika ranijih i kasnijih stadija bolesti uočena je nakon dva mjeseca liječenja. Bolesnici s ranijim stadijima bolesti brže postižu dostatnu analgeziju uz stabilnu dozu opioidnog analgetika. Bolesnici su imali očekivane nuspojave liječenja u malom postotku, bez neželjenih učinaka koji bi zahtijevali prekid terapije.

Udio bolesnika s dostatnom postignutom analgezijom ( $\text{VAS} \leq 3$ ) povećava se u svih skupina ispitanika s duljinom trajanja liječenja opioidnim analgetikom.

Potrebna su daljnja istraživanja maligne boli u bolesnika s karcinomom pluća ne-malih stanica, osobito pitanja terapijskog učinka palijativne iradijacije i primjene bifosfonata kod prisutstva koštanih metastaza. Nužno je provoditi edukaciju bolesnika i zdravstvenog osoblja o potrebi i mogućnostima uspješnog liječenja kronične maligne boli.

## 8 SUMMARY

### **Frequency, characteristics and managing of chronic malignant pain in non-small-cell lung cancer patients**

Sanja Pleština

2011.

Pain continues to be a prevalent and undertreated symptom experienced by most patients with non-small-cell lung cancer. A total of 301 patients have been enrolled in prospective study, median age 63 years, most by males (74%), with metastatic disease (57%), good performance status (ECOG 0/1 in 58%). Prevalence of some degree of pain was 100%; moderate and severe more than 70%. Pain intensity was related to stage of disease and patient performance status - higher in patients with advanced disease (28 vs 13 %), worse performance status (46 vs 11 %) and in patients with bone metastases (45 vs 23 %). More than 95% of the patients had inadequate analgesic treatment before study. In the study transdermal fentanyl was used as opioid in analgesic protocol. All patients benefit from the opioid therapy during the three month period. Patients with more advanced disease and worse performance status required more time to achieve stable pain control and higher opioid doses than patients with less advanced disease and good performance status. Patients with moderate pain intensity before study, good PS and advanced disease benefit the most.

## 9 LITERATURA

1. Pezerović DŽ, Gamulin S. Receptori za bol i uzroci boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija, 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 431 - 6.
2. Dubin AE and Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120 (11): 3760 - 72.
3. Portenoy RK and Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695 - 1700.
4. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010; 120 (11): 3742 - 4.
5. Patt RB. Classification of cancer pain and cancer pain syndromes. In: Patt RB, editor. *Cancer pain.* Philadelphia: J. B. Lippincott company; 1993, p. 3 - 22.
6. Ossipov MH, Dussor GO and Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010; 120 (11): 3779 - 87.
7. Schweitzer A. Pain and pain management. In: Nowak TJ and Handford A.G. editors. *Essentials of pathophysiology.* Wm. C. Brown Communications, Inc.; 1994, p. 610-29.
8. Mitrović Z, Nemet D. Opći simptomi u onkoloških bolesnika. U: Šamija M, Nemet D i sur. *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika.* Medicinska naklada Zagreb; 2010, str 12-3.
9. Kim JEE, Dodd MJ, Aouizerat BE, Jahan T and Miaskowski C. A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37 (4): 715 – 36.

10. Foley KM and Abernathy A. Management of cancer pain. In: De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 8th ed.; 2008, p. 2757- 89.
11. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1437 - 49.
12. Van den Beuken - van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain* 2007; 132: 312 – 20.
13. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100 (12): 2613 – 21.
14. Mercadante S. Malignant bone pain: physiopathology, assessment and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18.
15. Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radioation-induced plexopathies. *Semin Neurol* 2004; 24: 385-93.
16. Potter J and Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung cancer* 2004; 43: 247-57.
17. Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, editors. *Oxford textbook of paliative medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004, p. 299-316.

18. Tavoli A, Montazeri A, Roshan R, et al. Depression and quality of life in cancer patients with and without pain: the role of pain beliefs. *BMC Cancer*, 2008; 21(8):177.
19. Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000; 7(2): 132-41.
20. Cohen-Mansfield J and Lipson S. Pain in cognitively impaired nursing home residents: how well are physicians diagnosing it? *J Am Geriat Soc* 2002; 50: 1039- 44.
21. Pezerović Dž. Metode mjerenja osjeta boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. 6. izd. Medicinska naklada Zagreb; 2005, str. 441- 2.
22. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild. Moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61(2): 277- 84.
23. <http://www.who.int/cancer/palliative/en/>
24. Burgess G and Williams D. The discovery and development of analgesics: new mechanisms, new modalities. *J Clin Invest* 2010; 120 (11): 3753-9.
25. WHO. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd edition, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
26. Ripamonti C and Bandieri E. Pain therapy. *Critical Rev in Oncology Hematology* 2009; 70: 145-159.
27. Hanks GW, de Conno F, Cherny N. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*. 2001; 84 (5): 587-93.
28. Forman AD. Peripheral neuropathy and cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6(1): 20-5.

29. Urch CE and Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1091-6.
30. Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain* 2009; 10 (6): 594 – 600.
31. Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, et al. Implementing Guidelines for Cancer Pain Management: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *JCO* 1999; 17 (1): 361.
32. Mularski RA, Puntillo K, Varkey B et al. Pain management within the palliative and end-of-life care experience in the ICU. *Chest* 2009; 135: 1360-9.
33. Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M and Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008; 2 (1): 65-71.
34. Deandrea S, Montanari M, Moja L and Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008; 19(12): 1985-91.
35. Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušin M, Šamija M. Bol u onkoloških bolesnika. U: Šamija M, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Medicinska naklada Zagreb; 2010, str 31-48.
36. Alberg AJ, Yung RC and Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed, Elsevier Saunders; 2005, p. 1328-9.
37. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.

38. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S4-S66.
39. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
40. Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku, u: MZSS i HZJZ. Hrvatski zdravstveni pokazatelji. Zagreb; 2008, str. 21- 22.
41. Tyczynsky JE, Bray FI, Parkin DM. Lung cancer in Europe 2000: epidemiology, prevention and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4: 45-55.
42. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Najčešća sijela raka u Hrvatskoj 2008. godine prema spolu. *Bilten* br. 33. Zagreb; 2010, str. 10.
43. Katalinic D and Plestina S. Cancer epidemic in Europe and Croatia: current and future perspectives. *J Public Health* 2010;18: 575-582.
44. Doll R and Hill AB: Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950; 2: 739-48.
45. Levin ML, Goldstein H and Gerhardt PR: Cancer and tobacco smoking: A preliminary report. *J Am Med Assoc* 1950; 143: 336-8.
46. Wynder EL, Graham EA: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143: 329-36.
47. Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health: Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General, DHEW Publication No. 1103. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1964, p. 64.

48. Office of Health and Environmental Assessment and Office of air and Radiation: Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders, Publication No. EPA/ 600/ 6-90/ 006F. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 1992, p. 6-90.
49. Mannino DM. Tobacco Smoke, Malignancies, and History. *Chest* 2010; 138 (3): 468–9.
50. Ray G, Henson DE, Schwartz AM. Cigarette smoking as a cause of cancers other than lung cancer: an exploratory study using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Chest* 2010; 138 (3): 491- 9.
51. Doll R and Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: Dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 303 – 13.
52. Mackay J, Eriksen M and Shafey O. The tobacco atlas. American Cancer Society, 2nd ed. 2006. Table A p. 98-9.
53. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-90.
54. Hackshaw A: Passive smoking: Paper does not diminish conclusion of previous reports. *BMJ* 2003; 327: 501-2.
55. Brown KG: Lung cancer and environmental tobacco smoke: Exposure-response relationships with application to occupational risk. *Environ Health Perspect* 1999;107: 885 – 90.



56. Mackay J, Eriksen M et Shafey O. The tobacco atlas. American Cancer Society, 2nd ed.; 2006, p. 36-37.
57. Samet JM: Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 745-57.
58. National Research Council, Committee on health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, and Commission on Life Sciences: Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press; 1998, p.117-28.
59. Coultas DB, Samet JM: Occupational lung cancer. *Clin Chest Med* 1992;13: 341-54.
60. Samet JM, Cohen AJ: Air pollution and lung cancer. In Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL (eds): *Air Pollution and Health*. San Diego: Academic Press; 1999, p. 841 – 64.
61. Alberg AJ, Yung RC and Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th edition, Elsevier Saunders; 2005, p. 1340 -1.
62. World Health Organization: *Histological Typing of Lung Tumours*. Geneva, World Health Organization, 1981.
63. World Health Organization: The World Health Organization histological typing of lung tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-9.
64. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1999, p.51-4.

65. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al: The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18: 1059-68.
66. Buccheri G and Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24: 898-904.
67. Purposes and Principles of Cancer Staging. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition; 2010, p. 3-4.
68. Rules for classification. Lung. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition; 2010, p. 310-14.
69. Lababede O, Meziane MA and Rice TW. TNM staging of lung cancer: a quick chart. *Chest* 1999; 115: 233-5.
70. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-17.
71. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
72. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002068
73. Mercadante S, Vitrano V. Pain in patients with lung cancer: Pathophysiology and treatment. *Lung cancer* 2010; 68: 10-15.
74. Turnbull F. The nature of pain that may accompany cancer of the lung. *Pain* 1979; 7: 371-5.

75. Brundage MD, Mackillop WJ: Locally advanced non-small cell lung cancer: Do we know the question: A survey of randomized trials from 1996-1993. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:183-92.
76. Mercadante S, Armata M, Salvaggio L. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to palliative care services. *Pain* 1994; 59: 141-5.
77. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, et al. Pain in ambulatory patients with lung and colon cancer. Prevalence, characteristics and effect. *Cancer* 1992; 70 (1): 1616-24.
78. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107 – 14.
79. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27(3):165-76.
80. Vrbanec D. Promjene na koštanom sustavu i liječenje bifosfonatima U: Šamija M, Nemet D. i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Medicinska naklada Zagreb; 2010, str. 156- 63.
81. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 suppl):1588-94.
82. Tsuya A, Kurata T, Tamura K and Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007; 57: 229-32.
83. Mercadante S. Neoplasm-induced pain. In: Gilman S, editor. *Neurobiology of disease*. San Diego: Elsevier; 2007, p. 1007-20.

84. Berger MS, Cooley ME and Abraham JL. A pain syndrome associated with large adrenal metastases in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (2): 161-6.
85. Wildgard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiol Thorac Surg* 2009; 36: 170-80.
86. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Kuechler T and Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 135: 322-9.
87. Stromgren AS, Sjogren P, Goldschmidt D, et al. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 199 – 206.
88. Tishelman C, Petersson LM, Degner LF and Sprangers MAG. Symptom prevalence, intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation to time to death. *JCO* 2007; 25 (34): 5381 – 9.
89. Catanati C and Gambassi G. Pain assessment in the elderly. *Surgical oncology* 2010; 19: 140-148.
90. Urban D, Cherny N and Catane R. The management of cancer pain in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 176-183.
91. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Incidencija najčešćih sijela raka 2008 godine u Hrvatskoj prema dobi i spolu. Bilten br. 33. Zagreb; 2010, str. 9.

92. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj 2008. Pokazatelji kvalitete podataka: Incidencija raka u Hrvatskoj 2008 godine. Bilten br. 33. Zagreb; 2010, str. 13-4.
93. Garland LH. Bronchial Carcinoma. Lobar distribution of lesions in 250 cases. *Calif Med* 1961; 94 (1): 7-8.
94. Ochsner A. Carcinoma of the lung. *J Am Geriat Soc* 1960; 8: 159.
95. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JO and McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *AJR* 1994; 163: 301-6.
96. Jamnik S, Uehara C and Da Silva VV. Location of lung carcinoma in relation to the smoking habit and gender. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (6): 510- 4.
97. Strand TE, Rostad H, Moller B and Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax* 2006; 61: 710-5.
98. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol. 2. New York: Raven Press; 1979, p. 59 – 75.
99. Sebastian P, Varghese C, Sankaranarayanan R t al. Evaluation of simptomatology in planning palliative care. *Pall Med* 1993; 7: 27-34.
100. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90 (12): 2288-96.

101. Greenwald HP, Bonica JJ and Bergner M. The Prevalence of Pain in Four Cancers. *Cancer* 1987; 60: 2563-9.
102. Vainio A and Auvinen A. Prevalence of Symptoms Among Patients With Advanced Cancer: An International Collaborative Study. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12(1): 3-10.
103. Lutz S, Norrell R, Bertucio C, et al. Symptom Frequency and Severity in Patients with Metastatic or Locally Recurrent Lung Cancer: A Prospective Study Using the Lung Cancer Symptom Scale in a Community Hospital. *J Palliat Med* 2001; 4 (2): 157-65.
104. Skaug K, Eide GE and Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer. A community study. *Chest* 2007; 131: 389-94.
105. Kosteva J and Langer C. Skeletal metastases of non-small-cell lung cancer: advancements in diagnosis and treatment. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT and Minna JD, editors. *Lung cancer: principles and practice*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Vol 4 (2); 2004, p. 1-10.
106. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors. a phase III, double-blind, randomized trial – the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150 – 7.
107. Silvestri GA, Sherman C, Williams T et al. Caring for the dying patient with lung cancer. *Chest* 2002; 122: 1028-36.
108. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De CF, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.

109. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 411-22.
110. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
111. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849-58.
112. NCI. National Cancer Institute. NCI Workshop on Cancer Pain. September 14-15, 1990. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1990.
113. Griffin JP, Nelson JE, Koch KA, et al. End-of-life care in patients with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 312S-31S.
114. Sun VCY, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34 (4): 359 – 69.
115. Davis MP, Walsh D, Lagman R and LeGrand SB. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol* 2005; 6: 696 – 704.
116. Kosteva J and Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 155- 61.
117. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001793.

118. Malawar MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology* (vol 4). Philadelphia, PA: J.B.Lippincott, 1993; p. 2225.
119. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptom in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 129-83.
120. Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer pain management – bone pain. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1083-90.
121. Murai N, Koga K, Nagamachi S, et al. Radiotherapy in bone metastases, with special reference to its effect on relieving pain. *Gan No Rinsho* 1989; 35: 1149-52.
122. Kvale PA, Simoff M and Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003; 123: 284S-311S.
123. Ettinger DS. Treatment of bone metastases as a disease state in non-small-cell lung cancer. In: Pass HI and Johnson DH, editors. *New directions in the treatment of lung cancer*. Lippincott Williams & Wilkins Vol. 1 (1); 2004, p.1-7.
124. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastases. *Int J Cancer* 2009; 125 (7): 1705 – 9.
125. Langer C and Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung cancer* 2010; 67: 4-11.
126. De Marinis F, Eberhardt W, Harper P et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases. Recommendations of a European Expert Panel. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (10): 1280-8.



## 10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1967. godine u Zagrebu gdje sam završila osnovnu i dvije srednje škole. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 1991. godine. Nakon završenog pripravničkog staža položila sam 1992. godine stručni ispit pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske. Od 1993. do 1995. godine radila sam kao specijalizant nuklearne medicine u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu, a u ožujku 1995. godine započela sam specijalizaciju interne medicine u Klinici za unutrašnje bolesti KBC Zagreb te 1999. položila specijalistički ispit. Od 1993. do 1995. godine završila sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu poslijediplomski studij Ultrazvuk u kliničkoj medicini - smjer: gastroenterologija i hepatologija, te 1999. obranila magistarski rad pod naslovom "Procjena rizika krvarenja iz varikoziteta jednjaka u bolesnika s cirozom jetre obojenim dopplerom" i time stekla akademski stupanj magistra znanosti. Specijalistički ispit iz uže specijalizacije pulmologije položila sam 2004. godine, a 2009. specijalistički ispit iz uže specijalizacije internističke onkologije. Rješenjem Povjerenstva Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi u listopadu 2010. godine priznat mi je naslov primarijusa. Od 1999. godine zaposlena sam na Odjelu postintenzivne njege pulmologije Klinike za plućne bolesti "Jordanovac". Od 2007. godine aktivno sudjelujem kao suradnik – istraživač na znanstvenom projektu "Molekularni biljezi u solidnim tumorima – prediktivni i prognostički značaj".