

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanja V. Tomanović Vujadinović**

**ZNAČAJ TRANSKUTANE ELEKTRIČNE  
NERVNE STIMULACIJE U REHABILITACIJI  
PACIJENATA OBOLELIH OD KARCINOMA  
PLUĆA SA NEUROPATIJAMA NAKON  
PRIMENJENE HEMIOTERAPIJE  
CISPLATINOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Sanja V. Tomanović Vujadinović**

**THE ROLE OF TRANSCUTANEOUS  
ELECTRICAL NERVE STIMULATION IN  
THE REHABILITATION OF LUNG CANCER  
PATIENTS WITH NEUROPATHY  
FOLLOWING CISPLATIN CHEMOTHERAPY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## **MENTOR:**

### **Prof. Dr Dragana Jovanović**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
Specijalista interne medicine - pulmolog i palijativne medicine  
Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije

## **KOMENTORI:**

### **Prof. Dr Zorica Stević**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
Specijalista neuropsihijatrije - neurolog  
Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije

### **Doc. Dr Emilija Dubljanin - Raspopović**

Docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
Specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije  
Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Srbije

## **ČLANOVI KOMISIJE:**

### **1. Prof. Dr Ljiljana Marković - Denić**

Redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
Institut za epidemiologiju

### **2. Prof. Dr Milica Lazović**

Vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu  
Specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije  
Institut za rehabilitaciju, Beograd

### **3. Prof. Dr Zorica Lazić**

Redovni profesor Fakulteta Medicinskih Nauka, Univerziteta u Kragujevcu  
Specijalista interne medicine - pulmolog  
Klinika za pulmologiju, Klinički centar Kragujevc

*Veliku zahvalnost dugujem dragoj profesorki Dragani Jovanović jer je verovala da mogu.*

*Veliku zahvalnost dugujem dragoj profesorki Ljiljani Marković – Denić jer sam od nje puno naučila.*

*Veliku zahvalnost dugujem svom bratu Vuku jer je imao strpljenja da uobliči moje pisanje.*

*Veliku zahvalnost dugujem Neli I Tiki jer su pravi prijatelji.*

*Veliku zahvalnost dugujem mojoj dragoj Sneži jer je nesebično pomagala oko svakog pacijenta.*

*Veliku zahvalnost dugujem svojoj divnoj deci Neveni i Vanji jer umeli da me razumeju.*

*Veliku zahvalnost dugujem i Vuji jer mi je rekao da to treba da uradim.*

# **ZNAČAJ TRANSKUTANE ELEKTRIČNE NERVNE STIMULACIJE U REHABILITACIJI PACIJENATA OBOLELIH OD KARCINOMA PLUĆA SA NEUROPATIJAMA NAKON PRIMENJENE HEMIOTERAPIJE CISPLATINOM**

## **Rezime**

**Uvod:** Oštećenje perifernih nerava kod osoba obolelih od karcinoma pluća uobičajeno se povezuje sa paraneoplastičnim neuropatijama ili sa neurotoksičnim dejstvom hemioterapije. Paraneoplastične neuropatije predstavljaju deo paraneoplastičnih neuroloških sindroma, koji se retko sreću, kod manje od 1% svih pacijenata sa malignitetom. Kliničke i elektrofiziološke karakteristike paraneoplastičnih neuropatija su uglavnom povezane sa onkoneuronalnim antitelima. Paraneoplastične neuropatije ponekad ozbiljno komplikuju klinički tok maligne bolesti, izazivajući onesposobljenost pacijenata, što značajno narušava kvalitet života. Neuropatski bol je čest simptom perifernih neuropatija i u značajnoj meri negativno utiče na svakodnevni socijalni i porodični život pacijenata. Stav Evropskog Udruženja Neurologa (European Federation of Neurological Society (EFNS)) je da je problem adekvatnog lečenja bola i dalje aktuelan.

**Cilj rada:** Cilj našeg rada je da ispita efekte Transkutane Električne Nervne Stimulacije (TENS) na intezitet neuropatskog bola kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća, da sagleda da li smanjenje bola utiče na promene u kvalitetu života pacijenata, da utvrdi učestalost i prediktore nastanka paraneoplastičnih neuropatija i neuropatija indukovanih cisplatinskom hemioterapijom, u našoj sredini.

**Metod:** Istraživanje koje je sprovedeno po tipu panel studije obuhvatilo je 106 pacijenata obolelih od karcinomom pluća lečenih u Kliničkom centru Srbije u periodu između 2013. i 2018. god. Istraživanje je sprovedeno u tri faze. U prvoj fazi sprovedena je prospektivna kohortna studija, u drugom delu praćena je subkohorta bolesnika lečenih cisplatinskom hemioterapijom, a u trećoj fazi praćeni su ispitanici sa klinički i elektrofiziološki dijagnostikovanom neuropatijom pre i posle terapije TENS-om. Iz istraživanja su isključeni svi pacijenti koji boluju od poznatih uzroka perifernih neuropatija. Uključeni pacijenti su inicijalno i nakon 4 meseca hemioterapije podvrgnuti detaljnoj neurološkoj evaluaciji i ispitivanju provodljivosti nerava. Pacijenti su inicijalno testirani validnim upitnicima kvaliteta života za obolele od maligne bolesti (FACT-L i QLQ-C30) i retestirani nakon 4 meseca hemioterapije. U okviru istraživanja izvršena je detekcija onkoneuronalnih antitela u serumu

pacijenata. Kod pacijenata sa neuropatskim bolom je aplikovan TENS i izvršena kvalitativna i kvantitativna procena bola (DN4 i VAS skor) i analiza kvaliteta života pacijenata pre i posle terapije TENS-om.

**Rezultat rada:** Prosečna starost ispitivane populacije je 64 godine, 74 muškog, 32 ženskog pola. Većina pacijenta pripada grupi pušača (aktivni i bivši), čak 99%. Elektrofiziološki manifestnu neuropatiju je inicijalno imalo 36% pacijenata, a nakon 4 meseca hemioterapije cisplatinom, 67% pacijenata. Najzastupljeniji tip karcinoma koji je u pozitivnoj korelaciji sa neuropatijama je skvamocelularni tip (47%). Detaljno su analizirane grupe sa i bez neuropatija po pitanju demografskih i karakteristika bolesti i nije uočena statistički značajna povezanost između promenljivih. Ispitivanjem kvaliteta života FACT-L upitnikom pre i posle terapije TENS-om, utvrđeno je povećanje vrednosti na subskalama fizičkog i socijalnog blagostanja, ukupnog skora FACT-L upitnika, FACT-G ukupnog skora i indeksa ishoda studije. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog FACT-L skora pre i posle terapije TENS-om. Kvaliteta života meren QLQ-C30 upitnikom pokazao je značajno povećanje na skalama globalnog zdravstvenog statusa (13 poena), fizičkog funkcionisanja (7 poena), emocionalnog funkcionisanja (8 poena), kao i u ukupnom skor (6 poena). Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog QLQ-C30 skora pre i posle terapije TENS-om. Analiza kvaliteta i inteziteta neuropatskog bola pokazala je visoku statističku značajnost u smanjenju VAS skora od (-)1,3 i DN4 skora od (-) 1,1.

**Zaključak:** Pacijenti oboleli od karcinoma pluća pokazuju visoku učestalost perifernih neuropatija kako u ranoj fazi bolesti, tako i nakon kumulativne doze hemioterapije. Ovi rezultati podvlače značaj detaljne kliničke i neurofiziološke evaluacije ove kategorije pacijenata bez tipičnih etioloških faktora za periferne neuropatije, budući da se tokom lečenja pacijenti podrgavaju nizu tretmana sa dodatnim rizikom za razvoj/pogoršanje neuropatija. Efikasnost primene TENS-a na povećanje kvaliteta života pacijenata obolelih od karcinoma pluća nam daje pozitivne impute za razrešavanje mnogih nedoumica u lečenju bolnih stanja kod pacijenata sa malignitetom, naročito u sferi palijativne medicine.

**Ključne reči:** karcinom pluća, paraneoplastični sindromi, hemioterapija, periferna neuropatija, neuropatski bol, TENS, kvalitet života

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Fizikalna medicina i rehabilitacija

# **THE ROLE OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION IN THE REHABILITATION OF THE LUNG CANCER PATIENTS WITH NEUROPATHY FOLLOWING CISPLATIN CHEMOTHERAPY**

## **Abstract**

**Introduction.** Peripheral nerve damage in people with lung cancer is commonly associated with paraneoplastic neuropathy or with neurotoxic chemotherapy. Paraneoplastic neuropathies are a part of paraneoplastic neurological syndromes which are rarely found in less than 1% of all patients with malignancy. Clinical and electrophysiological characteristics of paraneoplastic neuropathies are mainly associated with onconeural antibodies. Sometimes they seriously complicate the clinical course of malignancy and frequently cause major disability and limitation in patients' daily activities which significantly impair/impairs quality of life. Neuropathic pain is a common symptom of peripheral neuropathy and significantly affects daily social and family life of patients. European Federation of Neurological Society (EFNS) is of the opinion that the problem of adequate pain management remains relevant.

**Objective.** The aim of our work is to determine Transcutaneous Electrical Nerv Stimulation (TENS) effects on intensity of neuropathic pain in patients with lung cancer and to see if pain reduction affects changes in their quality of life as well as to establish frequency and predictors of emergence of both paraneoplastic neuropathy and neuropathy induced by cisplatinoma in our community. Accordingly, we wanted to establish the incidence of paraneoplastic neuropathy and neuropathy induced by cisplatinoma chemotherapy in our community.

**Method.** We performed a prospective cohort study, on the basis of the panel study, with 106 lung cancer patients from 2013 to 2018, at the Clinical Center of Serbia. The research was carried out in three phases. The first phase refers to performing prospective cohort study. In the second part, the subcohort of patients treated with cisplatinoma chemotherapy was followed while in the third stage were followed the patients with clinically and electrophysiologically diagnosed neuropathy, before and after applying TENS therapy. The study excluded all patients with well-known cause of peripheral neuropathy. All patients initially and after 4 months of chemotherapy underwent detailed neurological evaluation and

the nerve study conductivity. Patients were initially tested with valid questionnaire concerning quality of life for malignant disease patients (FACT-L, QLQ-C30) and retested after 4 months of chemotherapy. In the study, we detected the onconeural antibodies in patients' serum. In patients with neuropathic pain, TENS was administered and we did performed assessment of pain - qualitative and quantitative (DN4 and VAS score) as well as and the quality of life of patients before and after TENS.

**Results.** The average age of the participants was 64, out of which 74 were male and 32 female. Majority belongs to smokers, active or former (99%). Electrophysiologically manifested neuropathy was initially diagnosed in 36 percent of patients, and after 4-month cisplatin therapy in 67% of them. The most common type of cancer that is in a positive correlation with neuropathy is a squamocellular type (47%). We analyzed patents with and without neuropathy in terms of demographic and disease characteristics in detail, and statistically significant correlation among the variables wasn't noticed. We analyzed patents with and without neuropathy in terms of demographic and disease characteristics in detail, and statistically significant correlation among the variables wasn't noticed. Examining the quality of life by using the FACT-L questionnaire before and after therapy with TENS, an increase in values was found on physical and social welfare sub-scales, on the total score of the FACT-L questionnaire, on the FACT-G total score and on the outcome index of the study. A statistically significant difference was also found among the total FACT-L score before and after TENS therapy. The quality of life measured by the QLQ-C30 questionnaire showed a significant increase on the scales of global health status (13 points), physical functioning (7 points), emotional functioning (8 points), and overall score (6 points). A statistically significant difference was also found among the total QLQ-C30 score before and after TENS therapy. The analysis of the quality and intensity of the neuropathic pain showed a high statistical significance in reducing the VAS score of (-) 1.3 and DN4 of a score of (-) 1.1.

**Conclusion.** Patients with lung cancer show high incidence of peripheral neuropathy both in the early stage of the disease and after the cumulative dose of chemotherapy. These results underline the importance of detailed clinical and neurophysiological evaluation of this category of patients without typical etiological factors for peripheral neuropathy, since during treatment, patients undergo a series of treatments with an additional risk for the development/impairment of neuropathy. The efficacy of TENS in improving the quality of life of patients with lung cancer has given us positive impetus to solve many problems with



the treatment of painful conditions in patients with malignancy, especially in the field of palliative medicine.

**Key words:** lung carcinoma, paraneoplastic syndromes, chemotherapy, peripheral neuropathy, neuropathic pain, TENS, quality of life

**Scientific area:** Medicine

**Narrow scientific field:** Physical Medicine and Rehabilitation

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija karcinoma	2
1.2. Karcinom pluća	2
1.3. Klinička slika karcinoma pluća	5
1.4. Dijagnostički postupci kod tumora pluća	7
1.5. Klasifikacija karcinoma pluća	8
1.6. IASLC TNM klasifikacija karcinoma pluća	10
1.7. Procena opšteg stanja bolesnika – „PERFORMANCE STATUS“	15
1.8. Terapija karcinoma pluća	15
1.9. Neurološki sindromi u okviru karcinoma pluća	17
1.10. Oštećenje perifernih nerava kod obolelih od karcinoma pluća	17
1.11. Neuropatija indukovana hemioterapijom	18
1.12. Paraneoplastični neurološki sindromi	23
1.13. Patogena paraneoplastičnog sindroma	25
1.14. Dijagnoza paraneoplastičnih sindroma	26
1.15. Paraneoplastične neuropatije	30
1.16. Terapijski pristup neuropatskom bolu	33
1.17. Primena agenasa fizikalne medicine i rehabilitacije u smanjenju neuropatskog bola kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća	33
1.18. Transkutana električna nervna stimulacija (TENS)	34
1.19. Indikatori kvaliteta života	39
<b>2. Ciljevi istraživanja</b>	<b>41</b>
<b>3. Metod istraživanja</b>	<b>43</b>
3.1. Ispitanici	46
Kriterijumi za uključivanje u studiju	46
Kriterijumi za isključivanje iz studije	46
3.2. Sociodemografski upitnik	47
3.3. Klinički pregled	47
3.4. Elektrofiziološko ispitivanje (ENG)	48
3.5. Antineuralna antitela	48
3.6. Kvalitet života pacijenata	49
3.7. Kvalitet života pacijenata nakon 4 meseca hemioterapije	50
3.8. Primena TENS-a za smanjenje neuropatskog bola	51
3.9. Statistička obrada podataka	52
<b>4. Rezultati istraživanja</b>	<b>53</b>
4.1. Opšte karakteristike populacije	54
4.2. Neurološko ispitivanje	56
4.3. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata na početku studije	68
4.3.1. FACT-L upitnik	68
4.3.2. QLQ-C30 upitnik	70
4.4. Pacijenti uključeni u studiju posle hemioterapije	72
4.5. Neurološko ispitivanje pacijenata posle hemioterapije	75
4.6. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata posle hemioterapije	81
4.6.1. FACT-L upitnik	81
4.6.2. QLQ-C30 upitnik	82
4.7. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata posle terapije TENS-om	84
4.7.1. FACT-L upitnik	84

4.7.2. QLQ-C30 upitnik.....	86
4.7.3. Ispitivanje VAS i DN4 posle terapije TENS-om.....	88
<b>4.8. Određivanje antineuralnih antitela u serumu pacijenata .....</b>	<b>90</b>
<b>5. Diskusija .....</b>	<b>92</b>
<b>6. Zaključci .....</b>	<b>104</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>107</b>
<b>Spisak skraćenica .....</b>	<b>118</b>
<b>Biografija autora .....</b>	<b>120</b>

# **1.Uvod**

---

## 1.1. Epidemiologija karcinoma

Maligni tumori predstavljaju grupu bolesti koju karakteriše nekontrolisani rast i umnožavanje abnormalnih ćelija. Kako velike randomizovane studije i meta analize, tako i prikazi slučajeva usmereni ka pronalaženju najboljih mera prevencije nastanka oboljenja i unapređenju lečenja, Ali, i pored toga, maligni tumori su, posle kardiovaskularnih bolesti, oboljenja sa najučestalijom stopom smrtnosti u svetu [1]. I ako je rana detekcija tumora imperativ, u velikom broju slučajeva se maligni tumor dijagnostikuje kada su već izražene metastaze [2]. Međunarodna Agencija za istraživanje kancera (*International Agency for research of Cancer – IARC*), je procenila da je u 2012. god, 14,1 miliona ljudi je obolelo od raka i 8,2 miliona ljudi je umrlo od raka (oko 22.000 smrtnih ishoda dnevno) [3]. Usled povećanja broja stanovnika i globalnog starenja stanovništva, posebno u manje razvijenim zemljama, koje čine 82% sveta, očekuje se uvećanje smrtnosti od malignih bolesti. Određen način života povećava rizik od karcinoma, kao što su pušenje, loša ishrana, fizička neaktivnosti [4,5]. Procenjeno je da su karcinom pluća i dojke najčešće dijagnostikovani maligniteti i vodeći uzroci smrti i u razvijenom i siromašnijem delu sveta [1,5].

## 1.2. Karcinom pluća

Karcinom pluća ostaje jedan od najučestalijih karcinoma u svetu, kako kod muškaraca tako i kod žena. Procenjuje se da se godišnje dijagnostikuje oko 1,6 miliona novo obolelih od karcinoma pluća u svetu. Karcinom pluća je najčešći uzrok obolevanja i umiranja od malignih tumora kod muškaraca, a posle raka dojke, kolo-rektuma i uterusa, treći je po učestalosti uzrok obolevanja, ali sa rakom dojke, vodeći uzrok umiranja od malignih tumora među ženama [1,5].

Većina slučajeva karcinoma pluća (87%) dijagnostikuje se kod osoba starijih od 60 godina. Tokom pedesetih godina prošlog veka u svetu, odnos muškarci/žene iznosio je 6:1 ali sa trendom pada broja obolelih muškaraca, a porastom obolelih žena danas je odnos obolelih muškaraca u odnosu na žene 1,3:1 (Slika 1).

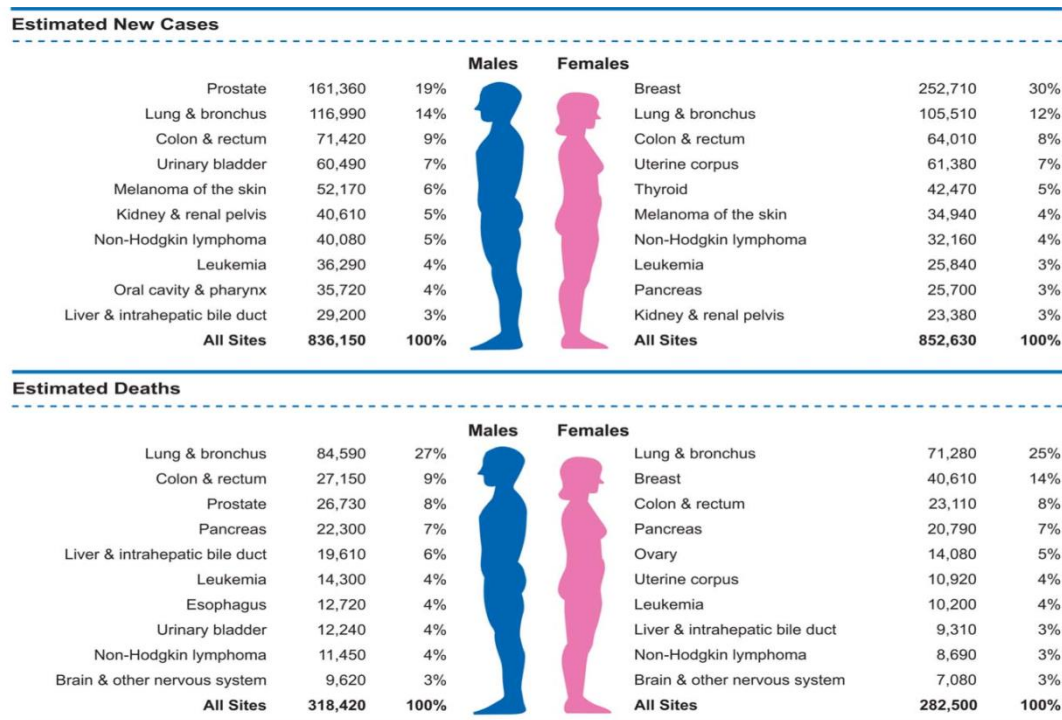
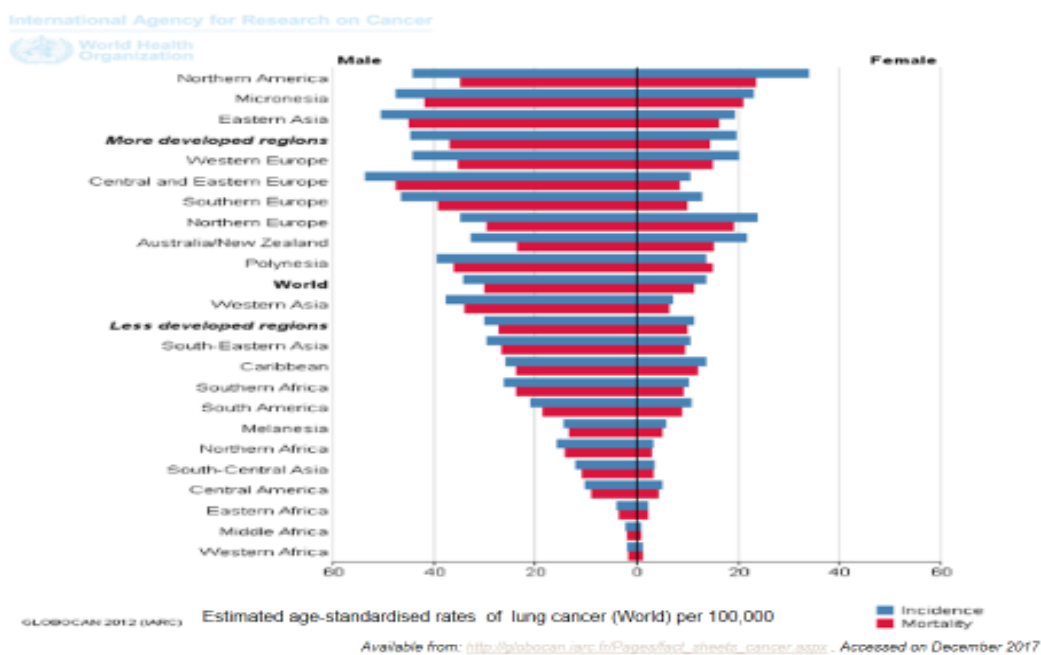


FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2017.

Slika 1. Standardizovane stope (prema svetskoj populaciji) incidene i mortaliteta od karcinoma pluća u odnosu na pol

Incidencija karcinoma pluća u velikoj meri varira u različitim regionima sveta. Najviša incidencija karcinoma pluća kod muškaraca beleži se u Evropi, naročito Centralnoj i Istočnoj Evropi i Severnoj Americi (Slika 2) [5,6,8].

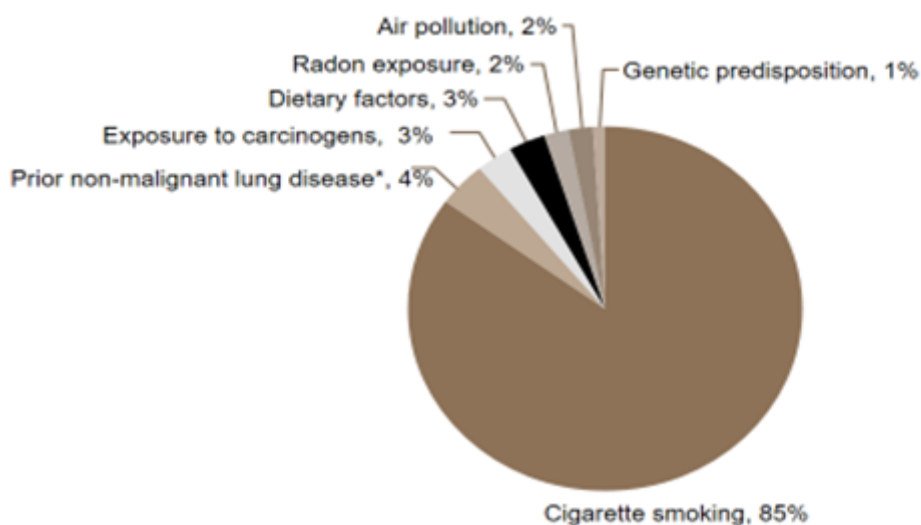


Slika 2. Standardizovane stope incidence i mortaliteta od karcinoma pluća po polu i geografskoj rasprostranjenosti  
(Ferlay J et al. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–2917)

Pušenje je glavni faktor rizika za nastanak raka pluća, pre svega jer duvanski dim sadrži mnoštvo kancerogena [9,10]. Doll i saradnici [12] objavlju da aktuelni pušači imaju oko 15 puta veću verovatnoću da obole i umru od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 80-85% obolelih [11,12]. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušanih cigareta i dužim pušačkim stažom, a dokazan je i značajan uticaj pasivnog pušenja (*environmental tobacco smoke – ETS*) na pojavu raka pluća. Poznato je da među polovima postoje razlike u osetljivosti na kancerogene efekte duvanskog dima, tako da su žene pušači u većem riziku obolevanja od karcinoma pluća, zbog sporijeg metabolisanja sastojaka duvanskog dima kao i uticaja polnih hormona-pre svega estrogena [7,11].

Postoje dokazi da početak pušenja u mlađoj dobi nosi dodatne rizike i povećava smrtnost u odnosu na početak pušenja u zreloj dobi. Prestanak pušenja, sa druge strane, donosi značajno poboljšanje zdravlja i smanjuje rizik od nastanka karcinoma bronha čak i kod osoba koje su dugogodišnji pušači.

Radon se smatra drugim najvažnijim uzrokom raka pluća. Procenjeno je da je radon odgovoran za 2-9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Nekoliko industrijskih karcinogena, kao što su arsen, policiklični ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi značajno povećavaju rizik za nastanak raka pluća [7,10,11,19]. Faktori rizika za nastanak karcinoma pluća prikazani su na slici 3.



Slika 3. Faktori rizika za karcinom pluća.  
(Doll R, et al. *Br J Cancer*. 2005;14:92(3):426-9)

Postoji sve više dokaza da rizik od nastanka karcinoma pluća, čak i kod najtežih pušača, značajno variraju u zavisnosti od genetskih faktora. Pozitivna porodična anamneza raka pluća u prvom stepenu srodstva dva puta povećava rizik za pojavu ovog malignog obolenja [11,12,13,17].

### 1.3. Klinička slika karcinoma pluća

#### **Simptomi i znaci bolesti:**

Klinički poremećaji udruženi sa karcinomom pluća su veoma različiti i simptomi bolesti su često neodređeni i nespecifični. Samo kod malog broja bolesnika, u odsustvu



bilo kakvih simptoma bolesti, na radiografiji pluća učinjenoj iz drugih razloga uočavaju se promene sugestivne na tumorske.

Simptomatologija je raznolika, a oboleli može biti i bez ikakvih simptoma duže vreme npr. ukoliko "periferni tumor" lagano raste, pa se otkriva slučajnim radiografskim pregledom. Kada postoje simptomi bolesti, obično se radio već odmakloj bolesti. Bolest se najčešće i otkriva kada je tumor već u odmakloj fazi. Kašalj, suv ili sa iskašljavanjem sekreta, otežano disanje ili gušenje, bol u grudnom košu, neobjašnjiv umor, otok vrata i lica, osećaj nedostatka vazduha, gubitak apetita i telesne težine, promuklost, perzistirajući bol u grudima, ramenu ili leđima, sve su simptomi koji mogu ukazivati na pojavu karcinoma pluća. Najučestaliji simptomi su kašalj (40-75%), dispneja (do 60%), bol u toraksu (25-40%), hemoptizije do 35%, gubitak telesne mase (40-50%), malaksalost i anoreksija oko 35%. Ukoliko karcinom nastane u većim disajnim putevima, dovodi do otežanog disanja, dispnoje - osećaja gušenja pa i do stridora. Često se javlja istovremeno promuklost, neretko iskašljavanje krvi. Osobe sa plućnim karcinomom ponekad imaju česte respiratorne infekcije poput bronhopneumonija (tzv. pneumonitis distalno od tumora) koje mogu biti i jedina manifestacija postojećeg karcinoma. Maligni pleuralni izliv se javlja u 16–20% bolesnika i zavisno od veličine može dodatno da pogorša postojeću dispneju [14,15,16].

Simptomi poput umora ili gubitka apetita često su prateći simptom raka pluća. Najmanje jedna trećina pacijenata sa plućnim karcinomom ima izraženiji gubitak telesne mase i malaksalost. Klinička slika karcinoma pluća obuhvata pet grupa simptoma:

1. **Simptome lokalnog rasta tumora:** kašalj, dispneju, hemoptizije, sviranje (zviždanje) u grudima, „stridorozno“ disanje, iskašljavanje i dr. Kako je ogroman procenat pušača među obolelima, najčešći simptomi su upravo i simptomi pušačkog bronhitisa ili postojeće HOBP, pa pacijenti svoje tegobe tumače kao deo ovih bolesti i kasno se javljaju lekaru.

2. **Simptome i znake intratoraksnog širenja tumora:** promuklost (zbog lezije n.rekurensa), bolne sindrome, pleuralni izliv, maligne promene na srcu i perikardu sa svojim manifestacijama do tamponade srca, poremećaja srčanog ritma i dr., disfagiju zbog kompresije, ređe zbog direktne tumorske invazije jednjaka.

**3. Simptome i znake metastaza** koji mogu dominirati kliničkom slikom ili pak biti inicijalna manifestacija oboljenja kao npr. neurološki simptomi kod metastaza u mozgu i dr. U vreme dijagnoze metastatsku bolest ima više od polovine bolesnika, multiple lokalizacije u oko 40% slučajeva. U približno trećine bolesnika simptomi bolesti su posledica udaljenih metastaza. Metastaze se najčešće javljaju u jetri, nadbubrezima, mozgu, kostima i dr.

**4. Paraneoplastične sindrome**, kojima karcinom pluća obiluje: od endokrinih (Kušing Sy, Hiperkalcemija, Hipoglikemija, Sindrom SIADH...), preko obilja neuroloških (Lambert-Eaton Sindrom, senzo ili/i motorne neuropatije...), muskuloskeletni poput maljičastih prstiju, hematološki (trombocitoza, hemolizna anemija, leukemoidna reakcija...), koagulopatije - migrirajući tromboflebitisi itd.

**5. Opšte simptome** (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi)

## **1.4. Dijagnostički postupci kod tumora pluća**

Cilj dijagnostičkih postupaka je potvrda dijagnoze bolesti, bliže određivanje tipa karcinoma, precizna procena raširenosti bolesti i procena opšteg stanja [14,15,16,17].

Dijagnostički postupak stoga u širem kontekstu obuhvata:

- Anamnezu i fizički pregled
- Laboratorijske analize krvi i urina
- Radiološku dijagnostiku, radiografiju kao prvi korak, zatim CT, u nekim slučajevima uvek poželjan ali ne i odgovarajuće dostupan kod nas PET-CT, MR u određenim indikacijama, takođe MR ili CT endokranijuma, ev. UZ toraksa ili drugih regija, a ukoliko postoje i simptomi koji ukazuju na moguću diseminaciju - druge specifične preglede zavisno od zahvaćenog organa.
- Neinvazivnu i invazivnu dijagnostiku, ev. hiruršku dijagnostiku
- Histološku/citološku dijagnostiku sa molekularnim/genetskim testovima
- Procenu opšteg stanja (*Performance Status*, PS)
- Multidisciplinarnu procenu slučaja u cilju odluke o terapijskom pristupu

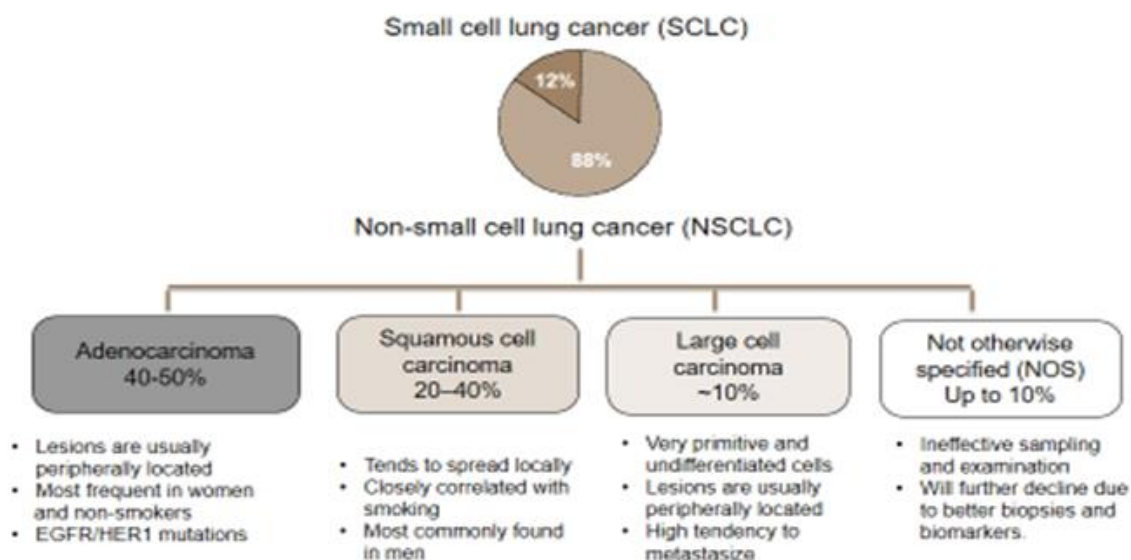
Definitivna dijagnoza se postavlja pregledom biopsije koja je najčešće dobijena pri bronhoskopiji (preko 90%), ređe perkutanom biopsijom pluća, ili periferne limfne žlezde ili pak biopsijom ili punkcijom pleure ukoliko postoji i pleuralni izliv. Citologija sputuma je jedina neinvazivna metoda koja može dati dijagnozu karcinoma pluća ali je to retko slučaj, i najčešće uz neprecizno razlikovanje histoloških subtipova. Takođe, postoji mogućnost definisanja tzv. kliničke dijagnoze karcinoma pluća bez histološke/citološke potvrde, na osnovu kliničke slike i nalaza imidžing metoda, ali je za to neophodna odluka multidisciplinarnog tima tj. Konzilijuma za pluća.

## **1.5. Klasifikacija karcinoma pluća**

Odražavajući različita biološka svojstva i kliničko ponašanje, karcinomi pluća se klinički grupišu u dva glavna histološka tipa, nesitnoćelijski tj. nemikrocelularni (NSCLC) i sitnoćelijski tj. mikrocelularni karcinom pluća (SCLC). Nemikrocelularni karcinom pluća obuhvata oko 85% obolelih i sastoji se od nekoliko podtipova, dominiraju adenokarcinomi i skvamocelularni (SCC) koji se leče zavisno pre svega od stadijuma bolesti različitim modalitetima (hirurški, hemoterapijom, radioterapijom, molekularnom terapijom, različitim interventnim procedurama), a najčešće kombinacijom nekih modaliteta [9,14,17]. Mikrocelularni karcinomi pluća obuhvataju oko 15% obolelih od karcinoma pluća, često imaju neuroendokrine karakteristike ili komponente, i kao izrazito hemo-i radiosenzitivni, pre svega leče se hemoterapijom i radioterapijom [9]. Ponekad se plućni karcinomi sastoje histološki od mešovitih, miksni tumorskih tipova sadržavajući komponente i mikro i nemikrocelularnog karcinoma. Drugi tipovi karcinoma pluća su izuzetno retki, a ponekad se mogu naći u istog pacijenta i tzv. dupli primarni karcinomi pluća različitih histoloških tipova.

U 2011. godini Međunarodna asocijacija za proučavanje raka pluća (IASLC), Američko torakalno udruženje (ATS) i Evropsko respiratorno udruženje (ERS) napravile su reviziju patološke klasifikacije karcinoma pluća. Nova klasifikacija Adenokarcinoma pluća (IASLC/ATS/ERS klasifikacija, 2011) i potom nova WHO Klasifikacija karcinoma pluća iz 2015. godine su donele velike promene, nove standardizovane dijagnostičke kriterijume, naročito zahvaljujući napretku u molekularnoj biologiji i novim saznanjima o genetici tumora pluća [19]. Dijagnostika

podtipova nesitnoćelijskog karcinoma je pojednostavljena, tačan histološki tip se može utvrditi i na osnovu citoloških uzoraka - blokova koji su inače veoma mali, a na osnovu morfologije svetlosnim mikroskopom i par jednostavnih imunohistohemijskih diskriminativnih testova. Prikaz nove klasifikacije ilustrovan je na slici 4.



Slika 4. Klasifikacija karcinoma pluća  
(Goekenjan G, et all. *Pneum.* 2010;64:(2):e1-164.)

U poslednje dve decenije dokazano je da nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) poseduje niz molekularno - patoloških karakteristika koje su presudne za karcinogenezu, kao i za odgovor na razvijenu molekularnu terapiju. Nekoliko molekularnih alteracija nađenih u NSCLC označene su kao onkogene *driver* mutacije, „pokretačke mutacije“ koje se nalaze u osnovi procesa karcinogeneze NSCLC i između ostalih obuhvataju: mutacije u nivou gena za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), gena za Kirsten-rous ptičji sarkom (KRAS), inverziju hromozoma 2p koja stvara fuzionisani EML4-ALK gen (*echinoderm microtubule-associated protein-like4 sa anaplastic lymphoma kinase*) poznatiji kao mutirani gen kinaze anaplastičnog limfoma (ALK), fuzije ROS1 gena, amplifikaciju gena kinaza mezenhimno-epitelne tranzicije (MET) i druge [13,16]. Uporedo sa njihovim otkrićima, razvijani su odgovarajući molekularni lekovi, koji su doveli do značajno boljih ishoda.

Mikrocelularni karcinom bronha (SCLC) deli iste signalne puteve sa NSCLC, ali su interakcije tih signalnih sistema daleko komplikovanije, stoga je i efekat molekularnih lekova kod SCLC veoma ograničen [16,17,18].

Poznavanjem signalnih sistema, pokretačkih mutacija, ciljnih gena i njihovih produkata moguće je odabrati najadekvatniju terapijsku opciju za određenog pojedinačnog bolesnika. Ovo je osnova personalizovane terapije karcinoma pluća. U bliskoj budućnosti definitivna dijagnoza pojedinih tipova karcinoma pluća podrazumevaće i tačan genetski profil tumora. Na ovaj način svaki bolesnik sa uznapredovalim NSCLC imaće mogućnost da primi odgovarajuću terapiju ili kombinaciju hemioterapije, molekularne terapije i radioterapije. Nakon utvrđivanja histološkog tipa karcinoma pluća, u uznapredovalom stadijumu dijagnostiku treba nastaviti primenom molekularno-bioloških tehnika uz obavezno određivanje EGFR, ALK, ROS1, poželjno i MET statusa za adenokarcinom pluća, a takođe i PD-L1 testova koji postaju deo rutinske dijagnostike sa ciljem selekcije pacijenata i za imunoterapiju [18,19].

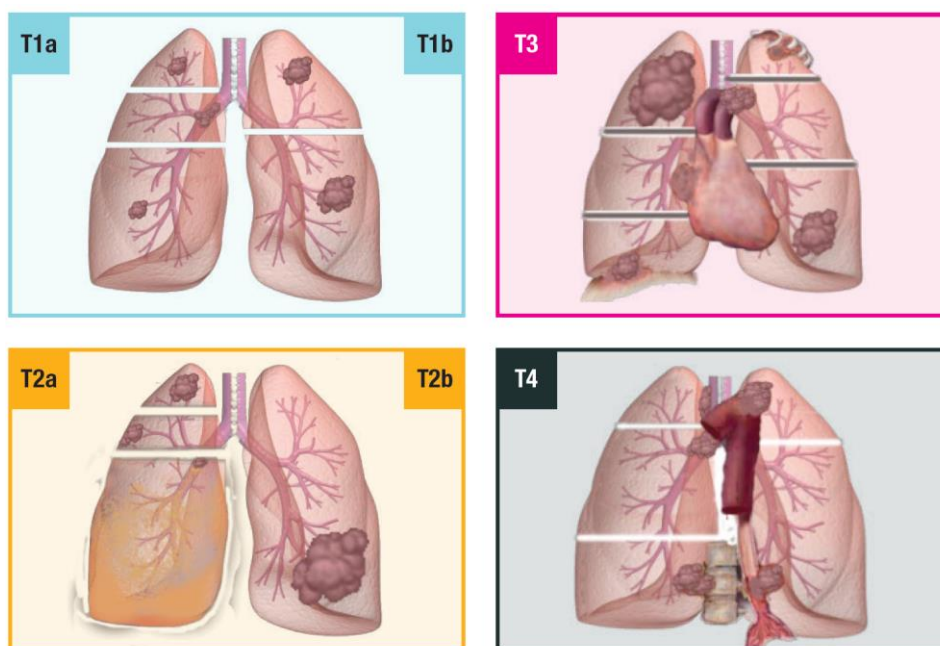
## **1.6. IASLC TNM klasifikacija karcinoma pluća**

Po utvrđenoj dijagnozi i preciznoj proceni raširenosti bolesti, bolesnici se raspoređuju u određene grupe, stadijume bolesti, korišćenjem TNM sistema zasnovanog na veličini tumora (T 1–4), zahvaćenosti limfnih žlezda (N 1–3) i prisustvu metastaza (M 0–1), čime se istovremeno određuju terapijski postupci i od koristi je za prognozu bolesti [19,20,21,22].

Tabela 1. TNM klasifikacija karcinoma pluća

T - DESKRIPTOR (T – primarni tumor)	
Tx	Primarni tumor se ne može utvrditi
T0	Nema evidentnog primarnog tumora
T1	Tumor 3 cm ili manje u svom najvećem dijametri okružen plućnim tkivom ili visceralnom pleurom, ne zahvatajući glavni bronh
T1a(mi)*	Minimalno invazivni adenokarcinom
T1a	Tumor 1 cm ili manje u svom najvećem dijametri
T1b	Tumor veći od 1 cm ali ne veći od 2 cm
T1c	Tumor veći od 2 cm ali ne veći od 3 cm
T2	Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 5 cm; ili tumor sa nekom od navedenih osobina: zahvata glavni bronh (bez zahvatanja karine traheje), invazija visceralne pleure, postoji atelektaza ili opstruktivni pneumonitis koji se prostire do predela hilusa
T2a	Tumor veći od 3 cm ali ne veći od 4 cm
T2b	Tumor veći od 4 cm ali ne veći od 5 cm
T3	Tumor veći od 5 cm ali ne veći od 7 cm zid grudnog koša, frenični nerv, parijetalni list perikarda, ili je udružen sa separatnim tumorskim nodulom(ima) u istom lobusu gde je i primarni tumor
T4	Tumor veći od 7 cm ili tumor koji direktno zahvata, urasta u nešto od navedenih struktura: dijafragmu, medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, rekurentni laringealni nerv, ezofagus, pršljensko telo, karinu; separantni tumorski nodul(i) u različitom ipsilateralnom lobusu u odnosu na primarni tumor

Priredila: Prof dr Dragana Jovanović



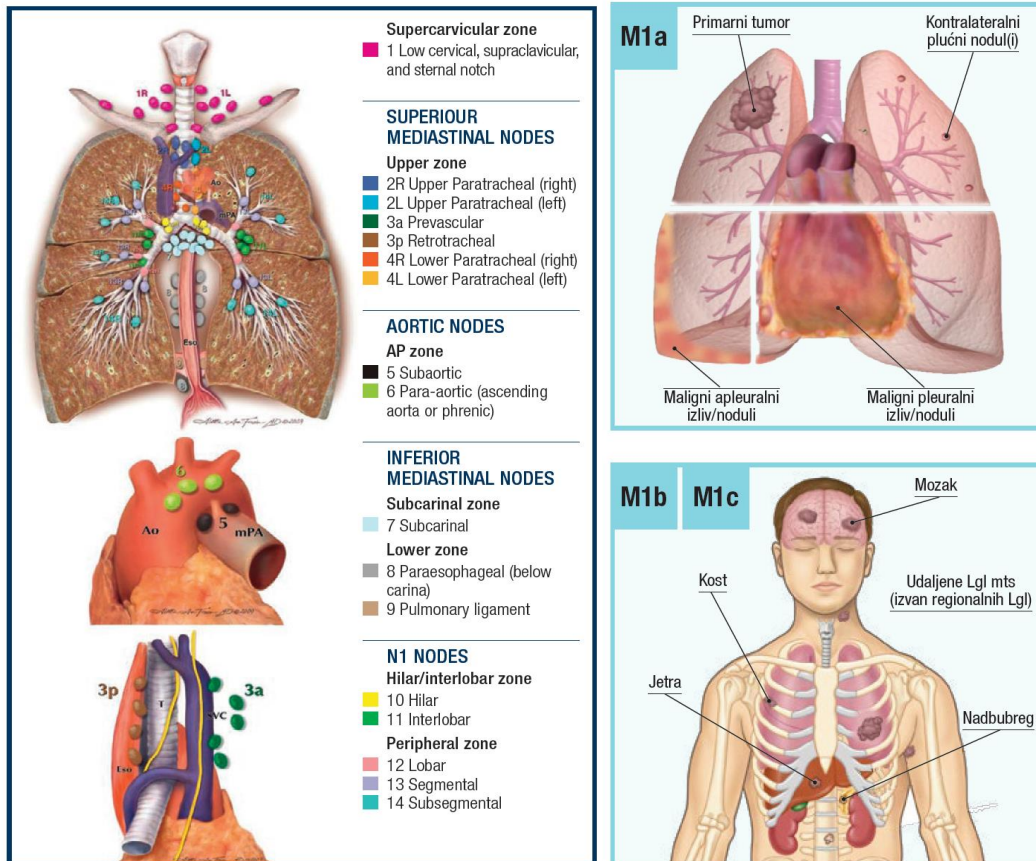
Slika 5. Šematski prikaz TNM klasifikacije

Priredila: Prof dr Dragana Jovanović

Tabela 2. Tabela prikaz deskriptora limfnih nodusa i udaljenih metastaza u karcinomu pluća u okviru TNM klasifikacije

<b>N - DESKRIPTOR</b>	
<b>Nx</b>	Limfni nodusi se ne mogu utvrditi
<b>N0</b>	Nisu zahvaćeni limfni nodusi
<b>N1</b>	Zahvaćeni ipsilateralni hilarni
<b>N2</b>	Zahvaćeni ipsilateralni medijastinalni i/ili subkarinalni
<b>N3</b>	Zahvaćeni kontralateralni medijastinalni / hilarni ili pak - supraklavikularni bilateralni - Skalenus limfni nodusi obostrano
<b>M - DESKRIPTOR (M – udaljene metastaze)</b>	
<b>M0</b>	Nema udaljene metastaze
<b>M1</b>	Ima udaljene metastaze
<b>M1a</b>	Separatni tumorski nodul(i) u kontralateralnom lobusu; tumor sa pleuralnim ili perikardnim nodulima ili malignim pleuralnim ili perikardnim izlivom
<b>M1b</b>	Solitarna ekstratoraksna metastaza u jednom organu
<b>M1c</b>	Multiple ekstratoraksne metastaze u jednom ili više organa

*Priredila: Prof dr Dragana Jovanović*



Slika 6. Šematski prikaz limfnih nodusa i udaljenih metastaza u karcinomu pluća u okviru TNM klasifikacije  
 Priredila: Prof dr Dragana Jovanović



Tabela 3. Stadijum maligne bolesti prema TNM klasifikaciji

STADIJUM	T	N	M
Okultni	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi) / T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a - T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a - T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0 / N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3 / T4	N2	M0
IIIC	T3 / T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a / M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

*Privedila: Prof dr Dragana Jovanović*

## 1.7. Procena opšteg stanja bolesnika – „PERFORMANCE STATUS“

Ocena opšteg stanja je jako važna pri donošenju odluke o lečenju, pri potrebi za podešavanjem doze leka ili odluci o palijaciji i simptomatskom lečenju.

Najčešći skor sistem za ocenu opšteg stanja bolesnika obolelog od maligne bolesti je ECOG/WHO/Zubrod skor [23]. (Tabela 4.)

Tabela 4. Procena opšteg stanja bolesnika

stepen	ECOG / WHO / Zubrod PS
0	Bez tegoba. Potpuno aktivan, izvršava sve životne aktivnosti kao pre bolesti bez ograničenja.
1	Ima simptome ali je kompletno aktivan. Povremeno ograničen u teškoj fizičkoj aktivnosti. Sposoban za izvršenje lakog posla ili sedeće prirode, npr., lak posao u kući, kancelarijski posao.
2	Ima simptome. Pokretan i kompletno brine o sebi, ali je radno nesposoban. Van kreveta više od 50% dana.
3	Ima simptome i u krevetu više od 50% dana, ali nije vezan za postelju. Ograničeno sposoban za zbrinjavanje sopstvenih potreba.
4	Kompletno nesposoban. Ne može da brine o sebi. U potpunosti vezan za krevet ili stolicu.
5	Smrtni ishod

## 1.8. Terapija karcinoma pluća

Stope 5-godišnjeg preživljavanja zavise prevashodno od stadijuma bolesti, pa tako okvirno iznose 50-70% za obolele u Stadijumu I, 40-50% za Stadijum II, i 15-30% za Stadijum IIIA, a do 5% za lokalno uznapredovali IIIB. Prosečno vreme preživljavanja za Stadijum IV je godinama bilo 8 do 10 meseci, a stopa 5-godišnjeg preživljavanja godinama nije prelazila 1%, ali poslednjih godina sa prepoznavanjem i lečenjem posebnih bioloških entiteta ovog karcinoma, vreme preživljavanja se značajno produžava [22,23,24]

Terapijski pristup zavisi od vrste tumora, stadijuma bolesti, opšteg stanja bolesnika, starosnog doba, komorbiditeta, ali i od bolesnikove motivacije da prihvati određeni tip lečenja [16,17].

Hirurška terapija, tj. resekcija, rezervisana je pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja bilo kao deo multimodalitetnog pristupa, s adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti.

Lokalno uznapredovali nemikrocelularni karcinom pluća predstavlja jako heterogenu grupu bolesnika sa stadijumom III bolesti, od nekih resektabilnih slučajeva pa do jako uznapredovalih koji su podobni samo za palijativno lečenje[14, 24]. Multimodalitetni pristup je osnovni terapijski princip (hemio i radioterapija, ev. hirurgija) za ogromnu većinu bolesnika u III stadijumu. U lokalno uznapredovalo bolesti hirurgija se ređe primenjuje, posebno kao primarni pristup. IIIA stadijum bolesti leči se hirurškim putem u strogo selektovanim slučajevima IIIA. Češći pristup je neoadjuvantna terapija (hemioterapija, radioterapija ili oba modaliteta), radi smanjenja stadijuma tumora (*downstaging*), a potom, ako je bolesnik operabilan, a tumor postao resektabilan, razmatra se hirurško lečenje, što je pak iznimno retko u slučaju III B stadijuma bolesti. Za odluku o terapijskom pristupu naročito je od značaja status medijastinumskih limfnih žlezda, pre svega istostranih, N2, sa aspekta zahvaćenosti malignim procesom, i to ne samo zavisno od specifične lokalizacije, već i od broja zahvaćenih žlezda i vremena njihove patohistološke dijagnostike (pre- ili per-i postoperativno). Savremena saznanja ukazuju da je istovremena tj. konkurentna hemoradioterapija efikasnija u odnosu na sekvencijalnu terapiju (hemo- i radioterapija jedna za drugom) za pacijente sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC, a nedavne studije ukazuju na benefit od imunoterapije nakon završene hemoradioterapije. Hirurgija se veoma retko primenjuje u pacijenata u IV stadijumu bolesti. Oko 40% obolelih od NSCLC ima odmaklu bolest u stadijumu IV, i bez terapije njihovo preživljavanje je veoma kratko, oko četiri meseca, a stopa jednogodišnjeg preživljavanja do 10%. Standard lečenja za većinu obolelih u metastatskom stadijumu i dalje predstavljaju hemioterapijski režimi čija je osnova platinski derivat - cisplatin ili karboplatin. U standardne platinske režime, dublete, ušli su brojni citostatici (pemetrexed, gemcitabin, docetaxel, paklitaxel i dr.). Histološki podtip nesitnoćelijskog karcinoma pluća poslednjih godina dobija na značaju, pre svega u predviđanju odgovora

na hemioterapiju, što je izraz boljeg poznavanja molekularno-bioloških mehanizama koje ovi podtipovi poseduju [22,23,24,25].

## **1.9. Neurološki sindromi u okviru karcinoma pluća**

Neurološke komplikacije se mogu javiti kod pacijenata obolelih od karcinoma [26]. Neurološke komplikacije karcinoma pluća su česti uzrok morbiditeta i mortaliteta [27]. Oštećenja nervnog sistema u okviru patologije karcinoma pluća imaju hetreogeni mehanizam nastanka. Mogu se javiti usled direktne infiltracije nerva ili usled toksičnog dejstva hemioterapije, infekcije, neuhranjenosti, ishemije ili nutritivnim i metaboličkim disbalansom [26]. Najčešća neurološka komplikacija karcinoma pluća je metastaza tumora do parenhima mozga kod bilo kog histološkog podtipa [26]. Metastaza karcinoma pluća u epiduralni prostor zahteva hitnu procenu i lečenje. Karcinomi pluća mogu povremeno metastazirati i u brahijalni pleksus, bazu lobanje, duru ili hipofizu. Rana dijagnoza i savremene hirurške tehnike uz radio i hemioterapiju poboljšavaju neurološki ishod za većinu pacijenata.

Do oštećenja nervnog sistema, pored ovog direktnog mehanizma, može doći posredstvom imunoloških mehanizama. Zapravo, smatra se da neurološki sindromi mogu nastati kao posledica udaljenog efekta tumora. Oštećenja mogu biti prisutna u različitim delovima centralnog i perifernog nervnog sistema, od moždanog korteksa do neuromišićne spojnice i mišića. Oštećenja se mogu javiti u jednoj regiji nervnog sistema (npr. Purkinjijeve ćelije, presinaptične holinergične sinapse) ili da zahvataju veće regije (npr. Encefalomyelitis) [26,40].

## **1.10. Oštećenje perifernih nerava kod obolelih od karcinoma pluća**

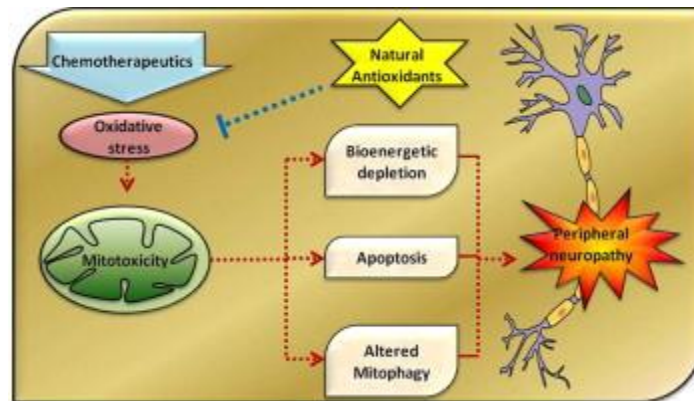
Oštećenje perifernih nerava se može javiti sa veoma heterogenim mehanizmom nastanka. U zavisnosti da li je neuropatija nastala direktnom infiltracijom nerva ili toksičnim dejstvom hemioterapije ili pak do oštećenja perifernih nerava dolazi indirektno usled ukrštene imunoreaktivnosti između tumorskih ćelija i antigena perifernog mijelina, izdvajaju se dve velike grupe neoplastičnih i paraneoplastičnih

neuropatija [26,27]. Rano postavljena dijagnoza i evaluacija problema, uzimajući u obzir neurološke simptome, važna je zbog očuvanja neurološke funkcionalnosti, ali i zbog izbora terapije koji može pogoršati neuropatiju i uticati na njenu dalju prognozu.

Stečene senzorne neuropatije (SSN) ili ganglionopatije obuhvataju različite poremećaje koji se karakterišu primarnom degeneracijom senzornih neurona u gornjem dorzalnom ganglion [28,60]. Interesantno je da je u ovim okolnostima degeneracija dorzalnog gangliona bila povezana sa T-ćelijskom reakcijom koja ukazuje na to da je poremećaj u najvećoj meri pokrenut celularnim imunim odgovorom [28]. U slučajevima cisplatinke toksičnosti takođe je napadnuto senzitivno neuronsko telo što navodi više autora u svojim radovima. [29,30,31]. Diferenciranje stečenih senzornih neuropatija od drugih neuropatija je važno zbog odabira adekvatne terapije.

### **1.11. Neuropatija indukovana hemioterapijom**

Najčešći oblik je periferna neuropatija, i obično se manifestuje distalnim dizestezijama i senzitivnim oštećenjem u toku i posle tretmana sa vinka alkaloidima, cisplatinom, paklitakselom [29]. Može imati akutni tok, i upravo vinka alkaloidi (pogotovo vinkristin) uzrokuju akutni neuropatski bol, uključujući bol u vilici, nogama, rukama ili abdomenu, koji može potrajati od nekoliko sati do dana. Vinkristin indukuje orofacijalni bol u oblasti trigeminusnog i glosofaringealnog nerva koji se javlja čak u oko 50% pacijenata na početku tretmana, i uglavnom počinje 2-3 dana nakon davanja vinkristina i traje 1-3 dana [29,30]. Areti i saradnici naglašavaju da je oksidativni stres ključ nervnog oštećenja, tj. glavni patogeni mehanizam. Oksidativni stres kao centralni medijator apoptoze, neuroinflamacije, metaboličkih poremećaja i bioenergetskog poremećaja u neuronima je naglašen u radu ovih autora [30]. Platinska jedinjenja indukuju mitohondrijalnu DNK preko aktivacije enzima mitogen aktivirane protein kinaze i određenih receptora smeštenih na nervnim ćelijama.



Slika 7. Nastanak mitohondrijalne disfunkcije u nervnoj ćeliji koja vodi u ćelijsku apoptozu.  
(Areti A, et all. *Redox Biol.*2014;2:289-95)

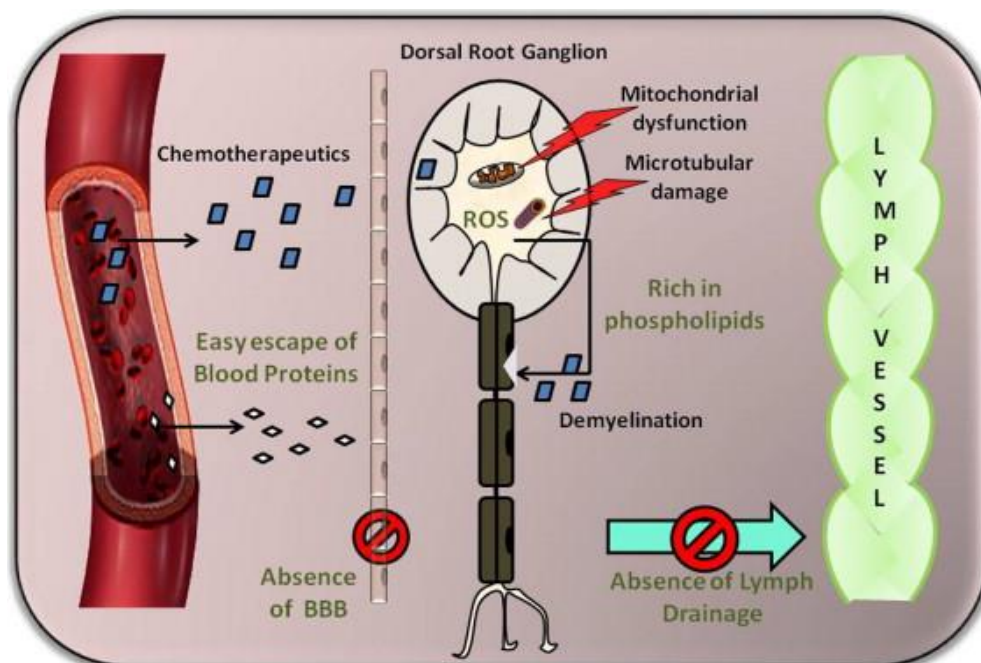
Neuropatija vezana za paklitaksel je direktno dozno zavisna, generalno subakutnog toka u početku, sa tendencijom prestanka nakon završetka terapije. Taksol i paklitaksel generišu sindrom difuznih artralgijs i mijalgija u 10-20% pacijenata, koje se javljaju 1-4 dana nakon primene leka i potraju 3-7 dana. Kod nekih pacijenata (7%) se javlja bol u predelu tumora posle tretmana sa vinorelbinom, obično počinje u roku od nekoliko minuta od infuzije vinorelbina, umerenog do jakog stepena, i zahteva analgetsku terapiju. Karakteristike perifernih neuropatija povezanih sa primenom citotoksičnih hemioterapijskih lekova prikazana je u tabeli 5.

Tabela 5. Karakteristike periferne neuropatije povezane sa primenom citotoksičnih hemioterapijskih lekova

Lek	Kliničke manifestacije				Oporavak
	Senzorne	Motorne	Refleksi	Autonomne	
<b>Platinske komponente</b>					
Cisplatina	Distalno, simetrični gubitak senzibiliteta za sve modalitete, distribucija po tipu čarape-rukavice; bolne parestezije ili utrnulost	Normalno	Proporcionalno gubitku senzibiliteta	Retko	Parcijalni; može da progredira nekoliko meseci po ukidanju leka
Karboplatina	Slično, ali blaže nego sa cisplatinom	Normalno	Obično normalni	Retko	Slično kao sa cisplatinom
<b>Vinka alkaloidi</b>					
Vinkristin	Distalni gubitak senzibiliteta donjih ekstremiteta, retko pogađa gornje ekstremitete; vinblastin i vinorelbin su manje neurotoksični; vinkristin – retke mononeuropatije	Ređe; distalna simetrična slabost donjih ekstremiteta koja može da progredira do pada stopala	Rano sniženi ili ugašeni	Česta konstipacija (naročito kod vinkristina), ređe ortostatska hipotenzija	Obično se reši u roku od tri meseca; može da perzistira kod upotrebe vinkristina
Vinblastin					
Vinorelbin					
Vindesin					
<b>Taksani</b>					
Paclitaxel	Umereni gubitak senzibiliteta za sve modalitete distalno, stopala češće nego ruke, dizestezije	Povremeno blaga slabost u mišićima stopala; mijalgija, miopatija	Redukovani refleksi u zglobovima	Retko	Obično se popravlja nakon lečenja, ali kod 50% pacijenata simptomi perzistiraju u godinu dana
Docetaxel					

Privedila: Prof Dragana Jovanović

Periferna neuropatija izazvana cisplatinom je simetrična, dominantno senzornog tipa, uobičajena je komplikacija cisplatinke terapije koja se razvija kod većine pacijenata. Jednom kad se javi, nema efikasne terapije, osim simptomatske. Većini pacijenata se poboljša stanje vremenom, mada samo delimično. Cisplatin uzrokuje aksonalnu neuropatiju koja dominantno zahvata velika mijelinizovana senzitivna vlakna. Primarno mesto oštećenja su ganglije dorzalnih korenova, mada mogu biti zahvaćeni i periferni nervi. Dorzalni ganglioni u korenu nemaju efikasnu vaskularnu barijeru zato predstavljaju “locus minoris resistentiae” za lekove poput hemoterapeutika i drugih neurotoksina. Za razliku od centralnog nervnog sistema, PNS nema krvno moždanu barijeru, te stoga omogućava kontakt sa nekim od opasnih molekula. Dalje, odsustvo limfnog sistema i cerebrospinalne tečnosti oko perifernih živaca čine potencijalne opasne supstance da se akumuliraju u ekstracelularnom matriksu oko nervnog tkiva, što pogoršava neuropatsko oštećenje, što pokazuje slika 9 [30,31].



Slika 8. Prodor hemoterapeutika u dorzalni ganglion

(Areti A, at all. *Redox Biol.* 2014;2:289-95)



Periferna neuropatija indukovana cisplatinom je zavisna od ukupne kumulativne doze, i obično se razvija tek nakon kumulativne doze cisplatina iznad 300 mg/m<sup>2</sup>, dok pri kumulativnoj dozi od 500 do 600 mg/m<sup>2</sup> skoro svi pacijenti imaju objektivne dokaze ove neuropatije. Međutim, postoje značajne inter - individualne varijacije za koje se smatra odgovornim genetski polimorfizam u nekim enzimima važnim za metabolizam cisplatina (npr glutation S-transferaza). Veći intenzitet doze cisplatine po jedinici vremena, ne utiče na težinu neuropatije [30-34].

Kliničke i elektrofiziološke manifestacije karakteriše subakutni razvoj dizestezija (patološke neprijatne senzacije) i povremeno bola, koji obično počinju u prstima i šire se patoloških senzacija), i povremeno bol, koja obično počinje u prstima, šireći se proksimalno na noge i ruke (sindrom rukavica i čarapa). Najraniji uočljivi znak je smanjena vibraciona osetljivost u prstima. I ako je propriocepcija oštećena i refleksi ugašeni, ubod iglom, temperaturne senzacije, i motorna snaga su obično pošteđeni, ili bar manje ozbiljno ugroženi. Autonomne neuropatije su retke [30,31].

Dugotrajniji tretman može pogoršati simptome i znake sa generalizovanim gubitkom dubokih mišićnih refleksa, ali i sa vibracionim senzornim oštećenjem više proksimalno. Povremeno se sreću parestezije koje se šire od vrata do stopala pri fleksiji vrata, i to obično posle više nedelja ili meseci terapije [28,29]

Studije nervnog sprovođenja pokazuju senzorna aksonalna oštećenja uz smanjenu amplitudu akcionih potencijala senzornih nerava (SNAP) i produženih senzitivnih latenci. Brzina sprovođenja motornih nervnih vlakana i mišićni akcioni potencijali su nepromenjeni, a biopsija suralnog nerva ukazuje na demijelinizaciju i aksonalni gubitak.

Mehanizam delovanja cisplatina je u tome što on ulazi u ganglion dorzalnih korenova i vezuje se za nuklearnu i/ili mitohondrijalnu DNK, uzrokujući apoptozu, koja ima za posledicu sekundarno oštećenje perifernih nerava [30,31]. Ne postoje efikasne preventivne mere, a kada se javi blaga neuropatija, preporučuje se nastavak terapije u punoj dozi, dok kod pojave teže neuropatije razmatra se promena terapijskog agensa, npr. zamena cisplatina karboplatinom. Nažalost i kada se obustavi cisplatin, neuropatija se pogoršava tokom narednih meseci kod oko 30% pacijenata, a dešava se čak i da se manifestuje tek po prestanku terapije. Faktori većeg rizika za perzistiranje neuropatije

su starosno doba, pušački staž, upotreba alkohola, arterijska hipertenzija i neki nasledni činioci [32-35].

Terapijski pristup je za veliku većinu ovih slučajeva zbog periferne bolne neuropatije, upotreba antidepresiva poput duloksetina, a ukoliko izostane odgovor na ovaj lek, primenjuju se triciklični antidepresivi kao i antikonvulzivi, uz dodatak opioida, različitih modaliteta fizikalne terapije poput transkutane električne nervne stimulacije, i/ili ev. neke interventne procedure [36].

## **1.12. Paraneoplastični neurološki sindromi**

Paraneoplastični sindromi (PNS) predstavljaju grupu retkih oboljenja, koja i pored relativno niske učestalosti (7% - 15%), imaju značaj u postavljanju dijagnoze maligne bolesti jer se simptomi paraneoplastičnog sindroma mogu ispoljiti i do dve godine pre kliničkog ispoljavanja malignog tumora [37,38]. Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) predstavljaju heterogenu grupu neuroloških poremećaja udruženih sa sistemskom efektom maligne bolesti [37,39]. Predstavljaju grupu retkih oboljenja, koja nastaju indirektno, kao posledica udaljenog efekta tumora, a ne kao posledica metastaza, metaboličkih i nutritivnih deficita, infekcije, koagulopatije ili kao posledica lečenja kancera. Sreću se kod manje od 1% svih pacijenata sa malignitetom [40]. Ovi sindromi mogu da se ispolje na bilo kom delu nervnog sistema, od cerebralnog korteksa do neuromuskularne spojnice i mišića, oštećujući pojedinačne ili multiple regije neuromišićnog sistema. Tabela 6 prikazuje multiplu distribuciju patoloških obrazaca na nivou nervnog sistema u okviru paraneoplastičnih neuroloških sindroma [41]. Najčešće zastupljeni paraneoplastični neurološki poremećaj je Lambert – Eaton miastenični sindrom (LEMS), koji se sreće kod 3% bolesnika sa mikroćelijskim karcinomom pluća (SCLC). Jedan ili više paraneoplastičnih neuroloških poremećaja registruje se u više od 9% bolesnika sa SCLC [40, 41]. Giometto i saradnici navode [42] citirajući "Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork database", da je periferni nervni sistem primarno mesto oštećenja kod jedne trećine bolesnika sa paraneoplastičnom sindromom. Iako je subakutna senzorna neuronopatija često prisutna kod pacijenata kao vid PNS, mogu se videti opsežne varijacije u pogledu stepena progresije kao i tipa

senzitivnog, motornog i autonomnog oštećenja uz prisustvo ili odsustvo onkoneuralnih antitela [42].

Većina paraneoplastičnih sindroma se javlja u ranim fazama maligne bolesti kada je veoma teško dijagnostikovati kliničku prezentaciju tumora. Međutim i pored niske učestalosti, značaj otkrivanja i postavljanja sumnje na paraneoplastičnu etiologiju neurološkog poremećaja je veliki, zbog činjenice da prethode pojavi malignih tumora, što omogućava da se tumori dijagnostikuju dok su još u ranoj, često okultnoj fazi, kada se može očekivati i značajno veća efikasnost primenjene terapije [43,44].

Tabela 6. Distribuciju patoloških stanja na nivou nervnog sistema u okviru paraneoplastičnih neuroloških sindroma

<b>Paraneoplastični neurološki sindromi – centralni nervni sistem</b>
Encefalomijelitis
Mijelitis
Limbički encefalitis
Encefalitis moždanog stabla
Cerebelarna degeneracija
Opsoklonična-mioklonična ataksija
Vizuelni sindromi
Retinopatija udružena sa kancerom
Retinopatija udružena sa melanomom
Optički neuritis
Nekrotizirajuća mijelopatija
Sindrom motornog neurona
Subakutna motorna neuronopatija
Drugi sindromi
Stiff-person sindrom
Subakutna senitivnaneuronopatija
<b>Paraneoplastični neurološki sindromi - periferni nervni sistem</b>
Hronična senzorimotorna neuropatija
Udruženi sa diskrijom krvnih ćelija
Akutna senzorimotorna neuropatija
Guillain-Barré sindrom
Pleksitis (brahijani neuritis)

Autonomna neuropatija
Nervni i mišićni vaskulitis
<b>Paraneoplastični neurološki sindromi – neuromuskularna spojnice i mišići</b>
Miastenia gravis
Lambert-Eaton miastenični sindrom
Dermatomiozitis/polimiozitis
Neuromiotonija
Akutna nekrotizirajuća miopatija
Kahektična miopatija

*Dalmau J et al. Overview of paraneoplastic syndroms of the nervous system, 2017. Graphic 50304 Version 3.0*

Najčešći maligni tumori koji se nalaze u osnovi PNS su mikroćelijski karcinom bronha (SCLC), adenokarcinom pluća, ginekološki tumori, tumori testisa i limfomi [40,43,44,45]. Honnorat i saradnici [43] tvrde daje mikroćelularni karcinom pluća najčešći oblik karcinoma koji je povezan sa paraneoplastičnim sindromom. U istraživanju Elringtona i saradnika, [40] od 150 bolesnika sa histopatološki dokazanim karcinom pluća kod 3 pacijenta (2%) je izolovan PNS.

### **1.13. Patogeneza paraneoplastičnog sindroma**

I ako je patogeneza PNS nerazjašnjena do kraja, veruje se da su imunološki mehanizmi u velikoj meri odgovorni za pojavu neuroloških poremećaja. Imunološki odgovor je direktno uperen protiv ispoljenih antigena ektopično rasprostranjenih na tumoru, ali i predominantno izloženih na nervnom sistemu. Detektovana su specifična antitela u serumu bolesnika. Iz nepoznatih razloga, imuni sistem identifikuje ove antigene kao strano telo i aktivira imunološki "napad" na njih [46,47]. Izuzetan doprinos u razumevanju patogeneze ovih oboljenja nastao je baš otkrivanjem visoko specifičnih autoantitela usmerenih prema različitim antigenima tumorskog tkiva koja se mehanizmom ukrštene reaktivnosti vezuju za različite antigene unutar nervnog sistema dovodeći do oštećenja specifičnog nervnog tkiva. Ovakav nalaz je jasno govorio u prilog autoimune osnove paraneoplastičnih neuroloških poremećaja [48,49]. Međutim, i pored toga što je identifikovan veliki broj onkoneuronalnih antitela, samo se pojedina

od njih, kao što su anti-Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2 i amfifizin antitela, nalaze u visokom procentu kod pacijenata sa PNS, zbog čega su ova antitela definisana kao tipična onkoneuronalna antitela. S obzirom da je dokazano da tip ovih antitela determiniše i tip tumora koji se najverovatnije nalazi u osnovi neurološkog poremećaja, danas se smatra da navedena antitela predstavljaju biološke markere i čine osnovu dijagnoze PNS, usmeravajući dalja ispitivanja u pravcu otkrivanja maligniteta. Iako nije dokazana patogena uloga većine klasičnih paraneoplastičnih antitela, njihovo prisustvo ukazuje na paraneoplastičnu prirodu neurološkog poremećaja, a u mnogim slučajevima može suregisati na primarni tumor. Neka paraneoplastična antitela mogu biti udružena sa različitim neurološkim sindromima i isti neurološki sindromi mogu biti udruženi sa različitim paraneoplastičnim antitelima [50,51].

#### **1.14. Dijagnoza paraneoplastičnih sindroma**

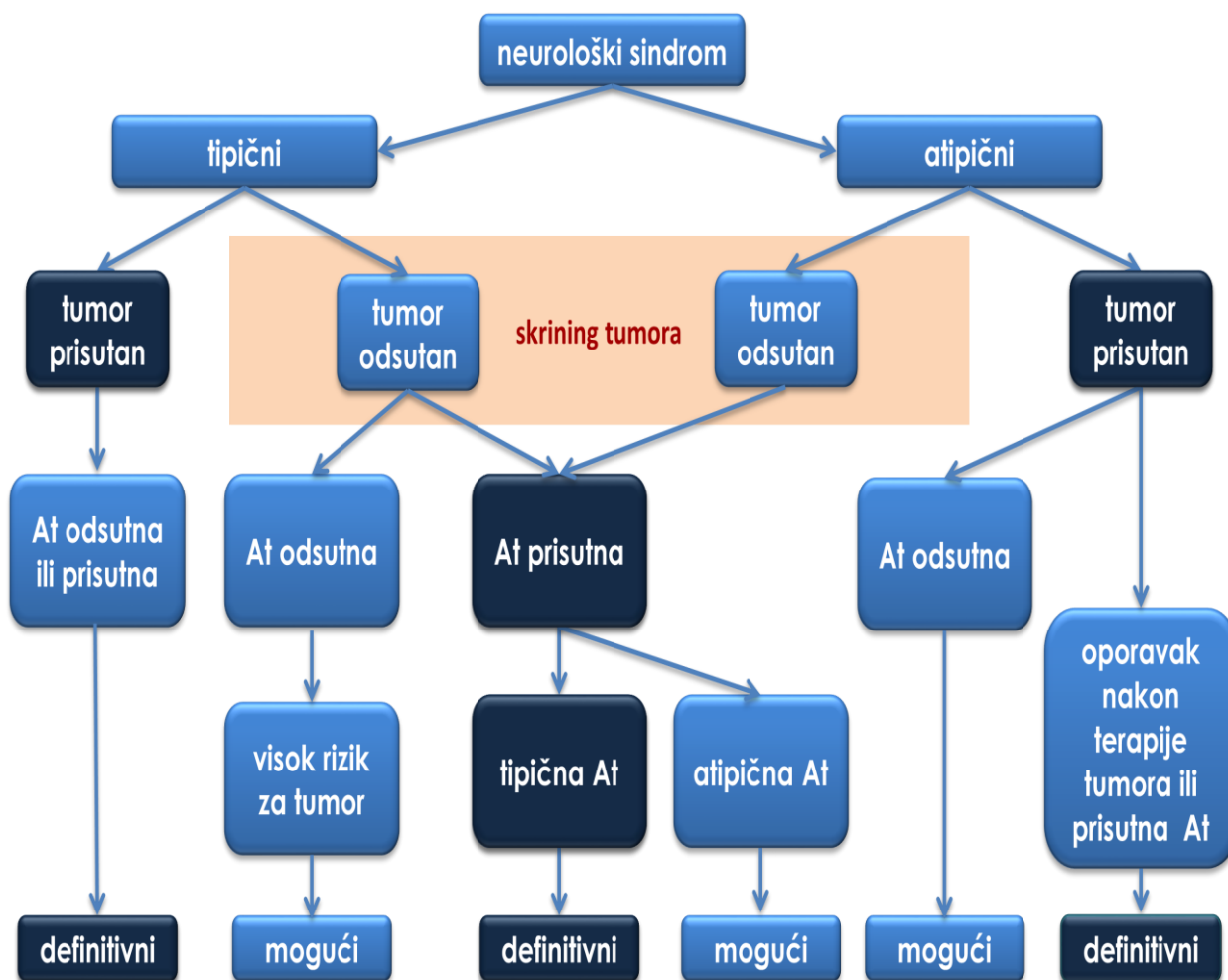
Grupa eksperata u oblasti paraneoplastičnih neuroloških poremećaja je 2002. godine jasno definisala dijagnostičke kriterijume i predložila algoritam za postavljanje dijagnoze PNS, koji se bazira na specifičnoj kliničkoj prezentaciji, prisustvu ili odsustvu tipičnih onkoneuralnih antitela u serumu obolelih, kao i prisustvu ili odsustvu maligne bolesti [52,53]. Tom prilikom je objavljen konsenzus dijagnostičkih kriterijumasa postojanjem dva nivoa dijagnostičkih dokaza koji odgovarajući neurološki poremećaj definišu kao definitivni ili mogući paraneoplastični sindrom (Tabela 7).

Tabela 7. Dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PNS

DEFINITIVNI PNS
tipični PNS sa potvrdom maligniteta unutar četiri godine
atipični PNS sa potvrdom maligniteta unutar četiri godine
atipični PNS sa prisutnim onkoneuronalnim At i potvrdom maligniteta unutar četiri godine
tipični ili atipični PNS sa prisutnim onkoneuronalnim At bez potvrde maligniteta unutar četiri godine
MOGUĆI PNS
tipični PNS bez onkoneuronalnih antitela i bez maligniteta
tipični ili atipični PNS sa pozitivnim onkoneuronalnim At i bez maligniteta
atipični PNS bez onkoneuronalnih At i sa potvrdom maligniteta unutar dve godine

*Preuzeto: Stević, Z (2018). Neuropatije – principi savremene dijagnostike i terapije*

Pored toga, jasno je definisan i algoritam za postavljanje dijagnoze PNS koji se bazira na specifičnoj kliničkoj prezentaciji, prisustvu ili odsustvu tipičnih onkoneuronalnih antitela u serumu obolelih, kao i prisustvu ili odsustvu maligniteta (Grafikon 1) [46].



Grafikon 1. Algoritam za postavljanje dijagnoze PNS

Preuzeto: Stević, Z (2018). *Neuropatije – principi savremene dijagnostike i terapije*

Uočava se da je nalaz tipičnih onkoneuronalnih antitela u serumu pacijenata saodređenom neurološkom simptomatologijom podjednako specifičan za postavljanje definitivne dijagnoze tipičnog PNS kao i sama potvrda maligne bolesti. U tipične PNS spadaju oboljenja za koja se zna da su često udružena sa malignitetima i ona su prikazana u tabeli 8 [49].

Tabela 8. Tipični PNS, specifična antitela i udruženi tumori

klinički sindrom	antitela	tumori
limbički encefalitis	anti-Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amfifizin, Ri	SCLC, testis, dojka, Hodgkin, timom
cerebelarna degeneracija	anti-Yo, Hu, Tr, Ri, CV2/CRMP5	jajnik, dojka, SCLC, Hodgkin
subakutna senzorna neuronopatija	anti-Hu, CV2/CRMP5	SCLC, dojka, jajnik, sarkom, Hodgkin
encefalomijelitis	anti-Hu, CV2/CRMP5, amfifizin	SCLC
hronična gastrointestinalna pseudoopstrukcija	anti-Hu, CV2/CRMP5, nAChR	SCLC
opsoklonus-mioklonus	anti-Ri, Hu, Ma2, amfifizin	pluća, dojka, ginekološki, neuroblastom
Lambert-Eaton sindrom	anti-VGCK	SCLC

(Graus F, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1135)

Retko se paraneoplastična antitela mogu naći kod normalnih nebolelih osoba. Svakako ovaj nalaz zahteva opsežno ispitivanje na prisustvo maligniteta [49]. Većina paraneoplastičnih sindroma je osetljiva na lečenje primarnog tumora. Terapijski pristup koji bi mogao da da pozitivne rezultate je otklanjanje onkoneuralnih antitela iz seruma (promena plazme, npr) je obično neizvodljiv, zatim, imunoterapija usmerana na T – ćelijski mehanizam bi trebalo da se primeni u ranoj fazi [53].

Tipični PNS su oboljenja koja se karakterišu subakutnim početkom i progresivnim razvojem neurološke simptomatologije koja u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko meseci dovodi do značajne funkcionalne onesposobljenosti obolelih. U oko dve trećine slučajeva razvoj kliničke simptomatologije PNS prethodi pojavi maligniteta, a kod polovine obolelih se u serumu mogu naći onkoneuralna antitela [47-53]. Međutim, važno je istaći da odsustvo ovih antitela ne isključuje dijagnozu tipičnog PNS, kao ni mogućnost postojanja maligniteta kod ovih bolesnika. U likvoru se kod 60-80% pacijenata nalaze znaci blage inflamacije, sa limfocitnom pleocitozom od 30-40 ćelija/ml, proteinorahijom od 0,5-1g/L, povišenim IgG indeksom i postojanjem oligoklonalnih traka. Kod svih pacijenata sa tipičnim PNS nalaz na magnetnoj



rezonanci (MR) endokranijuma je normalan, sa izuzetkom bolesnika sa limbičkim encefalitisom kod kojih se često mogu naći specifične MR promene [47-53].

Imajući u vidu da su tipični PNS retka oboljenja, radi što ranijeg postavljanja dijagnoze i pravovremenog započinjanja terapije važno je dobro poznavanje njihovih osnovnih kliničkih karakteritika. U tipične PNS ubrajaju se limbički encefalitis, cerebelarna degeneracija, subakutna senzorna neuronopatija, paraneoplastični encefalomijelitis, opsoklonus-mioklonus i Lambert-Eatonovmiastenični sindrom [46].

### **1.15. Paraneoplastične neuropatije**

Paraneoplastične neuropatije predstavljaju oboljenja kod kojih oštećenje perifernih nerava nastaje indirektno, kao paraneoplastični fenomen i najčešće prethode pojavi malignih tumora [54]. Smatra se da su ove neuropatije imunološki posredovane, čemu u prilog govori nalaz visoko specifičnih autoantitela usmerenih prema antigenima tumorskog tkiva, a koji mehanizmom ukrštene reaktivnosti dovode do oštećenja perifernih nerava. Klinička slika se karakteriše subakutnim početkom i progresivnim razvojem neuropatskih simptoma i znakova. Važni klinički znaci koji govore u prilog paraneoplastične etiologije neuropatije su rano zahvatanje gornjih ekstremiteta, pridruženi znaci oštećenja CNS i postojanje opštih simptoma maligne bolesti kao što je značajan gubitak u telesnoj masi, opšta slabost i malaksalost. U serumu ovih bolesnika se mogu registrovati specifična antineuralna antitela. Važno je spomenuti da odsustvo specifičnih autoantitela u serumu ne isključuje mogućnost postojanja paraneoplastičnog neurološkog poremećaja. Najznačajnije paraneoplastične neuropatije udružene sa karcinomom pluća prikazane su u tabeli 9 [58-60].

Tabela 9. Periferne neuropatije udružene sa karcinomom pluća

FENOTIP	ANTITELA	TUMOR
Subakutna senzorna neuropatija	Anti-Hu, anti-CV <sub>2</sub>	SCLC, limfom, adenokarcinom, neuroblastom
Autonomna neuropatija	Anti-Hu, anti-nAChR	SCLC, adenokarcinom, timom
Motorna neuropatija	Anti-Hu	SCLC, karcinom ovarijuma, limfom
Demijelizaciona senzomotorina neuropatija	Anti-CV <sub>2</sub>	Limfom, adenokarcinom, SCLC
Aksonalna senzomotorina neuropatija	Anti- Hu, anti-CV <sub>2</sub>	SCLC, adenokarcinom

Preuzeto: Stević, Z (2018). *Neuropatije – principi savremene dijagnostike i terapije*

Kombinovana senzitivna i motorna neuropatija, cerebelarna degeneracija, limbički encefalitis, Lambert-Eaton miastenia, gastrointestinalne pseudo - opstrukcije imaju u osnovi anti-Hu antitela [60,63]. Stečene senzorne neuronopatije (SNN) ili ganglionopatije obuhvataju različite poremećaje koje se karakterišu primarnom degeneracijom senzornih neurona u ganglijama dorzalnih korenova kičmene moždine [60]. Subakutna senzorna neuronopatija je najčešće povezana sa mikroćelijskim karcinomom pluća, ali se takođe može desiti u kontekstu drugih maligniteta, uključujući dojku, rak jajnika, sarkom ili Hodgkinov limfom [55]. Kao i drugi PNS, subakutna senzorna neuronopatija se češće javlja u srednjem i starijem životnom dobu pacijenata [56].

Klinička slika subakutne senzorne neuronopatije (SSN) se karakteriše subakutnim, progresivnim razvojem senzitivne simptomatologije koja nastaje kao posledica primarnog oštećenja neurona dorzalnih spinalnih ganglija [44,46,47,60,63]. Sensorimotorna neuropatija je u značajanoj povezanosti sa anti-Hu antitelima [63]. Bol est najčešće počinje asimetrično, bolovima i trnjenjem u distalnim delovima ruku, da bi ubrzo zatim zahvatila i donje ekstremitete, sa razvojem teške senzorne ataksije koja dovodi do značajne funkcionalne onesposoljenosti obolelih. Znaci distalne simetrične polineuropatije su evidentni na kliničkom pregledu i uključuju primarno abnormalnosti

svih senzitivnih modaliteta kao što su bol, dodir, osećaj toplote, osećaj hladnoće, vibracioni senzibilitet i propriocepciju. Takođe, može biti zahvaćen i motorni sistem u vidu slabosti i atrofije mišića, mogu se naći sniženi mišićni refleksi, posebno Ahilov refleks ili abnormalnosti u autonomnom sistemu kao što su poremećaj znojenja, gastrointestinalne disfunkcije, suva usta, poremećaj vida, vrtoglavice [57,58,63].

Nijedan "referentni standard" ne definiše distalnu simetričnu polineuropatiju. Najtačnija dijagnoza distalne simetrične polineuropatije se bazira na kombinaciji kliničkih simptoma i elektrofiziološkom nalazu [59,62,63]. Međutim, SSN se retko javlja kao izolovan paraneoplastični neurološki poremećaj. Kod najvećeg broja obolelih (74%) detaljnim kliničkim pregledom se pored senzitivne simptomatologije nalaze i znaci oštećenja motornih perifernih nerava, autonomnog nervnog sistema i centralnog nervnog sistema, kada SSN predstavlja samo deo kliničke slike paraneoplastičnog encefalomijelitisa. Tipičan serološki nalaz kod SSN su pozitivna anti-Hu antitela (82%) kada se u osnovi bolesti najčešće nalazi SCLC, i ako se kod ovih pacijenata neretko mogu naći i druga autoantitela (anti-CV2, anti-amfifizin antitela), a u osnovi bolesti i drugi maligniteti (dojka, jajnik, Hodgkin-ov limfom, sarkom, timom) [57]. Diferencijalno dijagnostički se povezuju sa Sjogrenovim sindromom i neuropatijom indukovanom cisplatinom. Elektrofiziološke studije su potvrđene dijagnostičke metode u proceni prisustva polineuropatije, veoma su osetljive i specifične. Elektrofiziološki nalazi u subakutnoj senzornoj neuronopatiji obično se sastoji od smanjenja ili odsustva senzornih nervnih akcionih potencijala, sa normalnim ili blago smanjenom brzinom senzorne provodljivosti i sa normalnom motornom brzinom provodljivosti [58,63]. I ako se u ovih bolesnika retko nalaze znaci afekcije motornih nerava, primećeno je da složenije elektrofiziološke abnormalnosti mogu biti prisutne kod pacijenata kod kojih su obavezno prisutna anti-Hu antitela. Zapravo, detaljne elektrofiziološke studije pokazale su da tipičan obrazac subakutne senzorne neuronopatije može uključivati i patološke motorne obrasce prilikom neurografskog zapisa i ako motorni deficit kod bolesnika ne mora da bude prisutan.

## **1.16. Terapijski pristup neuropatskom bolu**

Kliničke manifestacije neuropatskog bola su vrlo upečatljive i slične bilo da je u pitanju periferni ili centralni neuropatski bol. Neurološkim pregledom se mogu ustanoviti senzitivne, motorne ili autonomne disfunkcije [68]. Pacijenti obično imaju doživljaj hladnoće, mravinjanja, svraba, peckanja, utrnulosti i bola. Štaviše, simptomi mogu da budu toliko izraženi da se porede sa električnim šokovima ili opekotinama, i pogoršavaju se kada se određeni deo tela bolesnika u kom su zastupljene neuropatske tegobe, dodirne [69,70]. Lečenje neuropatskog bola i drugih manifestacija oštećenja perifernog nerva je tema mnogih naučnih skupova i veliki medicinski izazov. EFNS u svojim smernicama za upravljanje neuropatskim bolom navodi da "Uprkos sve većem broju studija, terapija za neuropatski bol još nije zadovoljavajuća" [71]. To zapravo ukazuje da nema jasne i efikasne terapijske opcije, ni targetirane grupe lekova koje su okarakterisane kao najefikasnije u lečenju neuropatskog bola. Sadašnji modaliteti lečenja pružaju olakšanje od bola od samo 30-50% [71]. I ako se kao krajnji cilj lečenja ne postavlja potpuno olakšanje od bola, već se promoviše postavljanje bola na nivo koji zadovoljava pacijentov komoditetu aktivnostima svakodnevnog života, nametnula se potreba za novim, alternativnim tretmanima. U skladu s tim u literaturi se u poslednje vreme pojavljuju podaci o primeni transkutane električne nervne stimulacije (TENS) u cilju smanjenja neuropatskog bola [72].

## **1.17. Primena agenasa fizikalne medicine i rehabilitacije u smanjenju neuropatskog bola kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća**

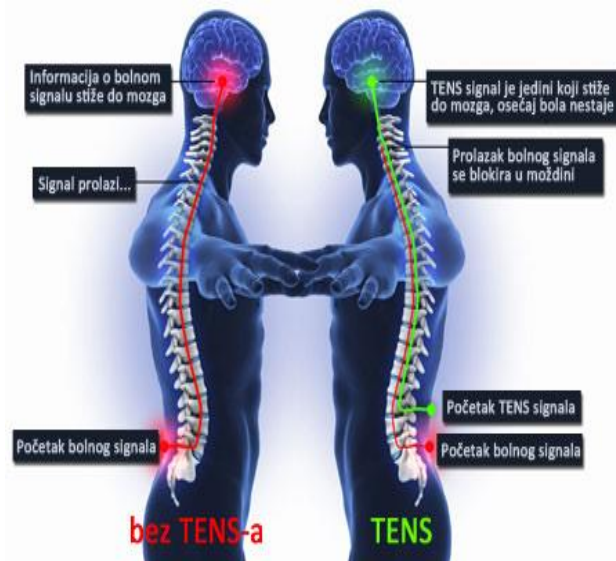
Napredak medicine u dijagnostici i lečenju karcinoma povećao je stopu preživljavanja obolelih pacijenata. Dok kod nekih pacijenata lečenje može da dovede do potpunog izlečenja, kod drugih agresivni tretman može da dovede do značajnog fizičkog oštećenja ili invaliditeta. Da bi se obezbedilo brzo obnavljanje optimalne funkcije, treba uključiti ranu rehabilitaciju kroz multiple fizikalne modalitete, radnu terapiju, protetičke i ortotičke aparate kojima bi se obezbedio blagovremeni i bezbedni povratak aktivnostima svakodnevnog života [73]. Svi napori savremene medicine okrenuti su maksimalnoj podršci kako bi se ublažio kancerski bol, obučio pacijent

veštinama vežbanja i kretanja kako bi se pružila šansa bolesniku za dostojanstvenim i kvalitetnijim životom. Suštinska važnost za povratak pacijenta optimalnom funkcionisanju je dobra komunikacija između onkologa - pulmologa, hirurga, anesteziologa, neurologa, fizijatra i ostalih članova tima. Predrasude i raniji stavovi o kontraindikovanoj primeni modaliteta fizikalne medicine i rehabilitacije u terapiji bolesnika obolelih od maligne bolesti su izmenjeni. Terapijski modaliteti fizikalne medicine i rehabilitacije koji se u današnje vreme primenjuju kako bi se ublažio bol kod pacijenata obolelih od kancera, a nedavne studije su to i dokazale su TENS, akupunktura, kineziterapija i odgovarajuće ortoze.

### **1.18. Transkutana električna nervna stimulacija (TENS)**

TENS je neinvazivni oblik električne stimulacije – tehnika draženja perifernih nervnih vlakana električnom strujom koja u osnovi deluje tako što se impulsi električne struje "isporučuju" preko neoštećene površine kože u cilju modulacije bolnih impulsa i ublažavanja bola. TENS se može implementirati u različitim kombinacijama frekvencija i intenziteta za ublažavanje bola [74,75]. "The gate - control" teorija bola je promovisana u radovima Melzacka i Valla još 1967. godina, a poslužila je kao osnova objašnjenja mehanizma dejstva TENS-a u terapeutske svrhe. Zapravo radi se o tepriji "ulaznih vrata" koja predstavlja presinaptičku inhibiciju u zadnjem rogu kičmene moždine. Suština je u selektivnoj aktivacija kožnih aferentnih senzitivnih nervnih vlakana - A beta ( $A\beta$ ) i tom prilikom se blokira prenos nociceptivnih impulsa putem c i A $\delta$  vlakana prema višim nervnim centrima.

TENS kao posredovana neuronska stimulacija uzrokuje oslobađanje opioida koji suprimiraju bolove. EFNS navodi, na osnovu 9 kontrolisanih studija, sa 200 slučajeva obrađenih neuropatskih bolova, da je TENS terapija, superiornija u smanjenju bolva od placebo. Studije su sprovedene kod pacijenata sa dijabetičnom polineuropatijom, perifernom mononeuropatijom traumatskog porekla, kod bolne cervikalne radikulopatije i kod pacijenata sa hroničnim bolom koji uključuje neuropatsku komponentu [72-76].

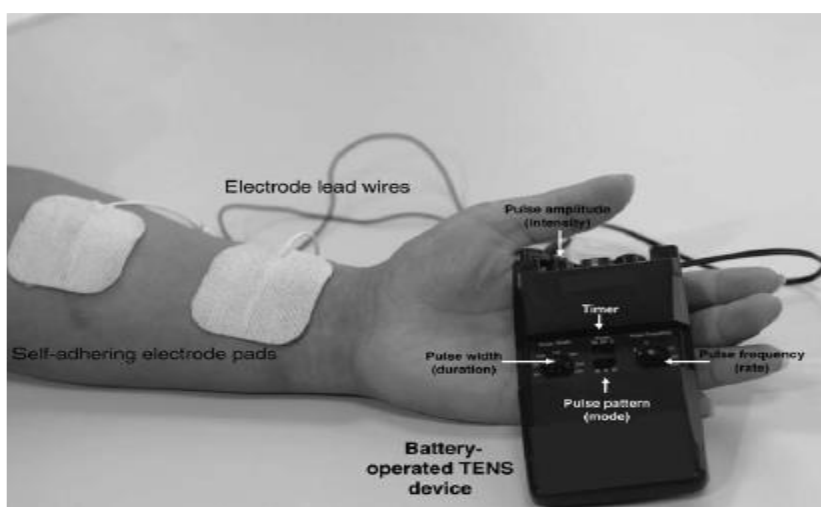


Slika 9. Blokada bolnog signala

Kılınç M i saradnici [77], 2014. godine objavljuju rezultate istraživanja gde je očigledan učinak TENS – a na smanjenje neuropatskog bola za 38% u grupi pacijenata sa perifernim neuropatijama različitog porekla kao što su: hereditarna neuropatija, diabetesneuropatija, diskogena neuropatija, Thoracic outlet syndrome neuropatija, neuropatija nakon preloma humerusa, neuropatija nakon cerebrovaskularnog insulta, neuropatija kod Multiple sclerosis, neuropatija kod povrede kičme, neuropatija kod Parkinsonove bolesti [77].

TENS je neinvazivna analgetska metoda koja se koristi za uklanjanje nociceptivnog, neuropatskog i bola skeletno-mišićnog sistema. U toku primene TENS-a električni impulsi se generišu uz pomoć portabilnog pulsog generatora i prenose preko intaktne kože uz pomoć adhezivnih provodnika koji se nazivaju elektrode. Elektrode se postavljaju preko bolnih dermatoma (slika10.). Ukoliko je koža oštećena elektrode se postavljaju proksimalno. Efekti metode se brzo javljaju tako da pacijenti mogu sami primenjivati TENS i titirati potrebnu dozu za uklanjanje bola jer ne postoji potencijal za predoziranje. Maksimalna analgezija se javlja kada TENS proizvodi jaku, ali bezbolnu električnu paresteziju ispod elektroda. Ova metoda se najviše koristi za simptomatsko uklanjanje akutnog i hroničnog bola koji nije povezan sa malignitetom, ali i za palijativno lečenje bola kod pacijenata sa koštanim karcinomima i koštanim

metastazama. Postoje tvrdnje da se TENS ima antiemetičko dejstvo kao i povoljan efekat na zarastanje rana, ali se ređe koristi za ove svrhe.



Slika 10. TENS uređaj se sastoji od ručnog stimulišućeg uređaja koji generiše električne impulse koji se prenose preko intaktne površine kože na koju se postavljaju elektrode. Pacijenti mogu podešavati amplitudu (mA), frekvencu (broj impulsa u sekundi- pps), vreme trajanja ( $\mu$ s) i vrstu impulsa.

**TENS metode:** Različite metode TENS-a se koriste za selektivnu aktivaciju određenih nervnih vlakana preko kojih se aktiviraju mehanizmi koji dovode do olakšanja od bola. Tabela 10 prikazuje glavne tehnike i mehanizme dejstva TENS-a.

Tabela 10. TENS metode i klinička primena

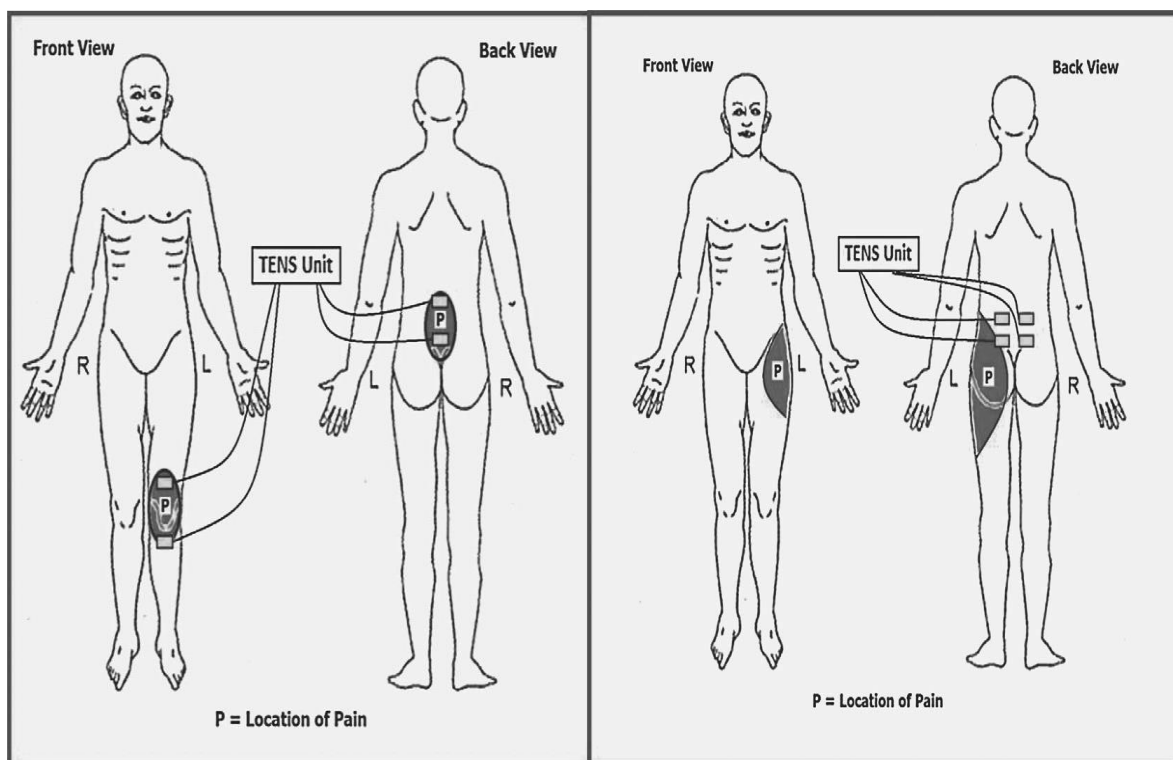
	<b>Fiziološko dejstvo</b>	<b>Klinička primena</b>
<b>Konvencionalni TENS</b>	Selektivno aktivira vlakna velikog prečnika (A $\beta$ ) sa niskim pragom draži za izazivanje segmentne analgezije	Mali intenzitet / visoka frekvencija TENS se aplikuje na mestu bola, proizvodi "jaku, ali podnošljivu TENS paraesteziiju ". Aplikuje se dok god traje bol
<b>Akupunkturni TENS</b>	Izazivanje mišićne kontrakcije koja aktivira mala aferentna mišićna vlakana koja izazivaju ekstrasegmentalnu analgeziju	Visok intenzitet /niska frekvencija  TENS preko mišića, akupunkturnih tačaka ili trigger tačaka, proizvodi "jaku, ali komfornu mišićnu kontrakciju ". Aplikacija traje 15-30 minuta
<b>Intenzivni TENS</b>	Stimulacija malih, kutanih aferentnih A-delta (A $\delta$ ) vlakana sa visokim pragom draži da bi se blokirala transmisija bolnih senzacija PNV i izazvala ekstrasegmentalna analgezija	Visok intenzitet, visoka frekvencija TENS preko nerava koji polaze sa bolnih mesta do izazivanja "maksimalno tolerantne (bolne) TENS paraesteziije ". Aplikacija traje nekoliko minuta

Najčešće korišćena metoda za većinu pacijenata je konvencionalni TENS. Internacionalna Asocijacija za proučavanje bola (IASP) opisuje ovu metodu kao visoko frekventnu (50-100Hz), niskog intenziteta (bezbolna parestezija) i kratkog trajanja (50-200 $\mu$ s). Cilj ove metode je stimulacija debelih, neoštećenih aferentnih (A $\beta$ ) vlakana sa niskim pragom draži, u dermatomima povezanim sa bolom (Figure 2a). Stimulacija ovih vlakana inhibira transmisiju bola do centralnog nervnog sistema. Aktivacija A-beta (A $\beta$ ) vlakana je postignuta povećanjem amplitude električnog impulsa do nastanka jake, bezbolne parestezija ispod elektroda. Konvencionalni TENS (niski intenzitet) uklanja bol segmentno, bez oštećenja. Korišćenjem TENS-a većeg intenziteta povećava



se verovatnoća aktivacije ekstrasegmentnih descendentnih inhibitornih puteva bola i nastanak difuznog oštećenja inhibitornih kontrola. TENS vrši perifernu blokadu aferentnih impulsa koji nastaju u perifernim strukturama ("busy line-effect").

**Klinička primena TENS-a:** Tokom primene TENS-a elektrode se postavljaju na intaktnu kožu na određenim dermatomima (gde je prisutan bol). U slučaju postojanja taktilne alodinije te regije, TENS može pogoršati intezitet bola i u tom slučaju se primenjuje na proksimalnim nervnim završecima u odnosu na regiju bola ili se pak koristi neurotomalni obrazac kada se elektrode postavljaju paravertebralno u nivou odgovarajućeg centra u kičmi [77,78]. Tokom primene konvencionalnog TENS-a prema pacijentu se podešava amplituda električnog impulsa na željeni nivo da bi se postigla jaka, bezbolna parestezija. TENS se ne sme koristiti u vodi ili u toku rada sa elektročnim mašinama, kao i u toku vožnje. Može se koristiti više puta dnevno po potrebi. Elektrode se ne smeju postavljati iznad mesta sa aktivnim malignitetom, izuzev u palijativnoj negi ovih pacijenata, uz nadzor lekara specijaliste. Najčešća neželjena dejstva su iritacija kože i kontaktni dermatitis na mestima gde su postavljene elektrode. Mučnina i vrtoglavica se mogu javiti kod nekih pacijenata. Slika 11 pokazuje poziciju elektroda pri terapijskoj primeni [77,78].



Slika 11. Aplikacija elektroda po bolnim dermatomima i neurotomima.  
*Loh J at all. Pain Med. 2015;16(6):1204-10.*

## 1.19.. Indikatori kvaliteta života

Godinama se, tokom ispitivanja terapije i stanja pacijenata obolelih od različitih bolesti, kao mera ishoda koristilo samo vreme preživljavanja ili odgovor na primenjenu terapiju. Ovaj pristup bio je u suprotnosti sa opšte prihvaćenim principom sažetim u definiciji zdravlja Svetske zdravstvene organizacije: „Stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne prosto odsustvo bolesti ili onesposobljenosti“. Osim interesovanja za uticaj terapije na pokazatelje osnovne bolesti, sve je veće interesovanje za opšte funkcionisanje pacijenta. U sve veći broj studija uključuju se i indikatori kvaliteta života, pored osnovnih karakteristika i pokazatelja progresije bolesti [98,99].

U poslednjih 30 godina veliki broj upitnika razvijen je za merenje i praćenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem („health-related quality of life), što najčešće uključuje fizičke, socijalne i psihološke aspekte funkcionisanja. Postoje opšti upitnici,

osmišljeni tako da procenjuju kvalitet života kod grupa „nebolelih“. Takvi su na primer Short-Form-36 upitnik (skraćeno: SF-36) ili Notingemski zdravstveni profil („Nottingham Health Profile“ – NHP) [100,101]. Sa druge strane, davno je uočena potreba da se naprave upitnici specifični za određene grupe pacijenata. Za pacijente obolele od raka, razvijeni su upitnici Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), Roterdamska lista simptoma (Rotterdam Symptom Checklist – RSCL), Indeks funkcionalnog života sa rakom (Functional Living Index Cancer – FLIC), kao i Skala za funkcionalnu procenu terapije raka (Functional Assessment of Cancer Therapy scale – FACT) [102 - 105].

Upitnik QLQ-C30 često se koristi za procenu kvaliteta života kod različitih grupa pacijenata obolelih od raka. Najčešći ciljevi istraživanja u kojima je korišćen ovaj upitnik tiču se upoređivanja između grupa dijagnoza i stadijuma bolesti, merenje/procena promena u kvalitetu života, npr. pre i posle terapije ili tokom progresije bolesti, a ovaj upitnik koristi se i u kliničkim ispitivanjima.

## **2. Ciljevi istraživanja**

---

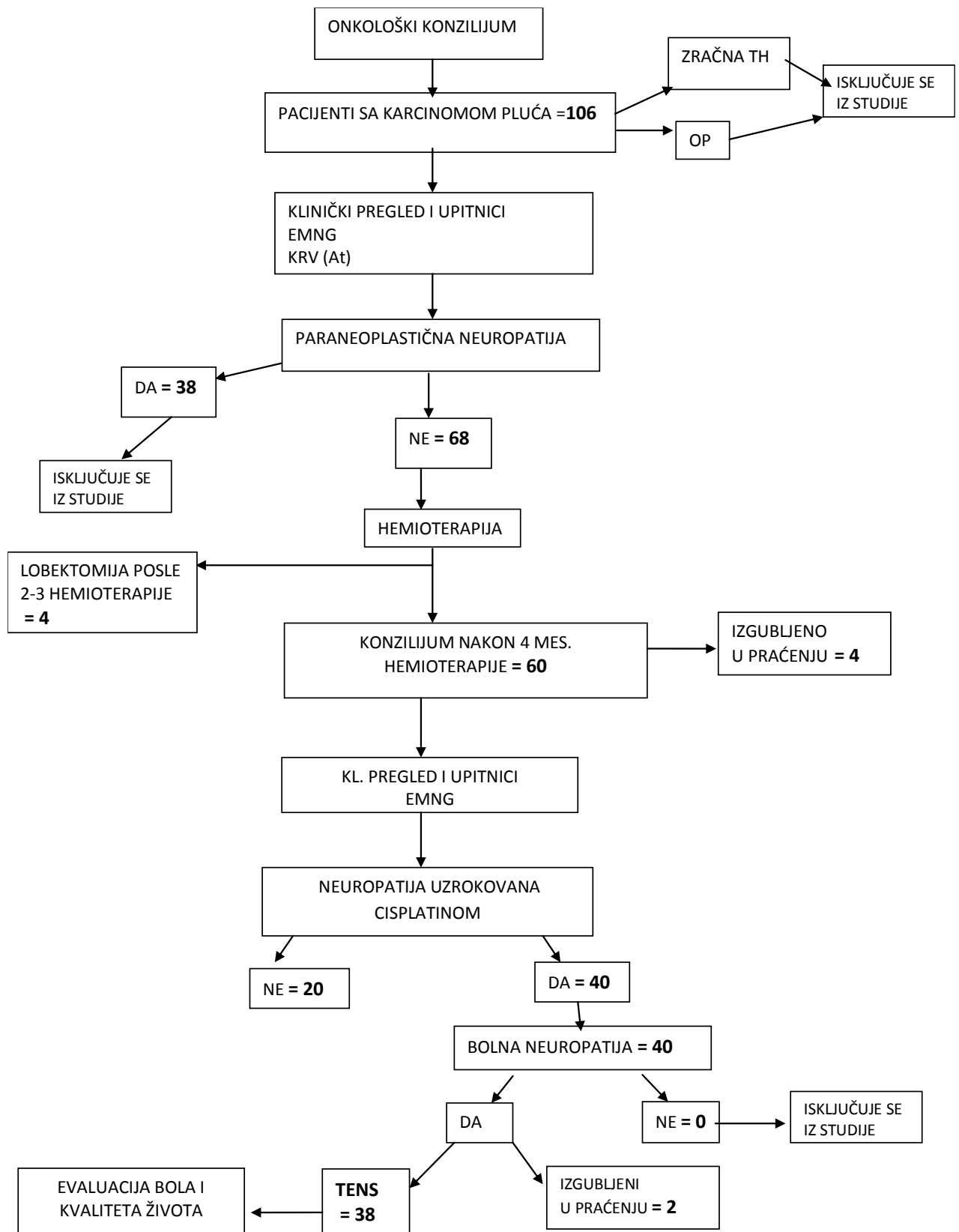
1. Ispitati učestalost paraneoplastičnih neuropatija i neuropatija izazvanih cisplatinskom terapijom kod bolesnika obolelih od karcinomom pluća
2. Ispitati efekat Transkutane Električne Nervne Stimulacije na intenzitet bola kod pacijenata sa bolnom neuropatijom izazvanom cisplatinom
3. Ispitati kvalitet života bolesnika obolelih od karcinoma pluća na terapiji cisplatinom pre i posle primene Transkutane Električne Nervne Stimulacije kod bolnih neuropatija
4. Utvrditi prediktore nastanka cisplatinske neuropatije kod pacijenata obolelih od karcinomom pluća

### **3. Metod istraživanja**

---

Procena učestalosti paraneoplastičnih polineuropatija i polineuropatija uzrokovanih cisplatinom kod bolesnika sa karcinomom pluća izvršena je po principu panel sudije. Istraživanje je obavljeno od decembra 2013. god. do januara 2018. god. u Kliničkom centru Srbije, na Klinici za pulmologiju, Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinici za neurologiju. Ispitivanjem je obuhvaćeno 106 bolesnika sa dijagnostikovanom karcinom pluća. Ispitivanje je podeljeno u tri faze. Prvi deo istraživanja obavljen je kroz prospektivnu kohortnu studiju, dok je u drugom delu praćena subkohorta bolesnika lećenih cisplatinskom hemioterapijom, po principu panel studije. Treća faza istraživanja pratila je ispitanike sa klinički i elektrofiziološki dijagnostikovanom neuropatijom pre i posle terapije TENS-om.

Protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Kliničkog centra Srbije, a pismeni informisani pristanak dobijen je od svakog pacijenta pre studijskog angažmana.



**Grafikon 2. Algoritam istraživanja**



**I DEO ISTRAŽIVANJA:** Sagledavanje osnovnih karakteristika bolesnika sa karcinomom pluća i učestalosti paraneoplastične polineuropatije u našoj sredini

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanike u našoj studiji su činili svi pacijenti sa konsekutivno dijagnostikovanim karcinomom pluća i sa histopatološkom potvrdom o podtipu karcinoma pluća. Pacijente su uključivani u studiju pre započinjanja onkološke terapije. Prvi kontakt sa ispitanicima je bio po njihovom prvom dolasku na Konzilijum za onkološke pacijente u Dnevnu bolnicu Klinike za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije, radi propisivanja konzilijarne odluke o njihovom lečenju. Svi pacijenti su donosili na uvid patohistološki nalaz o potvrdi podtipa karcinoma pluća, laboratorijske analize, radiografije pluća.

Vreme proteklo od postavljanja dijagnoze do početka lečenja je bilo ujednačeno za sve ispitanike. Selekcija ispitanika se vršila na osnovu uključujućih kriterijuma za studiju.

#### **Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju bili bi:**

- Histopatološki dijagnostikovan karcinom pluća
- Pacijenti sa mestom boravka na području Republike Srbije
- **ECOG Performance status** (Istočna kooperativna onkološka grupa – Status izvršenja)  $\leq 3$  [24] je skala na osnovu koje se procenjuje koliko je pacijentova bolest uznapredovala, tj. kako bolest interferira sa aktivnostima svakodnevnog života. Sadrži 5 gradusa pri čemu je gradus 0 puna aktivnost bolesnika u svakodnevnim aktivnostima, a 5 smrtni ishod
- Pacijenti starosti iznad 18 godina
- Pacijenti koji se prvi put javljaju na konzilijum pre započinjanja onkološke terapije

#### **Kriterijumi za isključivanje iz studije:**

- Pacijenti sa intoksikacijama etilične etiologije, povišen nivo šećera u krvi - dijabetičari, povećan nivo azotnih materija kod bubrežne insuficijencije, povećan nivo hormona štitne žlezde kod hipertireoze, pacijenti sa pridruženim sistemskim bolestima, sarkoidozom, hematološkim oboljenjima, oboleli od hepatitisa, HIV-a, prethodne radioterapije, traume ili hirurške intervencije (< 6 meseci), pacijenti sa deficitom vitanina B12.

**Svi bolesnici uključeni u studiju bili su podvrgnuti sledećim ispitivanjima na prijemu:**

(sa ciljem skrininga na postavljanje dijagnoze paraneoplastične neuropatije)

### 3.2. Sociodemografski upitnik

U svhu ispitivanja sačinjen je Upitnik koji je sadržao sledeće socodemografske stavke: pol i starost pacijenta, mesto stanovanja, bračni status, obrazovni nivo, okolnosti stanovanja - kuća (sam/sa nekim)/institucija, podaci o konzumiranju cigareta (aktuelni pušači/bivši pušači/nepušači, godine pušenja/paklica dnevno), podaci o malignoj bolesti: stadijum kancerske bolesti i histopatološka tipizacija, konzilijarna odluka o daljem lečenju.

### 3.3. Klinički pregled

- **Neurological symptom survey** (anketa neuroloških simptoma) - ispitivanje neuroloških simptoma se sastoji od 26 pitanja kojima se vrši procena prisustva jednostranih ili obostranih senzitivnih i/ili motornih neuroloških simptoma na gornjim i donjim ekstremitetima. Mogući ponuđeni odgovori su "da" ili "ne", a postojanje samo obostranih neuroloških simptoma i znakova govori u prilog dijagnoze neuropatije; ispitani su mišićni refleksi mišića na gornjim i donjim ekstremitetima i gruba mišićna snaga (GMS).

- **MRC SUM SCORE - Kvantitativna procena mišićne snage** – Test koji se koristi za procenu snage mišića gornjih i donjih ekstremiteta. Procena grube mišićne snage navedenih mišića se radi obostrano, pri čemu se rangiranje vrši od 0 (odsustvo pokreta) do 5 (normalna snaga mišića). Vrednosti ovog skora se kreću u intervalu od 0 (potpuna oduzetost sva 4 ekstremiteta) do 80 (puna snaga svih ispitivanih mišića) [81];

- **DN4 - Douler Neuropathique en 4 questions – Neuropatski bol u 4 pitanja**, anketni upitnik, pomaže u dijagnozi neuropatskog bola, razdvaja nociceptivni od neuropatskog bola. Sastoji se iz dva dela. Prvi deo čine 7 stavki koji opisuju kvalitet bola, baziran na intervju sa pacijentom i opisuje senzitivne simptome koje oseća pacijent i drugi, baziran na kliničkom pregledu, ima 3 stavke kojima se ispituje da li postoji smanjen osećaj na dodir ili ubod iglom (hiposteziya) i da li se laganim pritiskom četke preko kože povećava ili pojavljuje bol (alodinija). Svi potvrđni odgovori vrednuju se jednim bodom, a svi negativni odgovori se ocenjuju sa „ne“ i dobijaju 0 bodova. Rezultati se sabiraju i skor  $\geq 4$  je neuropatskog porekla [82].

### 3.4. Elektrofiziološko ispitivanje (ENG)

**Kabinet za elektromioneurografiju** na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KCS

Standardne studije provodljivosti nerva izvršene su bilateralno na gornjom i donjim ekstremitetima, standardnim procedurama sa površinskim perkutanim elektrodama, odnosno prstenastim – ring elektrodama za ispitivanje senzitivne provodljivosti, na aparatu za elektromioneurografiju Medelec Synergy Oxford Instruments (Viasis, UK). Ispitivanje su izvodili nadležni doktori iz pomenutog kabineta za elektromioneurografiju (B.M., M.P.S., A.J.) Izmereni parametri koje smo uključivali u bazu podataka su: složeni motorni akcioni potencijali (CMAPs) registrovani na m. abductor pollicis (APB), abductor digiti minimi (ADM), extensor digitorum brevis (EDB) i flexor hallucis brevis (FHB). Procenjujane su distalne i proksimalne latence motornih nerava, brzine provodljivosti motornih nerava i latentnost F-talasa (najkraći u svakom slučaju). Na gornjim ekstremitetima: n. medianus i n. ulnaris – motorna brzina provođenja, distalna latenca, zbirni akcioni potencijal (CMAP), F talas, sezivna brzina provođenja (SBP - II, odnosno V prst), akcioni potencijal senzitivnog nerva (SNAP), na donjim ekstremitetima: n. tibialis i n. peroneus – motorna brzina provođenja, distalna latenca, zbirni akcioni potencijal (CMAP), F talas. N. suralis - sezivna brzina provođenja (SBP), akcioni potencijal senzitivnog nerva (SNAP) [83]. Ukoliko se elektroneurografskim pregledom registrovala senzitivna aksonalna neuropatija u najmanje jednom perifernom nervu sa sniženim amplitudama SNAP ili odsutnim SNAP, to smo prihvatili kao pozitivan nalaz za postojanje periferne neuropatije.

### 3.5. Antineuralna antitela

**Detekcija antineuronalnih antitela** je određivana u serumu bolesnika metodom indirektno imunofluorescence korišćenjem komercijalnog Euroimmun ag kita za detekciju anti- Hu, Yo, Ri, CV2, Ma2/Ta i amfifizin antitela u IgG klasi u **Genetskoj laboratoriji Klinike za neurologiju, Kliničkog centra Srbije**. Ispitivanje je vršio nadležni neurolog koji ordinira u pomenutoj ambulanti (I.B.)[47]

### 3.6. Kvalitet života pacijenata

#### Upitnik o procena kvaliteta života bolesnika obolelih od maligne bolesti:

**Upitnik EORTC QLQ - C30** (Evropska organizacija za istraživanje i lečenje obolelih od raka - Upitnik kvaliteta života) [84]. Upitnik sadrži 30 pitanja koja se odnose na kvalitet obavljanja dnevnih aktivnosti u odnosu na fizičko stanje i opšte zdravstveno stanje – stanje organskih sistema, prisustvo depresije, opisuje subjektivni osećaj pacijenta u odnosu na bolest i porodicu i samoocenjivanje opšteg zdravstvenog stanja u periodu od 7 dana pre testiranja. Mogući skor se nalazi na skali od 0 do 100, a viši skor označava bolji kvalitet života; Upitnik sadrži sledeće subskale: QL – opšti zdravstveni status (veći skor-bolje funkcionisanje), PF – fizičko funkcionisanje, RF – funkcionalnost, EF-emocionalno funkcionisanje, CF – kognitivno funkcionisanje, SF-socijalno funkcionisanje, Skala simptoma (više simptoma, loše funkcionisanje), FA-umor, NV-mučnina i povraćanje, PA-bol, Single-item Symptom Scores - pojedinačna skala simptoma (više simptoma, loše funkcionisanje), DY – otežano disanje, SL-nesanica, AP-gubitak apetita, CO- opstipacija, DI-dijareja, FI- finansijske teškoće, QLQ-C30 ukupan rezultat (bolje funkcionisanje, manje simptoma)

#### Upitnik procene kvaliteta života bolesnika na terapiji obolelih od karcinoma pluća:

**FACT – L** (Funkcionalna procena obolelih od raka – pluća na terapiji) [85]; Upitnik sadrži 5 podskala sa pitanjima koja opisuju fizičko stanje pacijenta, društveno i porodično okruženje, emocionalno stanje, funkcionalno stanje i dodatne brige u poslednjih 7 dana pre hemoterapije. Skoruje se od 0 do 4 gde je nula - nimalo, a 4 - veoma mnogo. Veći skor označava bolji kvalitet života. Istraživanje je registrovano, a za korišćenje upitnika FACT i EORTC grupa je izdala odobrenje za korišćenje i to prevoda na srpski jezik. Upitnik sadrži sledeće subskale: PWB-subskala fizičkog stanja, SWB-subskala socijalnog/porodičnog stanja, EWB-subskala emocionalnog stanja, FWB-subskala funkcionalnog stanja, FACT-G krajnji / ukupni rezultat (PWB+SWB+EWB+FWB), LCS subskala karcinoma pluća, FACT-L krajnji / ukupni rezultat (PWB+SWB+EWB+FWB+LCS), FACT-L-TOI-indeks ishoda studije (PWB+FWB+LCS)

Istraživač je licenciran za korišćenje oba upitnika.

**II DEO ISTRAŽIVANJA:** utvrđivanje novonastalih neuropatija – indukovanih cisplatinom u okviru Dnevne bolnice za hemoterapiju na Klinici za Pulmologiju i na

## **Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju**

Ispitivanje je nastavilo 68 pacijenata kod kojih je početnom evaluacijom ustanovljeno da nemaju perifernu neuropatiju. Putem prospektivne kohortne studije po principu panel studije, izvršeno je ispitivanje kod 60 pacijenata. Kohortu su činili samo bolesnici sa karcinomom pluća kojima je na osnovu konzilijarne odluke ordinirana hemoterapija. U periodu od nekoliko dana od konzilijarne odluke svi bolesnicisu započeli sa prvim ciklusom hemotetrapije, a nakon četvrtog ciklusa su ponovo pregledani. Osam pacijenata je izgubljeno tokom perioda praćenja, 4 zbog ordinirane radioterapije nakon 2-3 hemioterapije, a za 4 bolesnika nemamo nikakve podatke.

U ovoj fazi ispitivanja sagledani su:

### **a) Učestalost novonastalih neuropatija**

### **b) Prisustvo neuropatskog bola**

- 1. Klinički pregled:** Skala neuroloških simptoma, MRC SUM skor, DN4 kao i ENG pregled
- 2. VAS skala bola** - Vizuelno Analogna Skala bola je merni instrument intenziteta bola, subjektivnog osećaja bola kod bolesnika. Konstruisana je kao horizontalna linija koja označava nepostojanje bola, preko srednjeg intenziteta do maksimalnog osećaja bola. Pacijent svoju percepciju bola označava vertikalnom linijom na određenoj tački skale kao količinu bola u tom trenutku. Okretanjem skale na drugu stranu dobija se numeričku vrednost bola koja odgovara subjektivnom osećaju bolesnika [85].

## **3.7. Kvalitet života pacijenata nakon 4 meseca hemioterapije**

- 1. Upitnik o proceni kvaliteta života bolesnika obolelih od maligne bolesti - Upitnik EORTC QLQ - C30**
- 2. Upitnik procene kvaliteta života bolesnika na terapiji kod karcinomom pluća – FACT – L**

Nakon izvršenih pregleda izdvojile su se dve grupe ispitanika:

**I. prva grupa**– 40 pacijenata kod kojih se tokom primene hemioterapije razvila cisplatinska neuropatija manifestovana kroz neuropatske simptome i dokazana ENG pregledom;

**II. druga grupa**–20 pacijenata kod kojih se neuropatija nije razvila nakon 4 meseca hemioterapije;

Procenjivani su klinički prediktori za nastanak cisplatinom uzrokovanih neuropatija (sociodemografske karakteristike, stadijum bolesti, histopatološki tip karcinoma, doza primenjenog citostatika i vremensku distribuciju neuropatskih tegoba u odnosu na broj ciklusa hemioterapije) i kvalitet života ove dve grupe pacijenata i poredili ih.

**III DEO ISTRAŽIVANJA: Istraživanje je izvršeno na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Ambulantno – polikliničkom delu**

### **3.8. Primena TENS-a za smanjenje neuropatskog bola**

Treći deo istraživanja nastavili su pacijenti kod kojih se razvila bolna neuropatija nakon 4 meseca hemioterapije. Istraživanje je započelo 40 bolesnika, a završilo 38. Dva pacijenta su se izgubila u periodu praćenja. Od ispitanika je traženo da jasno preciziraju lokalizaciju bola, deo tela u kome je bolna regija, što je bilo obeleženo na dijagramu na terapijskom kartonu pacijenta. Intenzitet bola je procenjivan VAS skalom bola i tom prilikom je od pacijenta je traženo da se izjasni o subjektivnoj proceni inteziteta bola od mogućih 0 (bez bola) do 10 (najteži mogući bol). Bol je evaluiran DN4 upitnikom radi procene senzitivnih simptoma. Svim pacijentima je sproveden upitnik o procena kvaliteta života bolesnika obolelih od maligne bolesti - EORTC QLQ - C30 i Upitnik procene kvaliteta života bolesnika na terapiji kod karcinomom pluća – FACT – L.

Kod svih pacijenata je primenjivan TENS - 20 terapija, u trajanju od 4 nedelje, 5 dana nedeljno, po 30 min u jednoj seansi. Karakteristike strujnih talasa su bile sledeće: 2 kanala, 4 izvoda, frekvencija impulsa 80Hz/s, trajanje impulsa 200  $\mu$ s, jačina struje oko 60 mA. Intenzitet struje se prilagođavao prema subjektivnom osećaju pacijenta do osećaja

mravinjanja, bez bola i neprijatnosti. TENS elektrode su aplikovane dijagonalno sa centrom u zoni bola/neprijatnog senzitivnog osećaja kako bi strujna stimulacija prolazila kroz target zonu. Prijatno peckanje koje maskira osećaj bola kod pacijenta. Sve terapije je sprovodio fizioterapeut sa Klinike (S.B.). Testiranje bolesnika na početku i kraju terapije je vršio ordinirajući doktor, nosilac istraživanja (S.T.V.)

Procena neuropatskog bola i kvaliteta života pacijenata su evaluirani kroz vreme, pre primene i nakon 4 nedelje terapije TENS-om prethodno pomenutim testovima: DN4 - Douler Neuropathique en 4 questions, VAS – skala bola, Upitnik o procena kvaliteta života bolesnika obolelih od maligne bolesti - Upitnik EORTC QLQ - C30 i Upitnik procene kvaliteta života bolesnika na terapiji kod karcinomom pluća – FACT – L.

### 3.9. Statistička obrada podataka

Kategorički podaci prikazani su kao broj jedinica posmatranja i njihov procenat (u zagradi) u okviru grupe. Značajnost razlika u karakteristikama pacijenata između različitih kategorija istih ispitivana je  $\chi^2$  testom i Fišerovim egzaktnim testom (u slučaju da je broj jedinica posmatranja u ćeliji manji od 5). Numerički podaci su prvo analizirani grafički, a kasnije je njihova sličnost normalnoj raspodeli proveravana Shapiro-Wilks testom. Kada bi Shapiro-Wilks test potvrdio normalnost distribucije, promenjive su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija u tekstu i tabelama, a za utvrđivanje značajnosti razlike između grupa korišćen je Studentov t test i ANOVA. Kod promenjivih za koje je utvrđeno odstupanje od normalne distribucije, rezultati su prikazani kao medijana uz minimalnu i maksimalnu vrednost za kategoriju i ukupno (u zagradi), a za utvrđivanje značajnosti razlike između grupa pacijenata korišćen je Kruskal-Wallis test. Promene u kvalitetu života kroz vreme (npr. pre hemioterapije i posle hemioterapije; pre TENS-a i posle TENS-a) opisane su numerički i grafički, a za kvantifikovanje uticaja hemioterapije ili TENS-a na rezultate ispitivanja kvaliteta života pacijenata korišćeni su mešoviti linearni modeli, gde su vreme ili primenjena terapija bili fiksni efekat, a pacijent kod kojih je merenje kvaliteta života izvršeno više puta predstavljaju slučajni (random) efekat.

Statistička obrada podataka urađena je upotrebom **R programskog jezika** (verzija 3.4.2 - "Short Summer") i okruženja za statistiku. Podaci su učitani korišćenjem **openxlsx** paketa, prvobitno obrađeni upotrebom **Hmisc**, **dplyr**, **stringr** i **tidyr** paketima, prikazani upotrebom **compareGroups**, **ggplot2** i **stargazer** paketa a za mešovite linearne modele korišćen je **nlme** paket.

## **4. Rezultati istraživanja**

---



#### 4.1. Opšte karakteristike kohorte

U studiji je učestvovalo 106 pacijenata, od kojih je 74 bilo muškog, 32 ženskog pola. Prosečna starost populacije bila je 64 godine. Najmlađi pacijent imao je 47 godina, dok je najstariji imao 83 godine. **Tabela 12.** prikazuje opšte/demografske karakteristike naše ispitivane kohorte. 99% ispitanika spada u grupu pušača, a samo 1% spada u grupu nepušača (nikada pušio). Među pušačima, 33 (31,4%) ispitanika su bivši pušači, prestali sa pušenjem u periodu manjem od godinu dana, a 72 (68,6) ispitanikas sadašnjipušači. Samo jedna osoba, ženskog pola, nikada nije pušila. U proseku, ispitanici su pušili 40 godina, po 25 cigareta dnevno. Među muškarcima, 49 pacijenata (66%) bili su pušači, a 25 (34%) bivši pušači. Među ženama 23 pacijentkinje bile su pušači (72%), a 8 (25%) bivši pušači. Samo jedna žena u celoj ispitivanoj populaciji nije nikada pušila cigarete. Pacijenti su aktivno pušili u proseku 40 godina, dok su pacijentkinje pušile 32 godine. Ova razlika između muškaraca i žena bila je statistički značajna ( $p = 0,015$ ). Muškarci su u proseku pušili 30 cigareta dnevno (između 10 i 75 cigareta dnevno), dok su žene pušile u proseku 20 cigareta dnevno (do maksimalnih 40). I ova razlika između muškaraca i žena bila je statitički značajna ( $p < 0,001$ ). Profil naših ispitanika je: 82% bolesnika je bilo u braku, 71% srednjeg obrazovanja, 51% u penziji. Zaposlenih je bilo 34%, a 92% je živelo sa nekim bliskim u stanu.

**Tabela 12.** Opšte karakteristike ispitivane kohorte

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Životno doba	64 (47-83)	64 (49-82)	62 (47-83)	0.560
Status pušenja:				0.225
Nikad pušio	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	
Bivši pušač	33 (31%)	25 (34%)	8 (25%)	
Pušač	72 (68%)	49 (66%)	23 (72%)	
Kada je prestao da puši (god)	0 (0-16)	0 (0-16)	0 (0-15)	0.354
God aktivnog pušenja	40 (0-60)	40 (16-60)	32 (0-60)	0.015
Broj cigareta dnevno	25 (0-75)	30 (10-75)	20 (0-40)	<0.001
Bračni status:				0.423
U braku	87 (82%)	63 (85%)	24 (75%)	
Udovac	10 (9%)	5 (7%)	5 (16%)	
Razveden	4 (4%)	3 (4%)	1 (3%)	
Nikad u braku	5 (5%)	3 (4%)	2 (6%)	
Obrazovanje:				0.070
Osnovna škola	11 (10%)	8 (11%)	3 (9%)	
Srednja škola	75 (71%)	54 (73%)	21 (66%)	
Viša škola	9 (8%)	8 (11%)	1 (3%)	
Fakultet	11 (10%)	4 (5%)	7 (22%)	
Zaposlen				0.843
Nezaposlen	16 (15%)	11 (15%)	5 (16%)	
Zaposlen	36 (34%)	24 (32%)	12 (38%)	
U penziji	54 (51%)	39 (53%)	15 (47%)	
Status stanovanja:				0.239
Sam	8 (8%)	4 (5%)	4 (12%)	
Sa nekim bliskim	98 (92%)	70 (95%)	28 (88%)	

U **Tabeli 13.** su prikazane karakteristike ispitivane kohorte u odnosu na karcinom pluća. Najveći broj pacijenata uključen je u studiju u III (53%) i IV (40%) stadijumu bolesti. U pogledu stadijuma bolesti nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena. Prema histopatološkoj podeli karcinoma 70% je pripadalo NSCLC i 30% SCLC. Kada se posmatra tip tumora, zapaža se da je ukupno bilo 37% skvamocelularnog karcinoma, 31% adenocarcinoma i, 31% mikrocelularnog. Značajno veći procenat muškaraca (45%) u odnosu na žene (19%) imao je skvamocelularni karcinom pluća ( $p=0,036$ ). Sitnoćelijski karcinom imalo je 30% ispitanika, a razlik a između muškaraca i žena nije bila statistički značajna ( $P=0,191$ ).

**Tabela 13.** Karakteristike ispitivane kohorte prema bolesti

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Stadijum bolesti na prijemu:				0.889
I stadijum	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	
II stadijum	5 (5%)	4 (6%)	1 (3%)	
III stadijum	55 (53%)	37 (51%)	18 (56%)	
IV stadijum	42 (40%)	30 (42%)	12 (38%)	
Tip tumora:				0.036
Sitnoćelijski	33 (31%)	20 (27%)	13 (41%)	
Adenokarcinom	33 (31%)	20 (27%)	13 (41%)	
Skvamocelularni	39 (37%)	33 (45%)	6 (19%)	
Sitnoćelijski/nesitoćelijski:				0.191
Sitnoćelijski	32 (30%)	19 (26%)	13 (41%)	
Nesitoćelijski	74 (70%)	55 (74%)	19 (59%)	

## 4.2. Neurološko ispitivanje

U **Tabeli 14.** prikazani su rezultati neurološkog ispitivanja pacijenata na početku istraživanja. Najveći broj pacijenata (preko 90%) mogao je da obavlja lagane kućne i profesionalne poslove. Preko 80% pacijenata oba pola imao je urednu trofiku na gornjim i donjim ekstremitetima, a u slučaju patološkog nalaza oštećenje je bilo globalnog tipa u preko 70% slučajeva kod pacijenata oba pola. Kod većine neuroloških proba nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena, osim u slučaju Romberg probe, gde se nestabilnost sa otvorenim očima češće javljala kod muškaraca (27%) nego kod žena (16%), dok se nestabilnost sa zatvorenim očima češće javljala kod žena (27%) nego kod muškaraca (3%). Ova razlika bila je statistički značajna ( $p = 0,006$ ).

**Tabela 14.** Rezultati neurološkog ispitivanja ispitivane kohorte

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
ECOG 1				1.000
Lagani kućni i profesionalni poslovi	97 (95%)	69 (95%)	28 (97%)	
Samo lagani kućni poslovi	5 (5%)	4 (5%)	1 (3%)	
Trofika na gornjim ekstr.				0.768
Uredna	91 (86%)	64 (86%)	27 (84%)	
Patološka	15 (14%)	10 (14%)	5 (16%)	
Patološki nalaz na gornjim ekstr.				0.670
Proksimalno	3 (20%)	2 (20%)	1 (20%)	
Distalno	1 (7%)	0 (0%)	1 (20%)	
Globalno	11 (73%)	8 (80%)	3 (60%)	
Trofika na donjim ekstr.				1.000

Uredna	89 (84%)	62 (84%)	27 (84%)	
Patološka	17 (16%)	12 (16%)	5 (16%)	
Patološki nalaz na donjim ekstr.				1.000
Proksimalno	2 (12%)	2 (17%)	0 (0%)	
Distalno	2 (12%)	1 (8%)	1 (20%)	
Globalno	13 (76%)	9 (75%)	4 (80%)	
Stisak šake				0.100
Normalan	82 (77%)	61 (82%)	21 (66%)	
Oslabljen	24 (23%)	13 (18%)	11 (34%)	
Proba prst - nos				0.970
Normalan nalaz	88 (83%)	62 (84%)	26 (81%)	
Lako oštećenje	18 (17%)	12 (16%)	6 (19%)	
Proba peta - koleno				0.523
Normaln nalaz	81 (76%)	54 (73%)	27 (84%)	
Lako oštećenje	24 (23%)	19 (26%)	5 (16%)	
Teško oštećenje	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Romberg				0.006
Normalan nalaz	71 (68%)	52 (70%)	19 (61%)	
Nestabilnost (oči otvorene)	25 (24%)	20 (27%)	5 (16%)	
Nestabilnost (oči zatvorene)	9 (9%)	2 (3%)	7 (23%)	

U *Tabeli 15.* prikazani su rezultati neuroloških proba hoda. Najveći broj pacijenata imao je normalan hod, uz moguće probe hoda na prstima, petama i Tandem hoda. Ustajanje iz čučnja bilo je takođe moguće kod većine pacijenata uključenih u ovu studiju (preko 60%). Nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena u pogledu proba hoda i ustajanja iz čučnja.

**Tabela 15.** Rezultati proba hoda

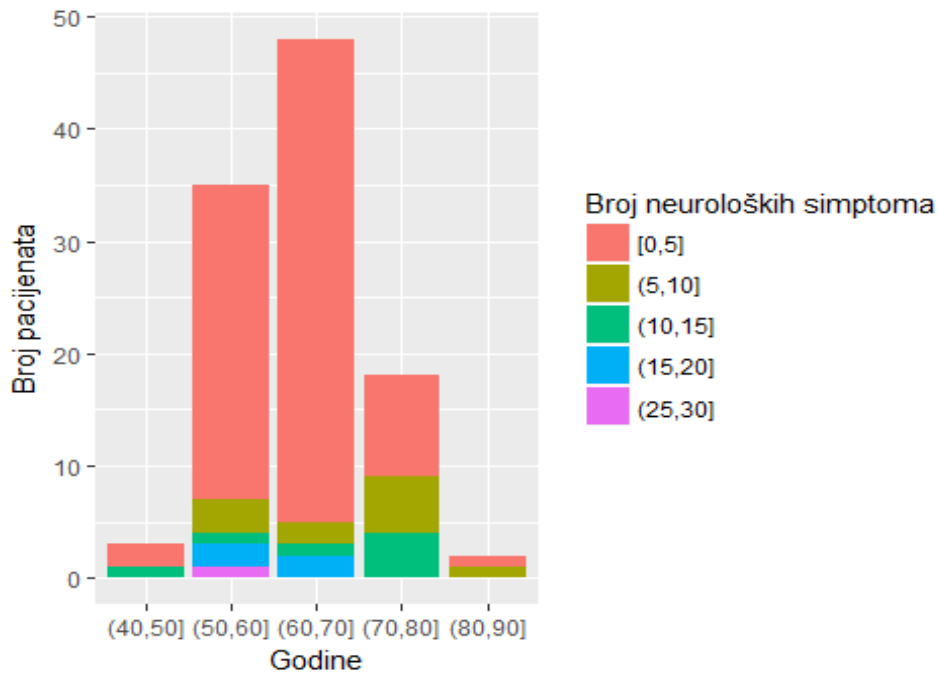
	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Hod				0.588
Normalan nalaz	87 (82%)	62 (84%)	25 (78%)	
Ataksičan	18 (17%)	11 (15%)	7 (22%)	
Peronealni	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Hod naprstima				0.756
Moguć	92 (87%)	65 (88%)	27 (84%)	
Otežan	14 (13%)	9 (12%)	5 (16%)	
Hodnapetama				0.356
Moguć	89 (84%)	64 (86%)	25 (78%)	
Otežan	15 (14%)	9 (12%)	6 (19%)	
Nemoguć	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	
Tandem hod				0.105
Moguć	72 (68%)	54 (73%)	18 (56%)	
Otežan	31 (29%)	19 (26%)	12 (38%)	
Nemoguć	3 (3%)	1 (1%)	2 (6%)	
Ustajanje iz čučnja				0.542
Normalno	65 (61%)	48 (65%)	17 (53%)	
Lako otežano	31 (29%)	20 (27%)	11 (34%)	
Izrazito otežano	8 (8%)	5 (7%)	3 (9%)	
Neophodna pomoć	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	

U **Tabeli 16.** prikazani su rezultati ispitivanja mišićnih refleksa kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća. Refleksi m. Bicepsa brachi, m.brahioradijalisa, m.tricepsa brachi, kao i patelarni i Ahilov refleks bili su normalni u preko 50% pacijenata, i to redom u 71%, 73%, 68%, 64% i 59%. Nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena, a najveća razlika uočena je u procentu pacijenata sa pojačanim refleksom bicepsa, koji je bio pojačan kod 9% žena i 1% muškaraca.

**Tabela 16.** Rezultat ispitivanja mišićnih refleksa i grube mišićne snage

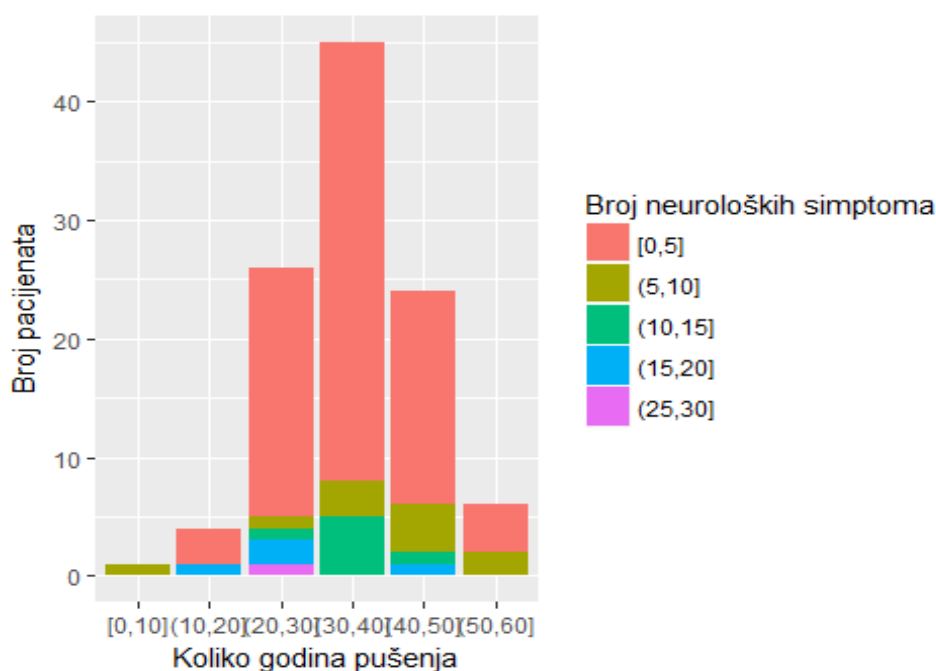
	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Ref m.biceps brachi				0.077
Odsutni	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	
Sniženi	26 (25%)	19 (26%)	7 (22%)	
Normalni	75 (71%)	54 (73%)	21 (66%)	
Pojačani	4 (4%)	1 (1%)	3 (9%)	
Ref m.brahiorad				0.661
Sniženi	25 (24%)	17 (23%)	8 (25%)	
Normalni	77 (73%)	55 (74%)	22 (69%)	
Pojačani	4 (4%)	2 (3%)	2 (6%)	
Ref m.triceps brachi				0.560
Odsutni	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Sniženi	30 (28%)	22 (30%)	8 (25%)	
Normalni	72 (68%)	50 (68%)	22 (69%)	
Pojačani	3 (3%)	1 (1%)	2 (6%)	
Patelarni ref				0.572
Odsutni	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	
Sniženi	29 (27%)	22 (30%)	7 (22%)	
Normalni	68 (64%)	46 (62%)	22 (69%)	
Pojačani	7 (7%)	4 (5%)	3 (9%)	
Ahilov ref				0.349
Odsutni	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Sniženi	40 (38%)	31 (42%)	9 (28%)	
Normalni	63 (59%)	40 (54%)	23 (72%)	
Pojačani	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	
Gruba mišićna snaga gornjih i donjih ekstremiteta	80 (60- 80)	80 (69- 80)	80 (60- 80)	0.618

Broj neuroloških simptoma varirao je u zavisnosti od pacijentovih godina, kao i u zavisnosti od godina pušačkog staža. **Grafikon 3.** prikazuje broj neuroloških simptoma pacijenata u zavisnosti od starosti. Najveći broj pacijenata ukupno imao je do 5 neuroloških simptoma. Veći broj simptoma (od 5-9, 10-14 i 15-19) javljao se najčešće kod starijih pacijenata, i to preko 50, 60 i 70 godina starosti.



**Grafikon 3.** Broj neuroloških simptoma u zavisnosti od starosti pacijenta.

Slična je situacija bila i sa brojem neuroloških simptoma u vezi sa godinama pušačkog staža. **Grafikon 4.** prikazuje broj neuroloških simptoma u zavisnosti od broja godina pušačkog staža. Proporcionalno veći broj simptoma (5-9 i 10-14) viđen je kod pacijenata sa između 40 i 50 godina pušačkog staža i između 30 i 40 godina pušačkog staža. Najveći broj simptoma (25-29) viđen je kod pacijenta sa preko 20 godina pušačkog staža.



**Grafikon 4.** Broj neuroloških simptoma u zavisnosti od godina pušačkog staža.

U *Tabeli 17.* prikazane su karakteristike bolesti kod pacijenata koji su imali neuropatiju. Kod 38 bolesnika je inicijalno elektrofiziološkom evaluacijom registrovana neuropatija. Najveći broj (76%) bili su muškog pola, u III (54%) i IV (35%) stadijumu bolesti, sa dijagnozom nestinoćelijskog (74%) i to najčešće skvamocelularnog karcinoma (45%). Nije bilo statistički značajne razlike u vezi sa karakteristikama bolesti između pacijenata sa i bez neuropatije.

U *Tabelama 18,19,20,21,22* prikazani su rezultati detaljnog ispitivanja neuroloških simptoma kod naših pacijenata. Procenat ustanovljenih simptoma prikazan je u ukupnoj populaciji ispitanika, kao i posebno kod muškaraca i kod žena. Ispitivani su osećaj dodira, žarenja, bola, bockanja, mravinjanja, hladnoće, električne struje, probadanja, podrhtavanja, grčeva, poigravanja u mišićima, nespretnost, slabost mišića, ukočenost mišića, kao i prisustvo ulceracija na šakama i stopalima. Od autonomnih simptoma ispitivane su krize svesti, vrtoglavice, ortostatska vrtoglavica, poremećaj znojenja, suvoća usta, vazomotorni simptomi, poremećaj kontrole mokrenja, poremećaj seksualnih funkcija, postprandijalni simptomi, bol i grčevi u truhu, kao i dijareja i opstipacija, oštećenje sluha, mirisa ili ukusa, duple slike, gubitak vida, i periferni facijalis. Najveći broj pacijenata, njih preko 80% nije imao ni jedan od ovih simptoma. Simptomi na šakama, kao što su bolovi, mravinjanje, osećaj hladnoće i električne struje češće su se javljali kod muškaraca, i ova razlika bila je statistički značajna.



**Tabela 17.** Karakteristike karcinoma pluća u odnosu na prisustvo neuropatije

	svi N=106	bez NP N=68 (64%)	NP N=38 (36%)	p
Pol				0.384
Muški	74 (70%)	45 (66%)	29 (76%)	
Ženski	32 (30%)	23 (34%)	9 (24%)	
Životna dob	64 (47-83)	62 (47-83)	65 (51-77)	0.264
Status pušenja				0.180
Nikad pušio	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	
Bivši pušač	33 (31%)	24 (35%)	9 (24%)	
Pušač	72 (68%)	44 (65%)	28 (74%)	
Stadijum bolesti na prijemu				0.536
I stadijum	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	
II stadijum	5 (5%)	2 (3%)	3 (8%)	
III stadijum	55 (53%)	35 (52%)	20 (54%)	
IV stadijum	42 (40%)	29 (43%)	13 (35%)	
Tip tumora				0.464
Sitnoćelijski	33 (31%)	23 (34%)	10 (26%)	
Adenokarcinom	33 (31%)	22 (33%)	11 (29%)	
Skvamocelularni	39 (37%)	22 (33%)	17 (45%)	
Sitnoćelijski/nesitnoćelijski				0.668
Sitnoćelijski	32 (30%)	22 (32%)	10 (26%)	
Nesitnoćelijski	74 (70%)	46 (68%)	28 (74%)	

**Tabela 18.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte pre hemioterapije

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Ukupan broj neuroloških simptoma	2 (0-26)	2 (0-19)	4 (0-26)	0.072
Broj autonomnih simptoma	2 (0-12)	2 (0-12)	2 (0-7)	0.080
Smanjen osećaj dodira šake				0.064
Ne	91 (86%)	67 (91%)	24 (75%)	
Da	15 (14%)	7 (9%)	8 (25%)	
Smanjen osećaj dodira stopala				0.731
Ne	95 (90%)	67 (91%)	28 (88%)	
Da	11 (10%)	7 (9%)	4 (12%)	
Osećaj žarenje stopala				1.000
Ne	93 (88%)	65 (88%)	28 (88%)	
Da	13 (12%)	9 (12%)	4 (12%)	
Osećaj bolau šakama:				0.064
Ne	91 (86%)	67 (91%)	24 (75%)	
Da	15 (14%)	7 (9%)	8 (25%)	
Osecćj bola u stopalima				0.505
Ne	94 (89%)	67 (91%)	27 (84%)	
Da	12 (11%)	7 (9%)	5 (16%)	
Osećaj bockanjau šakama				0.143
Ne	91 (86%)	66 (89%)	25 (78%)	
Da	15 (14%)	8 (11%)	7 (22%)	
Osećaj bockanja u stopalima				0.143
Ne	91 (86%)	66 (89%)	25 (78%)	
Da	15 (14%)	8 (11%)	7 (22%)	

**Tabela 19.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte pre hemioterapije

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Osećaj mravinjanja u šakama:				0.061
Ne	86 (81%)	64 (86%)	22 (69%)	
Da	20 (19%)	10 (14%)	10 (31%)	
Osećaj mravinjanja u stopalima				0.430
Ne	89 (84%)	64 (86%)	25 (78%)	
Da	17 (16%)	10 (14%)	7 (22%)	
Osećaj hladnoće u šakama				0.008
Ne	82 (77%)	63 (85%)	19 (59%)	
Da	24 (23%)	11 (15%)	13 (41%)	
Osećaj hladnoće u stopalima				1.000
Ne	74 (70%)	52 (70%)	22 (69%)	
Da	32 (30%)	22 (30%)	10 (31%)	
Osećaj električne struje u rukama				0.028
Ne	101 (95%)	73 (99%)	28 (88%)	
Da	5 (5%)	1 (1%)	4 (12%)	
Osećaj električne struje u nogama				0.195
Ne	99 (93%)	71 (96%)	28 (88%)	
Da	7 (7%)	3 (4%)	4 (12%)	
Osećaj probadanja u šakama				0.026
Ne	103 (97%)	74 (100%)	29 (91%)	
Da	3 (3%)	0 (0%)	3 (9%)	
Osećaj probadanja u stopalima				0.695
Ne	98 (92%)	69 (93%)	29 (91%)	
Da	8 (8%)	5 (7%)	3 (9%)	

**Tabela 20.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte pre hemioterapije

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Podrhtavanje šaka				0.970
Ne	88 (83%)	62 (84%)	26 (81%)	
Da	18 (17%)	12 (16%)	6 (19%)	
Podrhtavanje stopala				0.429
Ne	99 (93%)	70 (95%)	29 (91%)	
Da	7 (7%)	4 (5%)	3 (9%)	
Grčevi u rukama				0.750
Ne	93 (88%)	64 (86%)	29 (91%)	
Da	13 (12%)	10 (14%)	3 (9%)	
Grčevi u nogama				0.724
Ne	77 (73%)	55 (74%)	22 (69%)	
Da	29 (27%)	19 (26%)	10 (31%)	
Poigravanje u mišićima ruku				0.526
Ne	93 (88%)	66 (89%)	27 (84%)	
Da	13 (12%)	8 (11%)	5 (16%)	
Poigravanje u mišićima nogu				0.731
Ne	95 (90%)	67 (91%)	28 (88%)	
Da	11 (10%)	7 (9%)	4 (12%)	
Nespretnost šaka				0.301
Ne	95 (90%)	68 (92%)	27 (84%)	
Da	11 (10%)	6 (8%)	5 (16%)	
Nespretnost u hodu				0.143
Ne	91 (86%)	66 (89%)	25 (78%)	
Da	15 (14%)	8 (11%)	7 (22%)	

**Tabela 21.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte pre hemioterapije

	svi N=106	muškarci N=74	žene N=32	p
Slabost mišića ruku				0.558
Ne	90 (85%)	64 (86%)	26 (81%)	
Da	16 (15%)	10 (14%)	6 (19%)	
Slabost mišića nogu				0.896
Ne	87 (82%)	60 (81%)	27 (84%)	
Da	19 (18%)	14 (19%)	5 (16%)	
Ukočenost mišića ruku				0.637
Ne	101 (95%)	71 (96%)	30 (94%)	
Da	5 (5%)	3 (4%)	2 (6%)	
Ukočenost mišića nogu				0.313
Ne	102 (96%)	70 (95%)	32 (100%)	
Da	4 (4%)	4 (5%)	0 (0%)	
Ulceracije na šakama				1.000
Ne	104 (98%)	72 (97%)	32 (100%)	
Da	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	
Ulceracije na stopalima	106 (100%)	74 (100%)	32 (100%)	.
Ne				
Krizesvesti - sinkope				0.552
Ne	103 (97%)	71 (96%)	32 (100%)	
Da	3 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	
Vrtoglavice				0.172
Ne	89 (84%)	65 (88%)	24 (75%)	
Da	17 (16%)	9 (12%)	8 (25%)	
Ortostatska vrtoglavica				0.756
Ne	92 (87%)	65 (88%)	27 (84%)	
Da	14 (13%)	9 (12%)	5 (16%)	
Poremećaj znojenja				0.699
Ne	74 (70%)	53 (72%)	21 (66%)	
Da	32 (30%)	21 (28%)	11 (34%)	

**Tabela 22.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte pre hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=106	N=74	N=32	
Suvoća usta i sluznica				0.948
Ne	75 (71%)	53 (72%)	22 (69%)	
Da	31 (29%)	21 (28%)	10 (31%)	
Vazomotorni simptomi				0.430
Ne	89 (84%)	64 (86%)	25 (78%)	
Da	17 (16%)	10 (14%)	7 (22%)	
Poremećaj kontrole mokrenja i pražnjenja creva				0.803
Ne	86 (81%)	61 (82%)	25 (78%)	
Da	20 (19%)	13 (18%)	7 (22%)	
Poremećaj seksualnih funkcija				1.000
Ne	77 (73%)	54 (73%)	23 (72%)	
Da	29 (27%)	20 (27%)	9 (28%)	
Postprandijalni simptomi				1.000
Ne	90 (85%)	63 (85%)	27 (84%)	
Da	16 (15%)	11 (15%)	5 (16%)	
Oštećenje sluha mirisa ukusa				0.832
Ne	89 (84%)	63 (85%)	26 (81%)	
Da	17 (16%)	11 (15%)	6 (19%)	
Dupla slika				0.160
Ne	101 (95%)	72 (97%)	29 (91%)	
Da	5 (5%)	2 (3%)	3 (9%)	
Gubitak vida				0.803
Ne	86 (81%)	61 (82%)	25 (78%)	
Da	20 (19%)	13 (18%)	7 (22%)	
Periferni facijalis				0.302
Ne	105 (99%)	74 (100%)	31 (97%)	
Da	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	

### 4.3. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata na početku studije

U ispitivanju kvaliteta života pacijenata korišćena su upitnici o kvalitetu života FACT-L i QLQ-C30 (vidi poglavlje *Metodologija*).

#### 4.3.1. FACT-L upitnik

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACT-L) upitnik predstavlja alat za procenu kvaliteta života kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća.

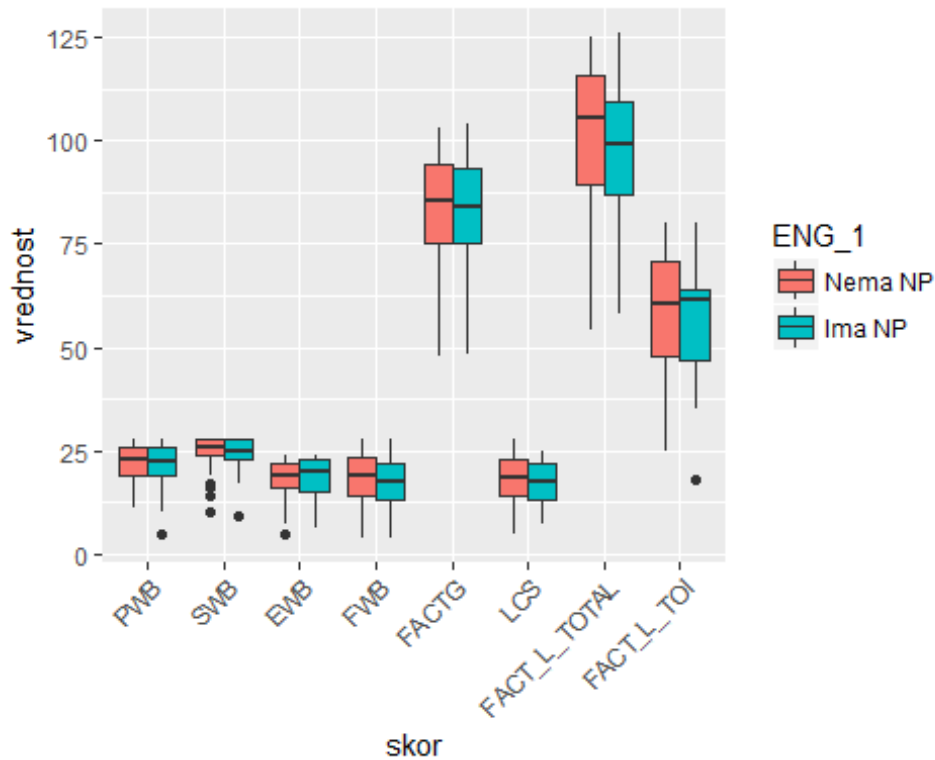
**Tabela 23.** sadrži rezultate ispitivanja kvaliteta života kod naših pacijenata na početku studije. Prikazani su rezultati ukupno (svi pacijenti uključeni) i u zavisnosti od prisustva neuropatije. FACT-L upitnik sadrži 5 skala (PWB, SWB, EWB, FWB, LCS), kao i po jednu ukupnu bez skale za rak pluća (FACTG), ukupnu sa skalom za rak pluća (FACT-L TOTAL) i skalu za ishod kliničke studije (FACT-L TOI).

**Tabela 23.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života kod pacijenata u zavisnosti od prisustva neuropatije

	svi N=106	bez NP N=68	NP N=38	p
PWB	23 (5-28)	23 (11-28)	22 (5-28)	0.771
SWB	26 (9-28)	26 (10-28)	25 (9-28)	0.459
EWB	20 (5-24)	19 (5-24)	20 (6-24)	0.282
FWB	18 (4-28)	19 (4-28)	18 (4-28)	0.368
FACTG	85 (48-104)	86 (48-103)	84 (48-104)	0.479
LCS	18 (5-28)	18 (5-28)	18 (7-25)	0.357
FACT - L TOTAL	103 (54-126)	106 (54-125)	99 (58-126)	0.325
FACT - L TOI	61 (18-80)	60 (25-80)	62 (18-80)	0.221

Skale FACT-L upitnika ispituju fizičko, socijalno (porodično), emocionalno i funkcionalno blagostanje, kao i kvalitet života u vezi sa rakom pluća. Naši pacijenti imali su najviše rezultate na skalama socijalnog i fizičkog blagostanja, a najniže na skali funkcionalnog blagostanja i skali karcinoma pluća. Nije bilo statistički značajne razlike između rezultata na ovim skalama između pacijenata koji nisu imali i onih koji su imali neuropatiju.

Medijana ukupnog FACT rezultata bila je 103 (od 54 do 126). Nešto veći rezultat, 106 (od 54 do 125) imali su pacijenti bez neuropatije, dok su pacijenti sa neuropatijom imali medijanu od 99 poena (od 58 do 126). Ova razlika između pacijenata sa i bez neuropatije nije bila statistički značajna ( $p = 0.325$ ) i grafički je prikazana na Grafikonu 5.



**Grafikon 5.** Vizelni prikaz rezultata FACT ispitivanja kod pacijenata bez i sa neuropatijom.

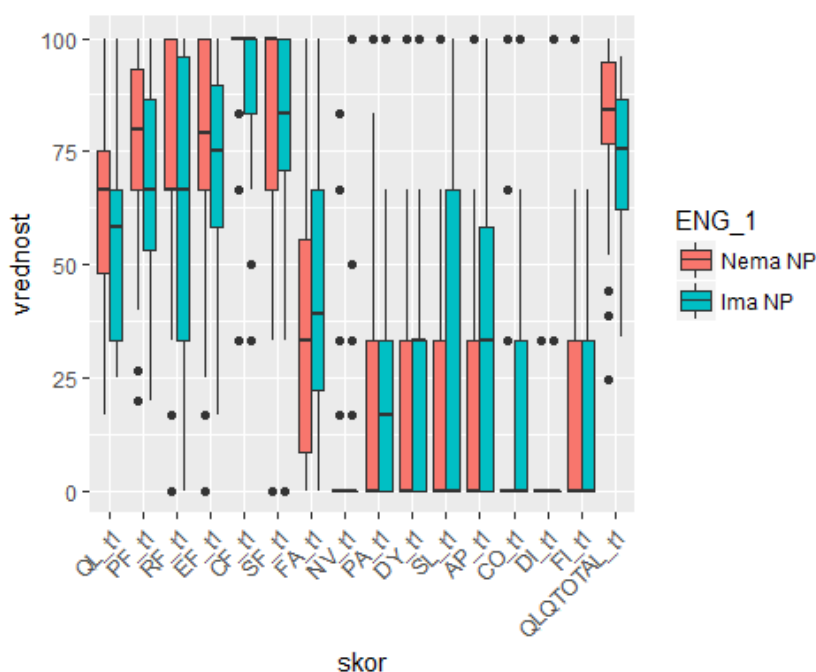


#### 4.3.2. QLQ-C30 upitnik

QLQ-C30 upitnik korišćen je za procenu kvaliteta života. Ovaj alat razvila je kompanija EORTC za procenu kvaliteta života kod pacijenata obolelih od raka. Za svakog pacijenta proračunate su skale za globalno stanje zdravlja (QL), funkcionalne skale sa podskalama PF, RF, EF, CF i SF, skale simptoma sa podskalama FA, NV, PA, skorovi zasnovani na pojedinačnim pitanjima DY, SL, AP, CO, DI, FI, kao i ukupni skor QLQTotal. Pacijenti bez neuropatije imali su globalno bolje rezultate (viši skor – bolje funkcionisanje) na funkcionalnim skalama, ali je statistički značajna razlika uočena samo „physical functioning“ skali ( $p = 0,011$ ). Na skalama simptoma i pojedinačnim pitanjima pacijenti sa neuropatijom imali su više rezultate (veći broj simptoma – lošije funkcionisanje), ali razlika nije bila statistički značajna (videti **Tabelu 24**). Konačno, u ukupnom skoruu pacijenti bez neuropatije imali su statistički značajno viši skor od pacijenata sa neuropatijom (84 prema 76,  $p = 0.004$ ). **Grafikon 6.** sadrži grafički prikaz QLQ-C30 skorova kod naših pacijenata.

**Tabela 24.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života QLQ-C30 upitnikom

	svi N=106	bez NP N=68	NP N=38	p
QL	58 (17-100)	67 (17-100)	58 (25-100)	0.237
PF	80 (20-100)	80 (20-100)	67 (20-100)	0.011
RF	67 (0-100)	67 (0-100)	67 (0-100)	0.154
EF	75 (0-100)	79 (0-100)	75 (17-100)	0.357
CF	100 (33-100)	100 (33-100)	100 (33-100)	0.168
SF	100 (0-100)	100 (0-100)	83 (0-100)	0.360
FA	33 (0-100)	33 (0-100)	39 (0-100)	0.060
NV	0 (0-100)	0 (0-83)	0 (0-100)	0.426
PA	17 (0-100)	0 (0-100)	17 (0-100)	0.091
DY	0 (0-100)	0 (0-100)	33 (0-100)	0.059
SL	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-100)	0.472
AP	0 (0-100)	0 (0-100)	33 (0-100)	0.067
CO	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-100)	0.120
DI	0 (0-100)	0 (0-33)	0 (0-100)	0.132
FI	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-67)	0.302
QLQ TOTAL	82 (25-100)	84 (25-100)	76 (34-96)	0.004



**Grafikon 6.** Grafički prikaz QLQ-C30 skorova kod pacijenata kojima jeste i kojima nije dijagnostikovana neuropatija

#### 4.4. Pacijenti uključeni u studiju posle hemioterapije

Ukupno 68 pacijenti koji nisu imali neuropatiju na početku studije praćeni su i ponovo detaljno ispitivani posle hemioterapije. Osam pacijenata je isključeno iz studije. Nisu se pojavili na kontroli zbog smrtnog ishoda.

Karakteristike naših pacijenata koji su praćeni i posle hemioterapije prikazane su u **Tabeli 25**. U studiji je ostalo 60 pacijenata koji su detaljno ispitani posle hemioterapije. Od tog broja pacijenata 42 su bili muškog, a 18 ženskog pola. Najveći broj pacijenata bili su pušači (62%) sa preko 35 godina pušačkog staža, u braku (83%), srednjeg obrazovanja (75%), iako su žene imale više obrazovanje od muškaraca (fakultet u 22% slučajeva, dok ni jedan muškarac nije imao završen fakultet) i ova razlika bila je statistički značajna ( $p = 0,020$ ). Među muškarcima najčešća je bila dijagnoza skvamocelularnog karcinoma (41%), praćena dijagnozom sitnoćelijskog (34%) i adenokarcinoma (24%), dok je kod žena podjednak broj imao sitnoćelijski i adenokarcinom (po 44%), a samo 2 pacijentkinje imale su dijagnozu skvamocelularnog karcinoma (11%).

**Tabela 25.** Karakteristike pacijenata uključenih u studiju posle hemioterapije

	svi N=60	muškarci N=42	žene N=18	p
Status pušenja	63 (47-82)	62 (49-82)	64 (47-78)	0.611
Bivši pušač	23 (38%)	16 (38%)	7 (39%)	1.000
Pušač	37 (62%)	26 (62%)	11 (61%)	
Bračni status				0.465
U braku	50 (83%)	36 (86%)	14 (78%)	
Udovac	5 (8%)	2 (5%)	3 (17%)	
Razveden	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Nikad u braku	4 (7%)	3 (7%)	1 (6%)	
Obrazovanje				0.020
Osnovna škola	7 (12%)	5 (12%)	2 (11%)	
Srednja škola	45 (75%)	34 (81%)	11 (61%)	
Visa škola	4 (7%)	3 (7%)	1 (6%)	
Fakultet	4 (7%)	0 (0%)	4 (22%)	
Status zaposlenja				0.755
Nezaposlen	12 (20%)	9 (21%)	3 (17%)	
Zaposlen	19 (32%)	12 (29%)	7 (39%)	
U penziji	29 (48%)	21 (50%)	8 (44%)	
Status stanovanja				0.154
Sam	5 (8%)	2 (5%)	3 (17%)	

Sa nekim bliskim	55 (92%)	40 (95%)	15 (83%)	0.061
Tip tumora				
Sitnoćelijski	22 (37%)	14 (34%)	8 (44%)	
Adenokarcinom	18 (31%)	10 (24%)	8 (44%)	
Skvamocelularni	19 (32%)	17 (41%)	2 (11%)	

**Tabela 26.** Karakteristike pacijenata kojima je dijagnostikovana neuropatija posle hemioterapije

	svi	bez NP	CisP NP	
	N=60	N=20	N=40	p
Pol:				0.765
Muški	42 (70%)	15 (75%)	27 (68%)	
Ženski	18 (30%)	5 (25%)	13 (32%)	
Životno doba	63 (47-82)	63 (49-78)	63 (47-82)	0.535
Status pušenja				0.111
Bivši pušač	23 (38%)	11 (55%)	12 (30%)	
Pušač	37 (62%)	9 (45%)	28 (70%)	
Stadijum bolesti na prijemu				0.587
I stadijum	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
II stadijum	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
III stadijum	31 (53%)	13 (65%)	18 (46%)	
IV stadijum	26 (44%)	7 (35%)	19 (49%)	
Tip tumora				0.083
Sitnoćelijski	22 (37%)	11 (55%)	11 (28%)	
Adenokarcinom	18 (31%)	3 (15%)	15 (38%)	
Skvamocelularni	19 (32%)	6 (30%)	13 (33%)	
Sitnoćelijski/nesitnoćelijski				0.151
Sitnoćelijski	21 (35%)	10 (50%)	11 (28%)	
Nesitnoćelijski	39 (65%)	10 (50%)	29 (72%)	

Najveći broj pacijenata kojima je ustanovljena neuropatija posle hemioterapije bio je muškog pola (68%), u IV (49%) ili III (46%) stadijumu bolesti, sa dijagnozom nesitnoćelijskog karcinoma (72%) i to najčešće adenokarcinoma (38%) ili skvamocelularnog karcinoma (33%). Nije bilo statistički značajne razlike u karakteristikama između pacijenata kojima jeste i kojima nije ustanovljena neuropatija posle hemioterapije.

U skladu sa dizajnom studije (vidi poglavlje Metodologija) praćeni su samo pacijenti koji nisu imali neuropatiju na prvom pregledu. Posle 4 ciklusa hemioterapije ustanovljena je cisplatinška neuropatija kod ukupno 67% pacijenata, i to kod 27 muškaraca (68%) i 13 žena (72%). Ova razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,765$ ).

#### **4.5. Neurološko ispitivanje pacijenata posle hemioterapije**

Rezultati detaljnog ispitivanja neuroloških simptoma i neuroloških znakova kod pacijenata uključenih u studiju posle hemioterapije, prikazani su u *Tabelama 27,28,29,30,31*. Procenat ustanovljenih simptoma prikazan je u ukupnoj populaciji, kao i posebno kod muškaraca i kod žena. Ispitivani su osećaj dodira, žarenja, bola, bockanja, mravinjanja, hladnoće, električne struje, probadanja, podrhtavanja, grčeva, poigravanja u mišićima, nespretnost, slabost mišića, ukočenost mišića, kao i prisustvo ulceracija na šakama i stopalima. Od autonomnih simptoma ispitivane su krize svesti, vrtoglavice, ortostatska vrtoglavica, poremećaj znojenja, suvoća usta, vazomotorni simptomi, poremećaj kontrole mokrenja, poremećaj seksualnih funkcija, postprandijalni simptomi, bol i grčevi u trupu, kao i dijareja i opstipacija, oštećenje sluha, mirisa ili ukusa, duple slike, gubitak vida, i periferni facijalis. Najveći broj pacijenata, njih preko 80% nije imao ni jedan od ovih simptoma. Simptomi na šakama, kao što su bolovi, mravinjanje, osećaj hladnoće i električne struje češće su se javljali kod muškaraca, i ova razlika bila je statistički značajna.

**Tabela 27.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte posle hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=60	N=42	N=18	
ENG 2				0.765
Nema NP	20 (33%)	15 (36%)	5 (28%)	
Ima CisP NP	40 (67%)	27 (64%)	13 (72%)	
ECOG 2				0.468
Lagani kućni i profesionalni poslovi	50 (83%)	36 (86%)	14 (78%)	
Samo lagani kućni poslovi	10 (17%)	6 (14%)	4 (22%)	
Smanjenosećaj dodira šake				0.317
Ne	48 (80%)	32 (76%)	16 (89%)	
Da	12 (20%)	10 (24%)	2 (11%)	
Smanjen osećaj dodira stopala				0.112
Ne	44 (73%)	28 (67%)	16 (89%)	
Da	16 (27%)	14 (33%)	2 (11%)	
Osećaj žarenje stopala				0.132
Ne	37 (62%)	29 (69%)	8 (44%)	
Da	23 (38%)	13 (31%)	10 (56%)	
Osećaj bola u šakama				0.628
Ne	41 (68%)	30 (71%)	11 (61%)	
Da	19 (32%)	12 (29%)	7 (39%)	
Osećaj bola u stopalima				0.460
Ne	34 (57%)	22 (52%)	12 (67%)	
Da	26 (43%)	20 (48%)	6 (33%)	
Osećaj bockanja u šakama				0.191
Ne	34 (57%)	21 (50%)	13 (72%)	
Da	26 (43%)	21 (50%)	5 (28%)	
Osećaj mravinjanja u stopalima				0.821
Ne	33 (55%)	24 (57%)	9 (50%)	
Da	27 (45%)	18 (43%)	9 (50%)	
Osećaj hladnoće u šakama				1.000
Ne	42 (70%)	29 (69%)	13 (72%)	
Da	18 (30%)	13 (31%)	5 (28%)	
Osećaj hladnoće u stopalima				0.863
Ne	36 (60%)	26 (62%)	10 (56%)	
Da	24 (40%)	16 (38%)	8 (44%)	
Osećaj električne struje u rukama				0.012
Ne	49 (82%)	38 (90%)	11 (61%)	
Da	11 (18%)	4 (10%)	7 (39%)	
Osećaj električne struje u nogama				0.740
Ne	48 (80%)	34 (81%)	14 (78%)	
Da	12 (20%)	8 (19%)	4 (22%)	
Osećaj probadanja u šakama				1.000
Ne	50 (83%)	35 (83%)	15 (83%)	
Da	10 (17%)	7 (17%)	3 (17%)	
Osećaj probadanja u stopalima				0.279
Ne	49 (82%)	36 (86%)	13 (72%)	
Da	11 (18%)	6 (14%)	5 (28%)	

**Tabela 28.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte posle hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=60	N=42	N=18	
Podrhtavanje šaka				0.663
Ne	53 (88%)	36 (86%)	17 (94%)	
Da	7 (12%)	6 (14%)	1 (6%)	
Podrhtavanje stopala				0.309
Ne	55 (92%)	37 (88%)	18 (100%)	
Da	5 (8%)	5 (12%)	0 (0%)	
Grčevi u rukama				0.086
Ne	48 (80%)	31 (74%)	17 (94%)	
Da	12 (20%)	11 (26%)	1 (6%)	
Grčevi u nogama				0.951
Ne	42 (70%)	30 (71%)	12 (67%)	
Da	18 (30%)	12 (29%)	6 (33%)	
Poigravanje u mišićima ruku				0.309
Ne	55 (92%)	37 (88%)	18 (100%)	
Da	5 (8%)	5 (12%)	0 (0%)	
Poigravanje u mišićima nogu				0.309
Ne	55 (92%)	37 (88%)	18 (100%)	
Da	5 (8%)	5 (12%)	0 (0%)	
Nespretnost šaka				0.091
Ne	52 (87%)	34 (81%)	18 (100%)	
Da	8 (13%)	8 (19%)	0 (0%)	
Nespretnost u hod				0.017
Ne	38 (63%)	22 (52%)	16 (89%)	
Da	22 (37%)	20 (48%)	2 (11%)	
Slabost mišića ruku				0.710
Ne	51 (85%)	35 (83%)	16 (89%)	
Da	9 (15%)	7 (17%)	2 (11%)	
Slabost mišića nogu				0.754
Ne	45 (75%)	32 (76%)	13 (72%)	
Da	15 (25%)	10 (24%)	5 (28%)	
Ukočenost mišića ruku				1.000
Ne	56 (93%)	39 (93%)	17 (94%)	
Da	4 (7%)	3 (7%)	1 (6%)	
Ukočenost mišića nogu				0.060
Ne	54 (90%)	40 (95%)	14 (78%)	
Da	6 (10%)	2 (5%)	4 (22%)	
Ulceracije na šakama				1.000
Ne	59 (98%)	41 (98%)	18 (100%)	
Da	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Ulceracije na stopalima				1.000
Ne	59 (98%)	41 (98%)	18 (100%)	
Da	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Broj neuroloških simptoma	5 (0-28)	5 (0-28)	6 (1-15)	0.733



**Tabela 29.** Neurološki simptomi kod ispitivane kohorte posle hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=60	N=42	N=18	
Vrtoglavice				0.181
Ne	47 (78%)	35 (83%)	12 (67%)	
Da	13 (22%)	7 (17%)	6 (33%)	
Ortostatska vrtoglavica				0.181
Ne	47 (78%)	35 (83%)	12 (67%)	
Da	13 (22%)	7 (17%)	6 (33%)	
Poremećaj znojenja				1.000
Ne	35 (58%)	25 (60%)	10 (56%)	
Da	25 (42%)	17 (40%)	8 (44%)	
Suvoća usta i sluznica				0.159
Ne	30 (50%)	18 (43%)	12 (67%)	
Da	30 (50%)	24 (57%)	6 (33%)	
Vazomotorni simptomi				0.212
Ne	57 (95%)	41 (98%)	16 (89%)	
Da	3 (5%)	1 (2%)	2 (11%)	
Poremećaj kontrole mokrenja i pražnjenja creva				0.663
Ne	53 (88%)	36 (86%)	17 (94%)	
Da	7 (12%)	6 (14%)	1 (6%)	
Poremećaj seksualnih funkcija				0.003
Ne	42 (70%)	24 (57%)	18 (100%)	
Da	18 (30%)	18 (43%)	0 (0%)	
Postprandijalni simptomi				0.663
Ne	53 (88%)	36 (86%)	17 (94%)	
Da	7 (12%)	6 (14%)	1 (6%)	
Bol i grčevi u trbuhu dijareja opstipacija				0.181
Ne	47 (78%)	35 (83%)	12 (67%)	
Da	13 (22%)	7 (17%)	6 (33%)	
Oštećenje sluha mirisa ukusa				0.663
Ne	53 (88%)	36 (86%)	17 (94%)	
Da	7 (12%)	6 (14%)	1 (6%)	
Duplaslika (Ne)	60 (100%)	42 (100%)	18 (100%)	.
Gubitak vida				0.631
Ne	55 (92%)	39 (93%)	16 (89%)	
Da	5 (8%)	3 (7%)	2 (11%)	
Periferni facialis				0.300
Ne	59 (98%)	42 (100%)	17 (94%)	
Da	1 (2%)	0 (0%)	1 (6%)	
Oštećenje sluha				0.658
Ne	54 (90%)	37 (88%)	17 (94%)	
Da	6 (10%)	5 (12%)	1 (6%)	
Broj autonom simptoma	2 (0-11)	2 (0-11)	2 (0-7)	0.933

**Tabela 30.** Neurološki znaci kod ispitivane kohorte posle hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=60	N=42	N=18	
Trofika GE				1.000
Uredno	58 (97%)	40 (95%)	18 (100%)	
Patološki	2 (3%)	2 (5%)	0 (0%)	
Patološki nalaz na GE				.
Proksimalno	1 (50%)	1 (50%)	0 (.%)	
Globalno	1 (50%)	1 (50%)	0 (.%)	
Trofika DE				1.000
Uredno	55 (93%)	39 (93%)	16 (94%)	
Patološki	4 (7%)	3 (7%)	1 (6%)	
Patološki nalaz na DE				1.000
Distalno	2 (50%)	2 (67%)	0 (0%)	
Globalno	2 (50%)	1 (33%)	1 (100%)	
Stisak šake				0.620
Normalan	54 (92%)	39 (93%)	15 (88%)	
Oslabljen	5 (8%)	3 (7%)	2 (12%)	
Proba prsti-nos				1.000
Normalan	52 (87%)	36 (86%)	16 (89%)	
Lako oštećeno	8 (13%)	6 (14%)	2 (11%)	
Proba peta-koleno				0.288
Normalan	39 (65%)	25 (60%)	14 (78%)	
Lako oštećeno	21 (35%)	17 (40%)	4 (22%)	
Romberg				0.107
Normalno	29 (48%)	18 (43%)	11 (61%)	
Nestabilnost (oči otvorene)	22 (37%)	19 (45%)	3 (17%)	
Nestabilnost (oči zatvorene)	9 (15%)	5 (12%)	4 (22%)	
Hod				0.628
Normalan	41 (68%)	30 (71%)	11 (61%)	
Ataksičan	19 (32%)	12 (29%)	7 (39%)	
Hod na prstima				0.519
Moguć	45 (75%)	30 (71%)	15 (83%)	
Otežan	12 (20%)	10 (24%)	2 (11%)	
Nemoguć	3 (5%)	2 (5%)	1 (6%)	
Hod na petama				1.000
Moguć	40 (67%)	28 (67%)	12 (67%)	
Otežan	20 (33%)	14 (33%)	6 (33%)	
Tandem hod				1.000
Moguć	33 (55%)	23 (55%)	10 (56%)	
Otežan	24 (40%)	17 (40%)	7 (39%)	
Nemoguć	3 (5%)	2 (5%)	1 (6%)	
Ustajanje iz čučnja				0.385
Normalno	30 (50%)	20 (48%)	10 (56%)	
Lako otežano	24 (40%)	19 (45%)	5 (28%)	
Izrazito otežano	2 (3%)	1 (2%)	1 (6%)	
Neophodna pomoć	4 (7%)	2 (5%)	2 (11%)	

**Tabela 31.** Neurološki znaci kod ispitivane kohorte posle hemioterapije

	svi	muškarci	žene	p
	N=60	N=42	N=18	
Ref m. biceps brachi				1.000
Odsutni	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Sniženi	26 (43%)	18 (43%)	8 (44%)	
Normalni	33 (55%)	23 (55%)	10 (56%)	
Ref m.brahiorad				1.000
Sniženi	26 (43%)	18 (43%)	8 (44%)	
Normalni	34 (57%)	24 (57%)	10 (56%)	
Ref m.triceps brachi				0.778
Sniženi	30 (50%)	22 (52%)	8 (44%)	
Normalni	30 (50%)	20 (48%)	10 (56%)	
Patelarni ref				0.428
Sniženi	33 (55%)	25 (60%)	8 (44%)	
Normalni	27 (45%)	17 (40%)	10 (56%)	
Ahilov ref				0.059
Sniženi	39 (65%)	31 (74%)	8 (44%)	
Normalni	21 (35%)	11 (26%)	10 (56%)	
MRC skor	80 (62-80)	79 (62-80)	80 (62-80)	0.979

## 4.6. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata posle hemioterapije

U ispitivanju kvaliteta života pacijenata korišćena su upitnici o kvalitetu života FACT-L i QLQ-C30 (vidi poglavlje *Metodologija*).

### 4.6.1. FACT-L upitnik

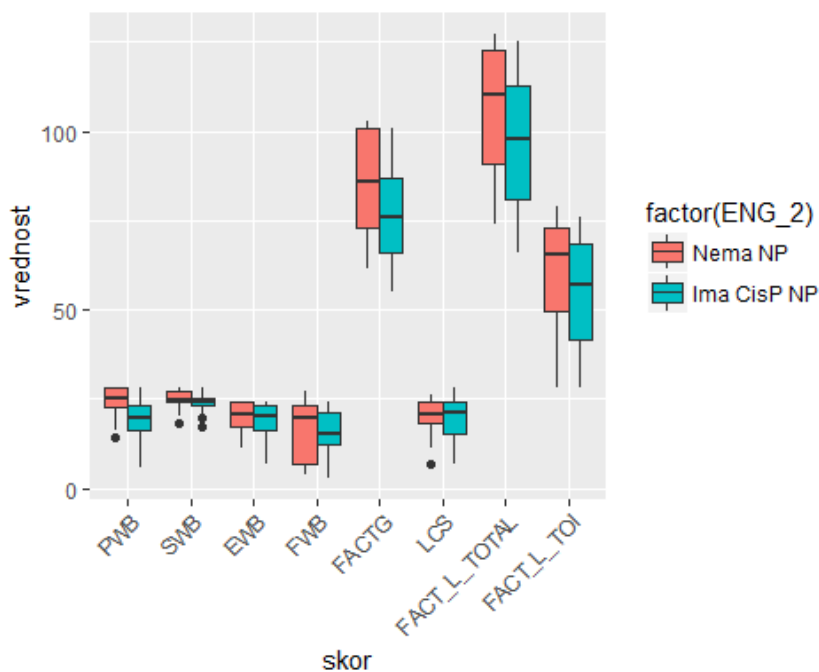
**Tabela 32.** sadrži rezultate ispitivanja kvaliteta života kod naših pacijenata na početku studije. Prikazani su rezultati ukupno (svi pacijenti uključeni) i u zavisnosti od prisustva neuropatije. FACT-L upitnik sadrži 5 skala (PWB, SWB, EWB, FWB, LCS), kao i po jednu ukupnu bez skale za rak pluća (FACTG), ukupnu sa skalom za rak pluća (FACT\_L\_TOTAL) i skalu za ishod kliničke studije (FACT\_L\_TOI).

**Tabela 32.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života kod pacijenata u zavisnosti od prisustva neuropatije

	svi N=60	bez NP N=20	CisP NP N=40	p
PWB	23 (6-28)	25 (14-28)	20 (6-28)	0.006
SWB	24 (17-28)	24 (18-28)	24 (17-28)	0.032
EWB	20 (7-24)	20 (11-24)	20 (7-24)	0.260
FWB	18 (3-27)	20 (4-27)	15 (3-24)	0.404
FACTG	80 (55-103)	86 (61-103)	76 (55-101)	0.048
LCS	21 (7-28)	20 (7-26)	21 (7-28)	0.862
FACT L TOTAL	100 (66-127)	110 (74-127)	98 (66-125)	0.090
FACT L TOI	58 (28-79)	66 (28-79)	57 (28-76)	0.174

Posle hemioterapije, statistički značajne razlike uočene su u većem broju skala, i to u vezi sa fizičkim blagostanjem i socijalnim blagostanjem, ali i u vezi sa globalnom skalom za rak pluća, iako u ukupnom skor u nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata kojima je posle hemioterapije dijagnostikovana neuropatija i onih kojima nije.

Grafički prikaz FACT-L skorova kod pacijenata kojima jeste i kojima nije dijagnostikovana neuropatija nalazi se na **Grafikonu 7**.



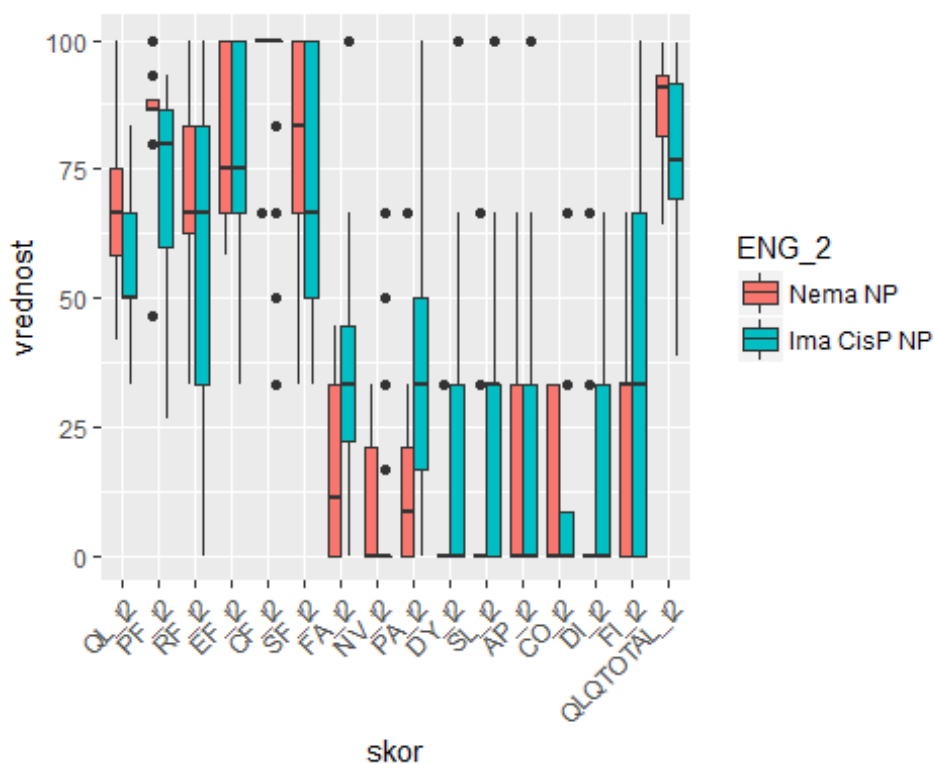
**Grafikon 7.** Grafički prikaz FACT-L skorova kod pacijenata sa i bez neuropatije

#### 4.6.2. QLQ-C30 upitnik

Za svakog pacijenta proračunate su skale za globalno stanje zdravlja (QL), funkcionalne skale sa podskalama PF, RF, EF, CF i SF, skale simptoma sa podskalama FA, NV, PA, skorovi zasnovani na pojedinačnim pitanjima DY, SL, AP, CO, DI, FI, kao i ukupni skor QLQTotal. Pacijenti bez neuropatije imali su globalno bolje rezultate (viši skor – bolje funkcionisanje) na funkcionalnim skalama, a statistički značajna razlika uočena je na QL skali ( $p = 0,006$ ) i PF skali ( $p = 0,005$ ). Na skalama simptoma i pojedinačnim pitanjima pacijenti sa neuropatijom imali su više rezultate (veći broj simptoma – lošije funkcionisanje), a razlika je bila statistički značajna na FA, PA i SL skalama (**Tabela 33**). Konačno, u ukupnom skoru pacijenti bez neuropatije imali su statistički značajno viši skor od pacijenata sa neuropatijom (91 prema 77,  $p = 0,011$ ). **Grafikon 8** sadrži grafički prikaz QLQ-C30 skorova kod naših pacijenata.

**Tabela 33.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života QLQ-C30 upitnikom

	svi N=60	bez NP N=20	CisP NP N=40	p
QL	58 (33-100)	67 (42-100)	50 (33-83)	0.006
PF	87 (27-100)	87 (47-100)	80 (27-93)	0.005
RF	67 (0-100)	67 (33-100)	67 (0-100)	0.847
EF	75 (33-100)	75 (58-100)	75 (33-100)	0.472
CF	100 (33-100)	100 (67-100)	100 (33-100)	0.227
SF	75 (33-100)	83 (33-100)	67 (33-100)	0.375
FA	33 (0-100)	11 (0-44)	33 (0-100)	0.002
NV	0 (0-67)	0 (0-33)	0 (0-67)	0.695
PA	33 (0-100)	8 (0-67)	33 (0-100)	0.002
DY	0 (0-100)	0 (0-33)	0 (0-100)	0.081
SL	0 (0-100)	0 (0-67)	33 (0-100)	0.006
AP	0 (0-100)	0 (0-67)	0 (0-100)	0.472
CO	0 (0-67)	0 (0-33)	0 (0-67)	0.729
DI	0 (0-67)	0 (0-67)	0 (0-67)	0.146
FI	33 (0-100)	33 (0-67)	33 (0-100)	0.214
QLQTOTAL	81 (39-99)	91 (64-99)	77 (39-99)	0.011



**Grafikon 8.** Grafički prikaz QLQ-C30 skorova kod pacijenata kojima jeste i kojima nije dijagnostikovana neuropatija

## 4.7. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata posle terapije TENS-om

U ispitivanju kvaliteta života pacijenata korišćena su upitnici o kvalitetu života FACT-L i QLQ-C30. Pacijenti kojima je dijagnostikovana neuropatija posle hemioterapije podvrgnuti su terapiji TENS-om (vidi poglavlje *Metodologija*). Nakon završenog tretmana TENS-om ponovo su popunjavali upitnik o kvalitetu života.

**Tabela 34.** Karakteristike pacijenata uključenih u terapiju TENS-om.

	svi	muškarci	žene	
	N=38	N=26	N=12	p
Stadijum bolesti na prijemu				0.680
I stadijum	1 (3%)	0 (0%)	1 (8%)	
II stadijum	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	
III stadijum	17 (46%)	12 (48%)	5 (42%)	
IV stadijum	18 (49%)	12 (48%)	6 (50%)	
Tip tumora				0.278
Sitnoćelijski	10 (27%)	7 (28%)	3 (25%)	
Adenokarcinom	15 (41%)	8 (32%)	7 (58%)	
Skvamocelularni	12 (32%)	10 (40%)	2 (17%)	
Sitnoćelijski/nesitnoćelijski				1.000
Sitnoćelijski	10 (26%)	7 (27%)	3 (25%)	
Nesitnoćelijski	28 (74%)	19 (73%)	9 (75%)	

U ovom delu studije učestvovalo je 38 pacijenata, od kojih je 26 bilo muškog, a 12 ženskog pola. Najveći broj pacijenata bio je u IV i III stadijumu bolesti (49% i 46%), sa dijagnozom nesitnoćelijskog karcinoma pluća (74%) i to adenokarcinoma (41%) i skvamocelularnog karcinoma (32%), iako je procenat sa skvamocelularnim karcinomom bio veći kod muškaraca (40%) nego kod žena (17%). Između muškaraca i žena nije evidentirana statistički značajna razlika u pogledu karakteristika bolesti ( $p > 0.05$ ) (*Tabela 34*).

### 4.7.1. FACT-L upitnik

Ispitivanje kvaliteta života FACT-L upitnikom pre i posle terapije TENS-om pokazalo je povećane vrednosti kvaliteta života na skalama PWB, EWB, FWB, FACTG, kao i FACT L TOTAL i FACT L TOI. *Tabela 35.*

**Tabela 35.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života FACT-L upitnikom pre i posle TENS-a

	TENS pre	TENS posle
PWB	20 (8-28)	24 (8-28)
SWB	24 (17-28)	24 (19-28)
EWB	20 (7-24)	22 (14-24)
FWB	15 (3-24)	20 (4-24)
FACTG	76 (55-101)	87 (61-101)
LCS	21 (7-28)	22 (15-28)
FACT LTOTAL	98 (66-125)	110 (76-125)
FACT L TOI	57 (28-76)	67 (35-76)

Terapija TENS-om značajan je prediktor povećanja ukupnog skora kvaliteta života (FACT\_L\_TOTAL (*Tabela 36*). Očekivani doprinos ovom skoru je 8,768 poena ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 36.** Parametri modela koji procenjuje uticaj TENS-a na ukupni skor kvaliteta života izmeren FACT-L upitnikom

	Zavisna promenjiva
	FACT LTOTAL
	MEAN (SE)
<b>TENS</b>	<b>8,768 ***</b> (2,546)
<b>Konstanta</b>	<b>97,934 ***</b> (2,472)
Broj jedinica posmatranja	76
Log Likelihood	-305,597
Akaike Inf. Crit.	619,194
Bayesian Inf. Crit	628,410

\*  $p < 0,1$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,01$



#### 4.7.2. QLQ-C30 upitnik

Ispitivanje kvaliteta života QLQ-C30 upitnikom pre i posle terapije TENS-om pokazalo je povećane vrednosti kvaliteta života na skalama QL, PF, EF, kao i ukupnom skoru QLQTOTAL.

**Tabela 37.** Rezultati ispitivanja kvaliteta života QLQ-C30 upitnikom pre i posle TENS-a

	TENS pre	TENS posle
QL	54 (33-83)	67 (42-83)
PF	80 (27-93)	87 (40-93)
RF	67 (0-100)	67 (0-100)
EF	75 (33-100)	83 (33-100)
CF	100 (33-100)	100 (33-100)
SF	67 (33-100)	67 (33-100)
FA	33 (0-100)	33 (0-67)
NV	0 (0-67)	0 (0-67)
PA	33 (0-100)	33 (0-50)
DY	0 (0-100)	0 (0-33)
SL	33 (0-100)	0 (0-67)
AP	0 (0-100)	0 (0-67)
CO	0 (0-67)	0 (0-33)
DI	0 (0-67)	0 (0-33)
FI	33 (0-100)	33 (0-100)
QLQTOTAL	77 (39-99)	83 (62-99)

Terapija TENS-om značajan je prediktor povećanja ukupnog skora kvaliteta života – QLQTOTAL (**Tabela 38**). Očekivani doprinos ovom skoru je 5,794 poena ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 38.** Parametri modela koji procenjuje uticaj TENS-a na ukupni skor kvaliteta života izmeren QLQ-C30 upitnikom

	<b>Zavisna promenjiva</b>
	<b>QLQTOTAL</b>
	<i>MEAN (SE)</i>
<b>TENS</b>	<b>5,794 ***</b> <i>(1.610)</i>
<b>Konstanta</b>	<b>78,133 ***</b> <i>(1.853)</i>
Broj jedinica posmatranja	76
Log Likelihood	-279,800
Akaike Inf. Crit.	567,600
Bayesian Inf. Crit	576,816

**\*  $p < 0,1$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,01$**

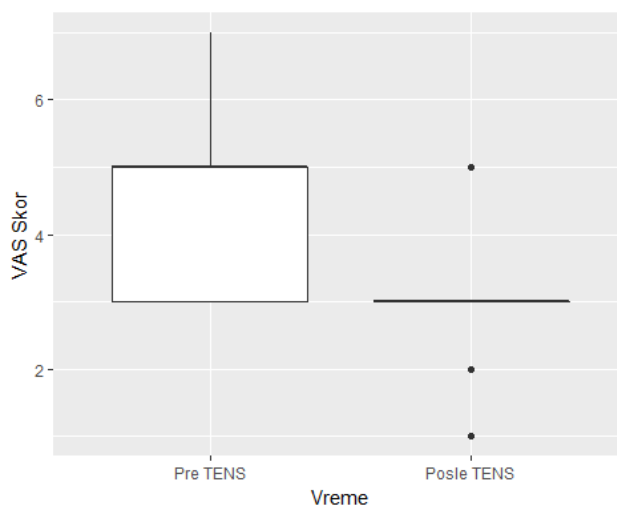
### 4.7.3. Ispitivanje VAS i DN4 posle terapije TENS-om

Terapija TENS-om značajan je prediktor smanjenja VAS skora (*Tabela 39.*) Očekivano smanjenja VAS skora jeste 1,289 poena ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 39.** Parametri modela koji procenjuje uticaj TENS-a na ukupni skor kvaliteta života izmeren VAS

	Zavisna promenjiva
	VAS
	MEAN (SE)
<b>TENS</b>	<b>-1,289 ***</b> (1.610)
<b>Konstanta</b>	<b>4,342 ***</b> (0,189)
Broj jedinica posmatranja	76
Log Likelihood	-115,455
Akaike Inf. Crit.	238,909
Bayesian Inf. Crit	248,125

\*  $p < 0,1$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,05$



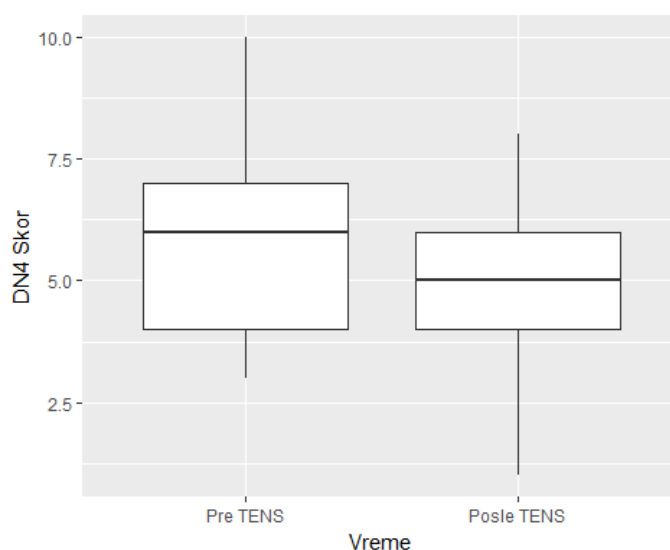
**Grafikon 9.** VAS skor pre i posle TENS-a.

Terapija TENS-om značajan je prediktor smanjenja DN4 skora (**Tabela 40.**)  
 Očekivano smanjenja DN4 skora jeste 1,105 poena ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 40.** Parametri modela koji procenjuje uticaj TENS-a na ukupni skor kvaliteta života izmeren DN4

	Zavisna promenjiva
	<b>DN4</b>
	<i>MEAN (SE)</i>
<b>TENS</b>	<b>-1.105 ***</b> (0.229)
<b>Konstanta</b>	<b>5.895 ***</b> (0.267)
Broj jedinica posmatranja	76
Log Likelihood	-135.978
Akaike Inf. Crit.	279.956
Bayesian Inf. Crit	289.172

\*  $p < 0,1$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,01$



**Grafikon 10.** DN4 skor pre i posle TENS-a

#### 4.8. Određivanje antineuralnih antitela u serumu pacijenata

Na slučajnom uzorku od 19 pacijenata urađeno je ispitivanje prisustva antineuronalnih antitela u krvi. **Tabela 41.** prikazuje karakteristike pacijenata kod kojih antineuronalna antitela jesu i nisu nađena u krvi. Najveći broj pacijenata u obe grupe bio je muškog pola (68%), starosti 65 godina, u III (58%) ili IV (32%) stadijumu bolesti, sa dijagnozom adenokarcinoma (42%), skvamocelularnog (32%) ili sitnoćelijskog karcinoma (26%). U grupi pacijenata kod kojih su nađena antineuronalna antitela najveći procenat pacijenata (43%) imao je skvamocelularni, dok je u grupi pacijenata bez antineuronalnih antitela najveći procenat (80%) imao adenokarcinom pluća, a nije bilo pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom bez antineuronalnih antitela. Ipak, ova razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,112$ ). Jedanaest pacijenata (58%) nije imalo neuropatiju na početku istraživanja, od toga 4 pacijenta (80% u grupi bez) bez antineuronalnih antitela i 7 pacijenata (50% u grupi sa) sa antineuronalnim antitelima. Neuropatija posle hemioterapije registrovana je kod 3/4 (75%) pacijenata bez antineuralnih antitela i kod 5/7 (71%) sa antineuronalnim antitelima.

**Tabela 41.** Karakteristike pacijenata kod kojih je rađena analiza prisustva antineuronalnih antitela

	svi N= 19	negativna N=5	pozitivna N=14	p
Pol				1.00 0
Muški	13 (68%)	3 (60%)	10 (71%)	
Ženski	6 (32%)	2 (40%)	4 (29%)	
Životno doba	65 (52-75)	65 (54-75)	66 (52-75)	0.92 6
Stadijum bolesti na prijemu				0.78 7
I stadijum	1 (5%)	0 (0%)	1 (7%)	
II stadijum	1 (5%)	0 (0%)	1 (7%)	
III stadijum	11 (58%)	4 (80%)	7 (50%)	
IV stadijum	6 (32%)	1 (20%)	5 (36%)	
Tip tumora				0.11 2

Sitnoćelijski	5 (26%)	1 (20%)	4 (29%)	
Adenokarc	8 (42%)	4 (80%)	4 (29%)	
Skvamocelular	6 (32%)	0 (0%)	6 (43%)	
Sitnoćelijski				1.00
				0
Nesitnoćelijski				
Sitnoćelijski	5 (26%)	1 (20%)	4 (29%)	
Nesitnoćelijski	14 (74%)	4 (80%)	10 (71%)	
ENG 1				0.33
				8
Bez NP	11 (58%)	4 (80%)	7 (50%)	
NP	8 (42%)	1 (20%)	7 (50%)	
ENG 2				1.00
				0
Bez NP	3 (27%)	1 (25%)	2 (29%)	
CisP NP	8 (73%)	3 (75%)	5 (71%)	

## **5. Diskusija**

---

U periodu od četiri godine, proučavali smo pacijente obolele od karcinoma pluća. Primena TENS – a kod obolelih od karcinoma pluća ima svoje pozitivne efekte u smanjenju neuropatskog bola i poboljšanju kvalitetu života. Pripremajući istraživanje prvenstveno nas je interesovalo koliko je pridruženih neuroloških komplikacija među našim pacijentima, inicijalno, u trenutku dijagnostikovanja maligne bolesti, pre započinjanja bilo kakve onkološke terapije. Iskustvo nam je pokazalo da anamnestička evaluacija pacijenata opisuje neuropatske manifestacije koje narušavaju kvalitet života naših bolesnika pre kliničkih manifestacija karcinoma pluća. Izvršili smo kombinovanu kliničku i elektrofiziološku prospektivnu studiju identifikovanja perifernih neuropatija u seriji pacijenata obolelih od karcinoma pluća. Kliničke manifestacije perifernih neuropatija kod naših ispitanika bile su slične onim neurološkim prezentacijama koje su se pojavljivale u objavljenim serijama drugih autora u kojima su dominirali senzitivni znaci i simptomi [33]. Pored toga, pacijenti oboleli od karcinoma pluća se često susreću se neželjenim posledicama lečenja (hemioterapija) koje mogu da ugroze algoritam sprovođenja terapije. Objavljene serije govore u prilog čak do 30% perifernih neuropatija usled neurotoksičnosti onkoloških lekova [30]. Tegobe kao što su trnjenje, žarenje, bockanje, bol, hladnoća stopala i šaka, svrab, gubitak propriocepcije, slabosti i poremećaj u hodu mogu da budu toliko izražene i nepodnošljive da se terapija mora obustaviti. Neurotoksičnost se pripisuje kumulativnoj dozi leka, intenzitetu lečenja i farmakokinetici [7]. Precizne statističke analize o rasprostranjenosti i kretanju kancera i ishodu bolesti suštinski su potrebne kako u cilju istraživanja, tako i u cilju planiranja i evaluacije programa za kontrolu maligne bolesti [2]. Maligni tumor pluća je najčešći uzročnik smrtnosti u populaciji ljudi širom sveta [60]. Rana detekcija tumora je još uvek tema mnogih kliničkih ispitivanja, te se tumor u najvećem broju slučajeva dijagnostikuje kada su već izražene metastaze bolesti [27].

Naše istraživanje je inicirano saznanjima iz svakodnevne kliničke prakse o lošem zdravstvenom statusu pacijenata sa dijagnostikovanim karcinom pluća pri prvom pregledu. Četvorogodišnje istraživanje je ispunilo svoje ciljeve i potvrdilo postavljene hipoteze. Procena učestalosti paraneoplastičnih polineuropatija i polineuropatija uzrokovanih cisplatinom kod bolesnika sa karcinomom pluća izvršena je po principu panel sudije i donela je zanimljive rezultate. Takođe smo zaključili da primena TENS – a ima pozitivan uticaj na smanjenje neuropatskog bola i povećanje kvaliteta života kod



pacijenata sa bolnom neuropatijom indukovanom cisplatinom. Nedavna istraživanja usmerena ka pacijentima obolelim od karcinoma pluća govore da se broj obolelih i procenat smrtnosti ovih pacijenata sukcesivno uvećava, te da NSCLC histopatološki tip karcinom pluća čini čak 85% - 90%, dok je učestalost SCLC u padu [9]. Naše istraživanje je dokazalo tu konstataciju te je u grupi naših ispitanika 74 pacijenta (70%) obolelo NSCLC, dok 30% pripada SCLC. Novije studije dosledno prijavljuju dominaciju adenokarcinoma [67]. Adenokarcinom pluća je u grupi od 106 naših ispitanika bio zastupljen u 33 % slučajeva. Alberg i saradnici [67] naglašavaju da je epidemija karcinoma pluća u pozitivnoj korelaciji sa pušenjem cigareta [67]. Pušenje je glavni faktor rizika za nastanak raka pluća, pre svega jer duvanski dim sadrži mnoštvo kancerogena. Aktuelni pušači imaju oko 15 puta veću verovatnoću da obole i umru od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 80% obolelih [9]. Naše istraživanje je potvrdilo tu neprikosnovenu činjenicu. Ukupan zbir pušača u našem istraživanju zauzima čak 99% svih ispitanika. Aktuelne statistike govore o smanjenju učestalosti SCLC u populaciji obolelih od karcinoma pluća i to tumače smanjenjem broja pušača ili poboljšanjem kvaliteta cigareta, zapravo zaštitnih filtera [88]. Međutim, naša studija je pokazala konstantu u visokoj učestalosti SCLC od 33% i SCC od 39%. Takođe, Alberg i saradnici prikazuju rezultate svoje meta-analize koja procenjuje efekte pušenja cigareta u odnosu na histološke podtipove raka pluća. Zapažena je sličnost sa našim istraživanjem, a odnosi se na pozitivnu povezanost SCLC i SCC podtipova karcinoma i pušenja [67]. Shodno tumačenju pušenjem zavisnog mikroćelijskog karcinoma pluća pretpostavljamo da je broj naših ispitanika sa mikroćelijskim podtipom karcinoma pluća i dalje visok s obzirom da su svi naši ispitanici pušači više od 30 godina. Sociodemografski profil je pokazao da su penzioneri najučestalija populacija naših ispitanika čak 51%, a 15% je bilo nezaposleno što govori u prilog lošijeg finansijskog momenta koji određuje i odabir u konzumiranju cigareta (bez zaštitnih filtera...).

Literatura prikazuje da se većina slučajeva karcinoma pluća (87%) dijagnostikuje kod osoba starijih od 60 godina [67]. Srednja vrednost godina naših ispitanika bila je 64, najstariji pacijent je bio od 83, najmlađi je imao 43 godine. Tokom pedesetih godina prošlog veka u svetu, odnos muškarci/žene iznosio je 6:1, ali se u poslednjim dekadama beleži trend pada broja obolelih muškaraca, a porast obolelih

žena, te je danas odnos obolelih muškaraca u odnosu na žene 1,3:1 [88]. Distribucija pacijenata po polu u našoj studiji pokazala je da je i dalje muški pol dominantan, 70% ispitanika činili su muškarci.

I pored konstatacije da bolesnici sa naših prostora pokazuju lošiji zdravstveni status od samog početka njihovog praćenja i učestalije komplikacije lečenja u odnosu na literaturne podatke, i pored čitavog niza navedenih eliminatornih kriterijuma, detaljnim testiranjima ove populacije pacijenata utvrdili smo neočekivano visok stepen posebno elektrofizioloških, ali i kliničkih abnormalnosti. Obrazac oštećenja koji se izdvojio kao dominantan u našem uzorku manifestovao se kao periferna neuropatija i to kod 36% bolesnika. Broj neuroloških simptoma kod naših ispitanika je varirao je u zavisnosti od godina pacijenata, kao i u zavisnosti od godina pušačkog staža. Najveći broj pacijenata imao je do 5 neuroloških simptoma. Veći broj simpotima (od 5-9, 10-14 i 15-19) javljao se najčešće kod starijih pacijenata, i to preko 50, 60 i 70 godina starosti. Nikako se ne sme zanemariti visok procenat dugogodišnjih pušača u kohorti naših ispitanika i time možemo da objasnimo visok procenat neuropatija na početku istraživanja. Proporcionalno veći broj simptoma (5-9 i 10-14) evidentiran je kod pacijenata sa između 40 i 50 godina pušačkog staža i između 30 i 40 godina pušačkog staža. Većina naših ispitanika sa prisutnom neuropatijom na inicijalnom pregledu bili su muškog pola - 76%, u III (54%) i IV (35%) stadijumu bolesti, sa dijagnozom nestinoćelijskog karcinoma pluća u 74% slučajeva. U populaciji bolesnika sa neuropatijama, najčešće zastupljen je skvamocelularni tip karcinoma, 45%. U radu Mc Leoda i saradnika je još 1995. godine objavljeno da u zavisnosti od dijagnostičkih kriterijuma, do 50% pacijenta sa karcinomom razvija perifernu neuropatiju [84]. Mehanizam oštećenja se povezuje sa onkoneuralnim antitelima udruženim sa onkoneuralnim antigen specifičnim T-limfocitima, premda odsustvo poznatih onkoneuronalnih antitela kod pacijenata sa tzv. "klasičnim" kliničkim prezentacijama ne odbacuje mogućnost PNN [37]. Ovo su takođe, neretko, teški oblici neuropatija koje anticipiraju pojavu osnovne bolesti, a ponekad nezavisno od karcinoma stvaraju visok nivo funkcionalne onesposobljenosti (e.g. subakutna senzorna neuronopatija) [28]. Međutim, uzročna povezanost neuropatija, pre svega senzorno-motornog tipa, u našoj populaciji bolesnika sasvim je drugačija budući da je reč o starijoj populaciji (u našem istraživanju prosečnih 64 godine). U radovima Crofta i Vilkinsona koji su objavili prvu sistematsku analizu 1965.

godine, pominju se pacijenti oboleli od raka sa neuromuskularnim abnormalnostima, naročito kod kojih dominira proksimalna mišićna slabosti i periferna neuropatija pripadaju posebnoj grupi oboljenja koja je dobila naziv "karcinomatозна neuromiopatija". Otkrili su da je 4% žena sa rakom dojke, 16% muškaraca sa rakom pluća, i 6.6% pacijenata sa svim ostalim vrstama kancera u poređenju sa mečovanim uzorkom, imalo dokaze o postojanju paraneoplastične etiologije [89]. Antoine i sar su prikazali rezultate svog istraživanja sa 26 pacijenata čija je neuropatija smatrana paraneoplastičnim [28]. Međutim, budući da od karcinom pluća po pravilu obolevaju starije osobe, prosečno oko 70-te godine života, u toj populaciji se već i nezavisno od moguće paraneoplastičke neuropatije, beleži viša učestalost neuropatija u poređenju prema mlađim osobama, u pojedinim serijama do 7% populacije starijih osoba [87]. U okviru grupe sa registrovanim neuropatijama najzastupljenije serije referišu čak do 49% pacijenata sa neuropatijom, starije životne dobi, koje imaju karakteristike kriptogene, ili hronične idiopatske aksonalne neuropatije [80,81].

Ruelle i sar su objavili 2017. godine pregled literature koji je sadržao selektovane prikaze slučajeva (n = 31), serije slučajeva (n = 30) i 10 retrospektivnih studija. Opisano je 142 slučaja karcinoma pluća udruženo sa senzornom neuropatijom u period od 1990. godine, sa dominacijom muškog pola (68%) and srednjom vrednosti godina od 63 godine (opseg 37–86 godine). SCLC je bio najučestaliji opisani histopatološki tip u 89,5% slučajeva. U seriji naših ispitanika zbog strogih kriterijuma isključivanja nismo imali pridružene druge paraneoplastične sindrome dok u seriji kod Ruella i saradnika subakutna senzorna neuropatija kao dominantan paraneoplastični sindrom je kod 68 pacijenata bila udružena sa drugim paraneoplastičnim neurološkim sindromima: autonomna neuropatija (23%), paraneoplastična cerebelarna degeneracija (9%), paraneoplastični limbički encefalitis (7%), i Lambert Eaton miastenični sindrom (6%).

U našem uzorku pacijenti su bili precizno selektovani, isključivanjem svih bolesnika sa poznatim uzrocima neuropatije (diabetes melitus, alkoholizam, gamapatije, opterećenost teškim metalima, kaheksije, vitaminke deficijencije) te smo prema dosadašnjim poznatim kriterijumima za verifikovanje paraneoplastičnih neuropatija [46], pristupili isptivanju mogućeg prisustva paraneoplastičnih antitela. U kohorti od 19

naših ispitanika, izabranih slučajnim uzorkom, 14 njih je imalo pozitivna onkoneuralna antitela (73,6%). Procenat pacijenata u različitim stadijumima maligne bolesti nije se statistički značajno razlikovao između naših ispitanika u grupi kod kojih su identifikovana onkoneuralna antitela i u grupi kod kojih nisu nađena. To ukazuje na nezavisnost pojavljivanja ove vrste antitela od stadijuma bolesti u našoj studiji. Sličan zaključak bi se mogao doneti i u vezi sa tipom karcinoma. Literaturni podaci upućuju da je učestalost onkoneuralnih antitela najveća kod mikroćelijskog tipa karcinoma (SCLC) i udružena je sa paraneoplastičnim poremećajima [40-45]. Učestalost onkoneuralnih antitela u našoj studiji je povezana je u 71% slučajeva sa NSCLC i to pretežno sa skvamocelularnim podtipom karcinoma. Ruell i saradnici [66] objavljuju u da su u 86% ispitanika obolelih od karcinoma pluća identifikovana onkoneuralnih antitela. Samo 12 pacijenata sa SSN je bilo bez imunološke osnove. Najučestaliji tip antitela u 81% su bila anti-Hu antitela. U uzorku naših ispitanika kod 8 pacijenata je inicijalno identifikovana neuropatija, onkoneuralna antitela su identifikovana kod 87,5% pacijenata. Samo 1 pacijent nije imao pozitivan nalaz. Ipak, razlika između dve grupe pacijenata sa i bez neuropatije u odnosu na prisustvo auto-antitela nema statističku značajnost ( $p = 0,112$ ). Naime, od 11 pacijenata bez neuropatije 63,6% je imalo pozitivna antitela, što bi značilo da je 50% pacijenata u obe grupe sa i bez neuropatije imalo auto-antitela u serumu. Ovo je značajan podatak koji zahteva analizu. Da li je neuropatija u vreme dijagnostikovanja kod naših ispitanika (pre hemioterapije) multifaktorijalnog porekla i da se ne može se pripisati auto-antitelima. U radu Antoine i saradnika iz 1999. godine se navodi da prisustvo neuropatije uz odsustvo onkoneuralnih antitela ne isključuje mogućnost paraneoplastične etiologije i prisustva karcinoma pluća [28]. Pacijenti koji su dalje praćeni dobijali su neuropatiju (posle hemioterapije) nezavisno od toga da li su imali onkoneuralna antitela u krvi. 75% pacijenata bez i 71% pacijenata sa onkoneuralnim antitelima dobio je neuropatiju posle hemioterapije, što više govori u prilog oštećenju izazvanom hemioterapijom nego antitelima. Ipak, moguće je da se i ovde radi o multifaktorijalnom uzroku neuropatije. Idealno bi bilo pacijentima analizirati krv na onkoneuralna antitela više puta u toku bolesti, što bi moglo da ukaže na kasnije pojavljivanje ovih antitela kod pojedinih pacijenata i njihov moguć značaj u razvoju neuropatije.

Sledeći korak u našem istraživanju je podrazumevao samo bolesnike bez inicijane neuropatije - 60 bolesnika. Posle 4 ciklusa primene cisplatinске hemioterapije ustanovljena je neuropatija kod 67% pacijenata i to 68% muškog pola, u IV (49%) ili III (46%) stadijumu bolesti, 72% sa dijagnozom NSCLC i to najčešće adenokarcinoma (38%) i skvamocelularnog karcinoma (33%). Nije bilo statistički značajne razlike u karakteristikama između pacijenata kojime jeste i kojima nije ustanovljena neuropatija posle hemioterapije. Ispitivane su serije bolesnika po pitanju sklonosti ka razvijanju neurološkog oštećenja pod dejstvom hemioterapije. Objavljene serije iznose da se periferna neuropatija indukovana cisplatinom razvija tek posle kumulativne doze cisplatina preko 300 mg/m<sup>2</sup>, a da kod kumulativne doze od 500 do 600 mg / m<sup>2</sup> gotovo svi pacijenti imaju objektivne dokaze o neuropatiji [94]. U našem istraživanju je elektrofiziološki dokazana neuropatija se manifestovala pri dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> cisplatine u 67% bolesnika, i ako se klinički uočavala i ranije pri dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> cisplatine. U cilju utvrđivanja incidencije i prognoze neurotoksičnosti indukovane cisplatinom kod pacijenata sa karcinomom testisa u kombinaciji sa hemoterapijom, prospektivno je ispitivano 29 pacijenata sa metastatskim bolestima. Procena je bazirana na ispitivanju neuroloških simptoma, merenju senzornog akcionog potencijala suralnog nerva i brzini provodljivosti i pragu vibracije. Nakon 3 do 4 ciklusa hemoterapije samo 3 od 26 (11%) pacijenata imalo je paresteziju, ali je 3 meseca kasnije procenat porastao na 65%. Poboljšanje se dogodilo kod većine tokom narednih 12 meseci, tako da je samo 17% imalo istrajne simptome. Nijedan od 11 pacijenata koji su bili tretirani sa 3 ciklusa hemoterapije nije imao uporne simptome. Vibracioni testovi pokazali su značajno pogoršanje tokom hemoterapije (P = 0.032), a i kasnije pogoršanje u tri meseca nakon hemoterapije (P = 0.009). Poboljšanje je nastupilo između 3 i 12 meseca nakon hemoterapije (P = 0.038) [88]. Naše istraživanje je pokazalo da su se osećaj žarenja u stopalima (38%), bol u šakama (32%), bol u stopalima (43%), bockanje u šakama (43%), mravinjanje u stopalima (45%) pojavljivali kao najčešći simptomi. Preko 80% naših ispitanika nije imalo ni jedan autonomni poremećaj što je u skladu sa podacima objavljenog istraživanja Argyriou i saradnika iz 2012. godine [59].

Svi pacijenti uključeni u našu studiju prošli su ispitivanje kvaliteta života upotrebom dva upitnika: FACT-L i QLQ-C30. Uzimajući u obzir pacijente uključene u studiju na početku (njih 106), osnovni zbirni indikatori kvaliteta života u FACT-L

upitniku, LCS (Lung Cancer Subscale), TOTAL (ukupni skor) i TOI (Trial Outcome Index) imali su medijane 18, 103 i 61, redom. Medijana LCS vrednosti nije se razlikovala između pacijenata sa i bez neuropatije, ali je TOTAL bio viši, 106 u odnosu na 99, kod pacijenata bez neuropatije, a TOI kod pacijenata sa neuropatijom (62 u odnosu na 60). S obzirom da su pacijenti sa neuropatijom na početku studije isključeni iz daljeg ispitivanja, njima nije praćena promena u kvalitetu života posle hemioterapije, tako da ne možemo diskutovati njihove rezultate. Ipak, nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između pacijenata kod kojih je odmah ustanovljeno prisustvo neuropatije u odnosu na one kod kojih neuropatija nije bila prisutna. Statistički značajna razlika nije utvrđena ni na jednoj od skala FACT-L upitnika.

Što se tiče QLQ-C30 upitnika, situacija je bila malo drugačija na početku studije. Statistički značajna razlika utvrđena je u ukupnom QLQ-C30 skor, gde su pacijenti bez neuropatije imali medijanu od 84, a pacijenti sa neuropatijom medijanu od 76 poena. Statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez neuropatije utvrđena je i na skali „fizičko funkcionisanje“ (PF) gde su pacijenti sa neuropatijom imali skor 67, a pacijenti bez neuropatije 80. Ovi rezultati ukazuju na veću osetljivost QLQ-C30 upitnika na neurološke simptome pacijenata, što podvlači upotrebnu vrednost ovog upitnika kod malignih oboljenja gde postoji jaka neurološka komponenta. Ipak, kontekst je lakše dobiti kada se ovi rezultati uporede sa studijama gde je QLQ-C30 upitnik korišćen ranije.

U studiji koja je za cilj imala prikupljanje referentnih vrednosti za QLQ-C30 upitnik u opštoj populaciji Nemačke, aritmetička sredina za sve učesnike (njih preko 600) za ukupni skor bila je 71 poen, dok je kod muškaraca i žena ovaj rezultat bio 73 i 69, redom [9]. Zanimljivo je da su naši ispitanici (ukupno) na početku studije imali veće vrednosti ukupnog kvaliteta života (skor 82) nego što su nađeni u opštoj populaciji (neobolelih) u Nemačkoj (skor 71). Čak su i pacijenti sa utvrđenom neuropatijom na početku studije imali veći skor (76 u odnosu na 71). Ova razlika postaje još izraženija kada se u obzir uzme starosna grupa 60-69 godina (što najbliže odgovara starosti naše populacije) iz pomenute studije, gde su muškarci i žene imali skorove od 66 i 63, redom. Ovi skorovi su još niži nego kod naših pacijenata pre hemioterapije, a najbliže je skorovima naših pacijenata kojima je utvrđena „cis-platinska neuropatija“ posle hemiterapije, što u našoj studiji predstavlja grupu sa najnižim kvalitetom života.

Posle hemioterapije, kvalitet života ispitivan je upotrebom ista dva upitnika, i to kod 60 pacijenata koji nisu imali neuropatiju na početku studije (8 pacijenata prekinulo istraživanje). Primena hemioterapije, a verovatno i progresija bolesti, doveli su do pada u kvalitetu života (mereno FACT-L i QLQ-C30 upitnicima), ali razlika između vrednosti pre i posle hemioterapije nije bila statistički značajna. Zanimljivo bi bilo ispitati pojedinačne skale u oba upitnika i uticaj hemioterapije na njih, ali to će biti predmet naših budućih istraživanja.

Upoređivanjem kvaliteta života između pacijenata kojima je dijagnostikovana neuropatija posle hemioterapije („cis-platinska neuropatija“) utvrđene su statistički značajne razlike u vezi sa fizičkim i socijalnim blagostanjem, kao i na globalnoj skali za rak. Vrednosti kod pacijenata bez neuropatije bile su više nego kod pacijenata sa neuropatijom. Sa druge strane, u zbirnim skorovima, LCS, TOTAL i TOI, nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između ove dve grupa pacijenata, iako su medijane TOTAL i TOI skora bile niže kod pacijenata sa neuropatijom, i to redom 98 u odnosu na 110 i 57 u odnosu na 66.

Kao i pre hemioterapije, QLQ-C30 upitnik pokazao je veće razlike između pacijenata bez i sa neuropatijom. Statistički značajna razlika između ove dve grupa pacijenata uočena je na skalama za ukupni zdravstveni status (QL, 67 prema 50), fizičko funkcionisanje (87 prema 80). Takođe, statistički značajna razlika uočena je i na skalama za simptome, gde veći broj ukazuje na veći broj simptoma i lošije funkcionisanje pacijenta, i to u vezi sa umorom (FA, 11 prema 33) i bolom (8 prema 33). Statistički značajna razlika uočena je i u TOTAL skoru, gde su pacijenti sa neuropatijom imali niži skor (77) u odnosu na pacijente bez neuropatije (91). U poređenju sa već pomenutom studijom iz Nemačke, u starosnoj grupi od 60-69 godina, naši pacijenti sa i bez neuropatije posle hemioterapije imali su opet više skorove, i to za 10-30 poena. Zanimljivo je reći da su naši pacijenti sa neuropatijom posle hemioterapije najslabiji po kvalitetu života nemačkim ženama od 16-39 godina starosti, a naši pacijenti bez neuropatije po svom skoru prevazilaze grupu sa najvišim skorovima u nemačkoj studiji, a to su bili muškarci od 16-29 godina [105].

Zanimljivo je istaći da su pacijenti bez neuropatije na početku studije imali su TOTAL i TOI skorove (FACT-L upitnik) od 106 i 60 poena, a te vrednosti su pale na 98 i 57 kod pacijenata sa neuropatijom i porasle na 110 i 66 kod pacijenata bez

neuropatije posle hemioterapije. Slična je situacija i sa kvalitetom života merenim QLQ-C30 upitnikom, gde su pacijenti bez neuropatije pre hemioterapije imali ukupan QLQ-C30 skor od 84, a taj je skor posle neuropatije bio niži (77) kod pacijenata kojima se javila neuropatija, a viši (91) kod pacijenata kod kojih se nije javila neuropatija posle hemioterapije. Ovaj rezultat mogao bi ukazivati ili na pozitivan uticaj hemioterapije na kvalitet života kod pacijenata kod kojih se nije javila neuropatija usled hemioterapije, ili na postojanje indikatora nižeg kvaliteta života kod pojedinih pacijenata bez neuropatije i pre hemioterapije, tako da novonastala neuropatija samo dodatno pogoršava njihov kvalitet života.

U poslednjem delu studije učestvovali su pacijenti kod kojih je utvrđena neuropatija posle hemioterapije (tzv. „cis-platinska neuropatija“). Njih 38 bilo je podvrgnuto terapiji TENS-om. Ispitivanjem FACT-L upitnikom pre i posle terapije, utvrđeno je povećanje vrednosti PWB, FWB, FACTG, TOTAL i TOI skorova. Najveće povećanje viđeno je u FACTG, TOTAL i TOI skorovima, i to redom 11, 12 i 10 poena. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog FACT-L skora pre i posle terapije TENS-om, te je očekivani doprinos kvalitetu života (mereno FACT-L upitnikom) 8,7 poena. U studiji koja je pokušala da utvrdi klinički značajne promene TOI skora kod pacijenata obolelih od raka pluća, vrednosti promene TOI od 5-7 poena smatrane su značajnim [106]. Kod naših pacijenata tretiranih TENS-om, TOI je porastao za 10 poena, što bi se moglo smatrati vrlo dobrim rezultatom.

Što se tiče kvaliteta života merenog QLQ-C30 upitnikom, značajno povećanje uočeno je na skalama globalnog zdravstvenog statusa (QL, 13 poena), fizičko funkcionisanje (PF, 7 poena), emocionalno funkcionisanje (EF, 8 poena), kao i u ukupnom skoru u vrednosti od 6 poena. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog QLQ-C30 skora pre i posle terapije TENS-om, i u ovom slučaju je očekivani doprinos kvalitetu života (mereno QLQ-C30 upitnikom) 5,7 poena. Terapija TENS-om dovela je i do statistički značajnog smanjenja VAS skora od (-)1,3 i DN4 skora od (-)1,1.

Zanimljivo je istaći da je kvalitet života meren FACT-L i QLQ-C30 upitnicima kod pacijenata koji su podvrgnuti TENS-u porastao na vrednosti od 110 i 67 (TOTAL i TOI) i 83. Ove TOTAL i TOI vrednosti (FACT-L) uporedive su sa vrednostima od 110 i 66 kod pacijenata koji nisu dobili „cis-platinsku neuropatiju“. Medijana QLQ-C30



skorova pacijenata sa „cis-platinskom neuropatijom“ posle terapije TENS-om bila 83 poena, što je skor kvaliteta života viđen kod muškaraca u starosnoj grupi 16-29 godina u Nemačkoj opštoj populaciji [9]. Slične vrednosti QLQ-C30 skorova viđene su i u istraživanju kvaliteta opšte populacije Norveške, kao i kod pacijenata koji su lečeni od raka i preživeli više od 5 i 10 godina u Italiji [107,108]. Naši pacijenti, sa ili bez neuropatije, imali su više vrednosti ukupnog skora kvaliteta života od pacijenata obolelih od raka u drugoj studiji iz Norveške koja je na velikom uzorku ispitivala uticaj pola i godina starosti na skorove kvaliteta života, ali su u ovoj studiji zdravi ispitanici imali više skorove kvaliteta života od naših pacijenata[109].

Ipak, moramo naglasiti da je veliki broj studija u kojima je ispitivan kvalitet života kod pacijenata obolelih od raka, kao i u opštoj populaciji, stariji od 10 godina, te je i metodologija za računanje skorova ovih upitnika, a i sami upitnici, doživela nekoliko promena što može uticati na upoređivanje skorova. Na žalost, ne postoje referentne vrednosti za populaciju Srbije za FACT-L ili QLQ-C30 upitnike, tako da nismo mogli da uporedimo ove vrednosti. Konačno, detaljna analiza rezultata ispitivanja kvaliteta života kod naših pacijenata u budućim istraživanjima omogućće nam da procenimo koji je uticaj pojedinačnih pitanja i skala u globalno vrlo dobro procenjenom kvalitetu života učesnika u ovoj studiji u poređenju sa sličnim studijama iz drugih zemalja.

Jedan od najvažnijih rezultata ove prospektivne studije je značajno smanjenje neuropatskog bola kod bolesnika sa cisplatinom indukovanom neuropatijom primenom TENS -a. Procena neuropatskog bola i kvaliteta života pacijenata su evaluirani kroz vreme kod 38 pacijenata. Ispitivanje VAS i DN4 posle terapije TENS-om u našoj studiji dalo je izvanredne rezultate. Naša studija je pokazala da je terapija TENS-om značajan je prediktor smanjenja VAS skora (1,289 poena,  $p < 0,01$ ). Očekivano smanjenja DN4 skora jeste 1,105 poena ( $p < 0,01$ ) i prikazuje se kroz smanjenje broja neuropatskih simptoma. Nedavne studije objavljuju da su sva poboljšanja u smislu smanjenja bola značajna kada je to poboljšanje veće od 30% [97]. U objavljenoj seriji Kılınç i saradnika [96] u seriji od 40 bolesnika obolelih od šećerne bolesti, evaluiran je i upređivan efekat TENS-a na centralni i periferni neuropatski bol. Jačina bola, kvalitet bola i funkcionalni kapacitet su bili procenjivani VAS skalom, Neuropatic pain scale I Brief Pain Inventory. Kao u našoj studiji aplikovano je 20 sesija po 30 min u trajanju

od 4 nedelje. Parametri bola u obe grupe značajno su smanjeni ( $p < 0,05$ ). Grupa sa perifernim neuropatskim bolom pokazala je sveobuhvatnije poboljšanja od grupe sa centralnim neuropatskim bolom ( $p < 0,05$ ). Srednji intezitet bola u PNP grupi smanjen je za 38%, a u CNP grupi za 15%. Ograničen je broj studija koje koriste TENS za lečenje neuropatskog bola. Dubinski i saradnici [98] objavljuju olakšanje od neuropatskog bola diabetične etiologije u komparativnoj studiji u korist aplikacije TENS –a u odnosu na visokofrekventnu mišićnu stimulaciju. U studiji koja istražuje efikasnost opioidnih lekova kod 81 bolesnika sa centralnom i perifernom bolnom neuropatijom, Rowbotham i saradnici [99], potvrđuju slične efekte u obe grupe. I ako je došlo do značajnog poboljšanja u smanjenju bola, 24% bolesnika nije moglo da završi terapiju zbog pridruženih neželjeni efekata.

## **6. Zaključci**

---

1. U našem istraživanju bilo je 70% osoba muškog pola, a prosečna starost ispitanika bila je 64 godine. Najmlađi pacijent je imao 47, a najstariji 83 godine.
2. Svi ispitanici, osim jednog, bili su pušači i to 72 (68,6%) sadašnji pušači i 33 (31,4%) bivši pušači, prestali da puše pre nepunih godinu dana. U proseku, muškarci su značajno duže pušili (40 godina) i veći broj cigareta (30) nego što su pušile žene (32 godine, prosečno 20 cigareta).
3. U našoj populaciji je prisutna veća učestalost sitnoćelijskog karcinoma pluća (31%) u odnosu na literaturne podatke.
4. Značajno veći procenat muškaraca imao je skvamocelularni tip karcinoma pluća (45%). Sitnoćelijski (41%) i adenokarcinom pluća (41%) bili su zastuljeniji kod žena.
5. Najveći broj ispitanika imao je pet neuroloških simptoma, ali je njihov broj varirao je u zavisnosti od uzrasta pacijenata i dužine pušačkog staža. Nije uočena statistički značajna povezanost između promenjivih po pitanju demografskih karakteristika i karakteristika bolesti analizom grupa sa i bez neuropatija.
6. Uticaj antineuronalnih antitela na nastajanje neuropatije kod naših pacijenata, i ako na malom uzorku, ostaje nejasan i upućuje na multifaktorijalnu etiologiju neuropatija. Svakako treba na većem uzorku ispitati sve karakteristike pacijenata i kombinacije faktora kako bi se preventivno ili palijativno delovalo na ovaj problem.
7. U kohorti pacijenata na hemioterapiji, ispitanici sa neuropatijom idukovanom cisplatinom imaju lošiji kvalitet života u odnosu na pacijente bez neuropatije. Upoređivanjem kvaliteta života između pacijenata kojima je dijagnostikovana neuropatija posle hemioterapije i onih kojima nije, utvrđene su statistički značajne razlike u vezi sa fizičkim i socijalnim blagostanjem, kao i na globalnoj skali kvaliteta života. Pacijenti bez neuropatija imaju značajno bolji kvalitet života. Važno je napraviti dobru procenu doze onkološkog leka u odnosu na opšte zdravstveno stanje pacijenta i mogući neurološki deficit i napraviti adekvatan plan lečenja koji bi prenebregao pojavu neuropatskih tegoba.
8. Naše istraživanje je pokazalo da aplikacija TENS-a povećava kvalitet života bolesnika sa cisplatinom indukovanim neuropatijama. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog FACT-L i QLQ-C30 skora pre i posle terapije TENS-om.
9. Terapija TENS-om dovela je i do statistički značajnog smanjenja inteziteta bola i broja neuropatskih simptoma. Imajući u vidu da neurološki sindromi kod pacijenata sa

karcinom pluća uzrokuju oštećenja koja komplikuju kliničku sliku maligne bolesti i narušavaju kvalitet života obolelih, svaka terapijska opcija koja povećava kvaliteta života je dragocena. Svakako treba razmišljati i o široj upotrebi ovog fizikalnog agensa u palijativnoj medicini.

## **7. Literatura**

---

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61: 69–90.
2. Blum TG, Rich A, Baldwin D, Beckett P, Jovanovic D. The European initiative for quality management in lung cancer care. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1254-1277.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-386.
4. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
5. Dubey AK, Gupta U, Jain S. Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. *Chin J Cancer* 2016; 35(1):71.
6. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer* 2010;126:1454-1466.
7. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012; 21:96-101.
8. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3:819-831.
9. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr, S. Peters & on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;( 3):27–39.
10. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1407–1427.
11. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2245–2251.
12. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*. 2005;14:92(3):426-429.

13. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681–1690.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(5):1-27.
15. Denton EJ, Hart D, Wainer Z, Wright G, Russell PA, Conron M. Changing trends in diagnosis, staging, treatment and survival in lung cancer: comparison of three consecutive cohorts in an Australian lung cancer centre. *Intern Med J.* 2016;46(8):946-954.
16. Li et al. Genotyping and Genomic Profiling of Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies; *J Clin Oncol.* 2013;31:1039
17. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. *Pneumologie.* 2010;64:(2):1-164.
18. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(7):56-64.
19. Behera M, Owonikoko TK, Gal AA, Steuer CE, Kim S, Pillai RN, Khuri FR, Ramalingam SS, Sica GL. Lung Adenocarcinoma Staging Using the 2011 IASLC/ATS/ERS Classification: A Pooled Analysis of Adenocarcinoma In Situ and Minimally Invasive Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):57-64.
20. Sakakura N, Mizuno T, Kuroda H, Arimura T, Yatabe Y, Yoshimura K, Sakao Y. The eighth TNM classification system for lung cancer: A consideration based on the degree of pleural invasion and involved neighboring structures. *Lung Cancer.* 2018 Apr;118:134-138.
21. Carter BW, Lichtenberger JP, Benveniste MK, de Groot PM, Wu CC, Erasmus JJ, Truong MT. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radiographics.* 2018 Mar-Apr;38(2):374-391
22. Giroux DJ, Van Schil P, Asamura H, Rami-Porta R, Chansky K, Crowley JJ, Rusch VW, Kernstine K; International Association for the Study of Lung Cancer Staging



- and Prognostic Factors Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Renewed Call to Participation. *J Thorac Oncol.* 2018 Feb 21. doi: 10.1016/j.jtho.2018.02.012. [Epub ahead of print]
23. Bell et al. Non small cell lung cancer (IASLC 8th edition staging) <https://radiopaedia.org/articles/non-small-cell-lung-cancer-iaslc-8th-edition-staging>
  24. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
  25. Pešek M, Mužík J. Small-cell lung cancer: epidemiology, diagnostics and therapy. *Vnitr Lek.* Winter 2018;63(11):876-883.
  26. Dropcho EJ. Neurologic complications of lung cancer. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:335-61.
  27. Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society; 2007: 1- 52.
  28. Antoine J-C, Mosnier J-F, Absi L. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:7–11.
  29. Wanschitz J, Hainfellner JA, Kristoferitsch W et al. (1997). Ganglionitis in paraneoplastic subacute sensory neuronopathy: a morphological study. *Neurology* 49: 1156–1159.
  30. Areti A, V Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol* 2014;2: 289-95.
  31. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, ET AL. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol.* 1992;10:795-803.
  32. M.A.L. Tanay, J. Armes and E. Ream, The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adult cancer patients: a qualitative thematic synthesis, *Eur J Cancer Care.* 2016;(5):32-43.
  33. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy- induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol.* 2006;33:15-49.

34. Park S, Goldstein D, Krishnan VA, Lin Cindy S-Y L, AT ALL. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419–437.
35. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. *Brain*. 2007;130( 4):1076.
36. Attal N, Cruccu G, Baron R , H aanpaa M, H ansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1188.
37. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):197-223.
38. Rossato M, Zabeo E, Burei M, Cecchin D, Guzzardo V, Fassina A, et al. Lung cancer and paraneoplastic neurologic syndromes. Case report and review of the literature. *Clin Lung Cancer*. 2013;14:301-309.
39. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9):838-854.
40. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(9):764-767.
41. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999; 9:275.
42. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G; PNS Euronetwork. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-335.
43. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
44. Toothaker T, Rubin M. Paraneoplastic Neurological Syndromes. A Review. *The Neurologist* 2009; 15:21-33.
45. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, Nibber A, Waters P, Vincent A, Lang B, Maddison P. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology*. 2015;85(3):235-239.

46. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, et al for Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1135-1140.
47. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257:509.
48. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1338:94.
49. Gozzard P, Maddison P. Republished: Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Postgrad Med J* 2011; 87:60-70.
50. Bataller L, Wade DF, Graus F, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62:778.
51. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56:715.
52. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13:682-690.
53. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004; 6:55.
54. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurolog* 2013;26(5):489-495.
55. Dalmau J, Rosenfeld M. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Community Oncol* 2010; 7(5):219-224.
56. Oki Y, Koike H, Iijima M, et al. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology* 2007;69:564-572.
57. Vincent A. Autoimmune channelopathies: well-established and emerging immunotherapy-responsive diseases of the peripheral and central nervous systems. *J Clin Immunol* 2010; 30:97-102.
58. Burns TM, Mauermann ML. The evaluation of polyneuropathies. *Neurology*. 2011;76(2):6-13.

59. Stević, Z. (2018) *.NEUROPATIJE: principi savremene dijagnostike i terapije.* Beograd: Medicinski Fakultet Univerziteta: Akademska misao: Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, 1st edn.
60. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P and Michel D. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002; 125: 166-175.
61. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, Nibber A, Waters P, Vincent A, Lang B, Maddison P. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology*. 2015 Jul;85(3):235-9. Epub 2015 Jun 24.
62. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, et al. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology*. 2007;68(18):1460–1467
63. Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology* 2013, 115: 713-726.
64. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jan;31(1):5-20
65. Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 735–753.
66. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte JJ, Grigoriu B, Sculier C, Meert AP, Durieux V, Berghmans T, Sculier JP. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer*. 2017;111:150-163.
67. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123:21S-49S, 2003.
68. Hanson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002; 6: 47–50.
69. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanism in neuropathic pain. *Pain*. 2003; 102: 1–8.
70. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–1964. Attal N,

71. Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1113–1188.
72. Cheing GLY, Luck MLM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the neuropathic pain. *J H and S urg* 2005; 30: 50–55. Dubinsky R M, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2010; 74: 173–176.
73. Laurent H, Galvaing G, Thivat E, Coudeyre E, Aubreton S, Richard R, Kwiatkowski F, Costes F, Filaire M. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017; 12;7(11):e017307.
74. Sjölund, B (1985) Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber-evoked flexion reflex in rats. Part 1: Parameters of continuous stimulation. *Journal of Neurosurgery* 63: 612-616.
75. Searle RD, Bennett MI, Johnson MI, Callin S, Radford H. Letter to editor: transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for cancer bone pain. *Palliat Med* 2008; 22: 878-879.
76. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation. In: Watson T, ed. *Electrotherapy: Evidence-based Practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008;253-296.
77. Kılınç M, Livanelioğlu A, Yıldırım AS, Tan E. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients with Peripheral and Central Neuropathic Pain *J Rehabil Med* 2014; 46: 454–460.
78. Loh J, Amitabh G. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in a major cancer center for the treatment of severe cancer related pain and associated disability. *Pain Med*. 2015;16(6):1204-10.
79. Darnell, RB., Posner, JB. Paraneoplastic syndromes. In: Gilman, S. *Contemporary neurology series 79*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 1-

482. The most comprehensive review on PNS since the discovery of onconeural antibodies in the 1980s.
80. Vrancken AF, Kalmijn S, Buskens E, et al. Feasibility and cost efficiency of a diagnostic guideline for chronic polyneuropathy: a prospective implementation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):397–401.
81. Camdessanche JP, Jousserand G, Ferraud K, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuropathy: a case-control study. *Brain* 2009;132:1723-1733.
82. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114: 29-36.
83. Kimura J. (2001). Principles and variations of nerve conduction studies and assessment of individual nerves. In: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Principles and Practice*, 3rd edn, pp. 91–166. Oxford University Press, Oxford, UK
84. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a Modular Supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for Use in Lung Cancer Clinical Trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A:635-42.
85. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995; 12:199-220.
86. McLeod JG. Paraneoplastic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*: Philadelphia: Saunders, 1993;II:1583–90.
87. M von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. *Br J Cancer*. 2001;85(6):823.
88. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539–4544.
89. S. Wolf, D. Barton, L. Kottschade, A. Grothey, C. Loprinzi. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies, *Eur. J. Cancer* 44 (2008) 1507–1515.
90. Patt RB. Non-pharmacologic measures for controlling oncologic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 1992;9(6):41–47.

91. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004;13(2):311–20.
92. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82:51.
93. Posner JB. Side effects of chemotherapy. In: *Neurologic complications of cancer*, Davis FA (Ed), Philadelphia 1995. p.282.
94. Kılınc M, Livanelioğlu A, Yıldırım SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med*. 2014 May;46(5):454-460.
95. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1: 126–131.
96. Dubinsky R M, Miyasaki J. A assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2010; 74: 173–176.
97. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223–1232.
98. Lauper P, Versteegen U. The importance of quality of life in policy decisions: new endpoints in medical outcome assessment. *Pharmaceut Med*.1992;6:43–50.
99. Guyatt GH, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *CMAJ*.1989;140:1441–1448.
100. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston: New Engl Med Cent.1993; 1 v. (various pagings).
101. Schipper H, Clinch J, McMurray a, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol*.1984; 2:472–83.
102. De Haes M, Van Knippenberg FCE, Neijt JP (1990) Measuring psychological and physical distress in cancer patients: Structure and application of the Rotterdam symptom checklist. *Br J Cancer* 62:1034–1038.

103. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.*1993;85:365–376.
104. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer.*1995;12:199–220.
105. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.*2001; 37:1345–1351.
106. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung Results from Eastern Cooperative Oncology Group ( ECOG ) Study.2002; 5592. 55:285–295.
107. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, et al. Health-Related Quality of Life in the General Norwegian Population Assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core. *J Clin Oncol.*1998; 16:1188–1196.
108. Apolone G, Filiberti A, Cifani S, et al. Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: a comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1998; 9:549–557.
109. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life - The importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer.* 1998; 34:1381–1389.



## **Spisak skraćenica**

---

**PNS - Paraneoplastični sindrom**

**LEMS - Lambert – Eaton miastenični sindrom**

**SSN - Stečene senzorne neuropatije**

**PNN - Pareneoplastična neuropatija**

**ANNA – Antinuklearna antitela**

**DNER - Delta/Notch-epidermalni factor rasta**

**PCA – Antitela Purkinjevih ćelija**

**TENS - Transkutana električna nervna stimulacija**

**EFNS - The European Federation of Neurological Societies**

**NSCLC –Nesitnoćelijski karcinom pluća**

**SCLC – Sitnoćelijski karcinom pluća**

**ECOG – Eastern Cooperative Oncology**

**IASP - Internacionalna Asocijacija za proučavanje bola**

**FACT-L - Functional Assesment of Cancer Therapy – Lung, Funkcionalna procena obolelih od raka pluća na terapiji**

**EORTC - European Organization for Research and Treatment**

**QLQ-C30 - Quality of life Questionnaire , kvalitet života obolelih od raka**

**ENG - Elektroneurografija**

**DN4 - Douler Neuropathique en 4 questions, Neuropatski bol u 4 pitanja**

**VAS - Vizuel Analog Scale**

**GMS – Gruba mišićna snaga**

**MR – mišićni refleksi**

## **Biografija autora**

---

Sanja Tomanović Vujadinović, je rođena 02.07.1968. godine u Beogradu, Upisala je Medicinski Fakultet, Univerziteta u Beogradu 1987. godine. Diplomirala je 1993. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 8,5. Od 1994. godine zaposlena na Kliničkom centru Srbije na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Specijalističke studije iz oblasti Fizikalna medicina i rehabilitacija, je završila 1998. godine sa ocenom 10, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Užu specijalizaciju iz gerontologije upisala 2006. godine. Magistarski rad pod nazivom: Evaluacija rehabilitacionog protokola kod bolesnika sa revizionom artroplastikom kuka“, uz mentora Prof dr Borislava Dulića je odbranila 2010. godine na Medicinskom Fakultetu, u Beogradu. U 2014. godini imenovana za kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Fizikalna medicina i rehabilitacija, na Medicinskom Fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Promovisana je 2009. godine za načelnika Odeljenja rane rehabilitacije Urgentnih stanja, na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KCS, od kada unapređuje svoja znanja na polju rehabilitacije u Jedinicana Intenzivnog Lečenja. Od 2016. godine postaje član Udruženja Intenzivista Srbije kao jedini specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije.

U 2013. godini imenovana od strane Vlade Republike Srbije za Direktora Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Kliničkog centra Srbije.

Iste godine započinje saradnju sa Prof dr Draganom Jovanović sa Klinike za pulmologiju kada se i javlja ideja o istraživanju na polju rehabilitacije neuropatija kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća.

Dr Sanja Tomanović Vujadinović je stalni član Republičke stručne komisije za rehabilitaciju od 2014. godine.

Uz izuzetna zalaganja u stručnom radu, ostvarena kao supruga i majka dvoje dece.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a: **Sanja Tomanović Vujadinović**

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

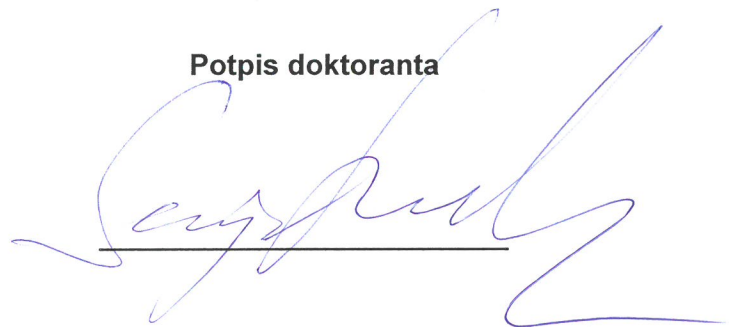
da je doktorska disertacija pod naslovom

**"Značaj transkutane električne nervne stimulacije u rehabilitaciji pacijenata obolelih od karcinoma pluća sa neuropatijama nakon primenjene hemioterapije cisplatinom"**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 26.3.2018.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Dr Sanja Tomanović Vujadinović**

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada:

**"Značaj transkutane električne nervne stimulacije u rehabilitaciji pacijenata obolelih od karcinoma pluća sa neuropatijama nakon primenjene hemioterapije cisplatinom"**

Mentor: **Prof. Dr Dragana Jovanović**

Potpisani  \_\_\_\_\_

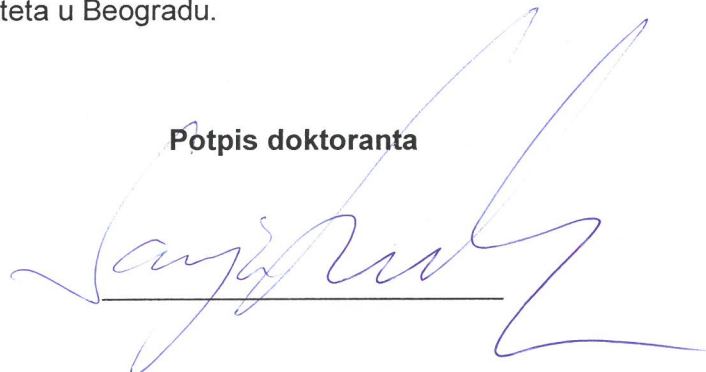
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 26.3.2018.

  
\_\_\_\_\_

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**"Značaj transkutane električne nervne stimulacije u rehabilitaciji pacijenata obolelih od karcinoma pluća sa neuropatijama nakon primenjene hemioterapije cisplatinom"**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 26.3.2018.

Potpis doktoranda

