

# Febrilna nevtropenija in nevtropenija višje stopnje ob adjuvantnem zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč v vsakodnevni praksi

Febrile neutropenia and grade 3/4 neutropenia in daily practice of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer

Globočnik Kukovica Marta<sup>1</sup>, Hribernik Nežka<sup>2</sup>, Herzog Ana<sup>2</sup>, Čufer Tanja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

Korespondenca: Marta Globočnik Kukovica, dr.med., spec.

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mglobocnik@onko-i.si

Poslano/Received: 25.11.2017

Sprejeto/Accepted: 8.12.2017

doi:10.25670/oi2018-0120n

## IZVLEČEK

**Namen:** Dopolnilna kemoterapija (KT) na bazi platine je srednje močan dejavnik tveganja za pojav febrilne nevtropenije (10- do 20-odstotna incidenca) pri operabilnem raku pljuč. Namen raziskave je bil preveriti pojavnost febrilne nevtropenije (FN) in nevtropenije višje stopnje (N G 3/4) v vsakodnevni klinični praksi napram izsledkom v kliničnih raziskavah ter opredeliti skupine bolnikov, ki imajo višje tveganje za pojav FN in N G 3/4.

**Metoda:** V našo prospektivno, observacijsko raziskavo je bilo vključenih 150 bolnikov s postavljeno diagnozo operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč v obdobju od januarja 2010 do maja 2016 na Kliniki Golnik. Podatke o bolnikih in o zdravljenju smo povzeli iz bolnišničnega registra raka pljuč. Bolniki so bili zdravljeni z dopolnilno KT na bazi platine po radikalni kirurški odstranitvi primarnega pljučnega tumorja. V povprečju so bolniki prejeli 3,7 od predvidenih štirih ciklov KT. Krvna slika je bila analizirana 1. in 8. dan vsakega cikla KT ter, če je bilo indicirano, kadarkoli v času prejemanja KT. Po presoji zdravnika so bolniki prejeli primarno profilakso z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite (pG-CSF). Za analizo dejavnikov tveganja za pojav FN in N G 3/4 smo uporabili logistično regresijo.

**Rezultati:** Febrilno nevtropenijo je utrpelo 4 % (N = 6) bolnikov in N G 3/4 29 % (N = 43) bolnikov, nobeden od njih ni prejel pG-CSF. Od devetih opazovanih dejavnikov tveganja (starost, spol, histološki tip, stadij, stanje zmogljivosti, prisotnost pridruženih obolenj, tip operacije, vrsta KT in obdobje zdravljenja) se je v regresijskem modelu le obdobje zdravljenja izkazalo za statistično pomemben napovednik pojava FN in N G 3/4. Opazili pa smo tudi trend k višji pojavnosti FN pri bolnikih po pulmektomiji, s slabšim stanjem zmogljivosti in pri prejemanju karboplatina v citostatski shemi.

**Zaključek:** V klinični praksi je pojavnost FN in N G 3/4 ob dopolnilni KT operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč primerljiva pojavnosti v kliničnih raziskavah. Bolniki po pulmektomiji, bolniki s slabšim stanjem zmogljivosti in ob prejemanju karboplatina imajo verjetno večjo korist od pG-CSF. Upad pojavnosti FN in N G 3/4 v drugem opazovanem časovnem obdobju (leta 2013–2016) verjetno odraža ustrežnejšo uporabo pG-CSF na naši kliniki v tem obdobju.

**Glavne besede:** dopolnilno zdravljenje, nedrobnocelični rak pljuč, febrilna nevtropenija, nevtropenija višje stopnje

**ABSTRACT**

**Purpose:** *Based on clinical trial data, platinum-based adjuvant chemotherapy (Cht) is an intermediate risk factor for febrile neutropenia in patients with operable non-small-cell lung cancer (NSCLC). This study aims to assess the incidence of febrile neutropenia (FN) and high-grade neutropenia (G 3/4 N) in a group of patients treated in everyday clinical practice, and to determine the groups of patients that are at high risk of developing FN and G 3/4 N.*

**Methods:** *This observational cohort study included 150 consecutive patient treatments with adjuvant Cht at the University Clinic Golnik, from January 2010 to May 2016. Complete blood counts were taken on day 1 and day 8 of each cycle, and during each cycle of Cht if clinically indicated. Primary prophylaxis with G-CSF was used based on physician's decision. The patients and treatment characteristics were collected from the hospital registry data. The average number of Cht cycles was 3.7 (range 1-4). To assess the risk factors, a logistic regression analysis was conducted.*

**Results:** *Only 6/150 (4%) patients developed FN and 43/150 (29%) patients developed G 3/4 N. None of these patients received primary prophylaxis with G-CSF.*

*Out of the nine risk factors assessed (age, gender, histologic type, stage, performance status, presence of comorbidities, type of surgery, Cht regimen, and year of treatment) only the year of treatment (before/after 2013) appeared to be a significant predictor of FN plus G 3/4 N incidence in the regression model. However, inspecting the frequency table indicates a tendency for higher incidence of FN in the subgroups of patients with pneumonectomy, higher PS, and in those receiving carboplatin.*

**Conclusion:** *The incidence of FN and G 3/4 N during platinum-based adjuvant Cht for NSCLC in our daily practice is comparable to the incidence reported in clinical studies. According to our observation, it seems that patients with pneumonectomy, higher performance status, and those receiving carboplatin are those who would benefit most from primary prophylaxis with G-CSF. The decline of FN and G 3/4 N incidence in the second treatment period (after the year 2013) is probably reflecting a more adequate usage of primary prophylaxis with G-CSF at our clinic.*

**Keywords:** *adjuvant chemotherapy, non-small-cell lung cancer, febrile neutropenia, high-grade neutropenia*

**UVOD**

Onkologija je veda, pri kateri smo trenutno priča izredno hitremu napredku znanja, ki se snuje predvsem v sklopu kliničnih raziskav. Nova diagnostična in terapevtska dognanja, prenesena v vsakodnevno klinično prakso, pa pogosto niso tako varna in učinkovita, kot kažejo rezultati kliničnih raziskav (1). Bolnišnični registri so orodje, s katerim se lahko na široki populaciji preveri učinkovitost novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov izven kliničnih raziskav (2). Na Kliniki Golnik se od leta 2010 zbirajo podatki v sklopu kliničnega registra o bolnikih z rakom pljuč, diagnosticiranih in zdravljenih na Kliniki Golnik (3).

Po podatkih Registra raka Slovenije (4) je v Sloveniji vsako leto okoli 1200 bolnikov diagnosticiranih z rakom pljuč. Samo 30 % jih ima ob diagnozi omejen stadij bolezni, približno polovica teh jih z namenom zmanjšanja možnosti ponovitve rakavega obolenja po operativnem posegu prejme tudi dopolnilno kemoterapijo (KT). Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo na osnovi platine po izsledkih kliničnih raziskav značilno, za okoli 11 %, zmanjša tveganje smrti in izboljša preživetje bolnikov z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) (5). Ti bolniki so zdravljeni z namenom ozdravitve, zato je za ustrezen učinek zdravlje-

nja pomembno ohranjanje relativne dozne intenzitete. To pomeni zdravljenje brez odlogov in brez nižanja odmerkov zdravil. Eden najpogostejših vzrokov nižanja relativne dozne intenzitete je mielotoksičnost, predvsem pojav febrilne nevtropenije (FN) oz. nevtropenije (N).

Dopolnilno zdravljenje raka pljuč na bazi platine predstavlja srednje tveganje (10- do 20-odstotna incidenca) za pojav FN (6). V meta-analizi Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) (7) so pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilno zdravljenje po shemi cisplatin-vinorelbin, ugotavljali 9-odstotno pojavnost FN in kar 80-odstotno pojavnost N stopnje 3 ali več. Pojavnost N stopnje 3 ali več se je sicer razlikovala po posameznih raziskavah, ki so bile vključene v meta-analizo in znaša od 17,5 do 85 % (8-12). V raziskavah Big Lung Trial in Adjuvant Lung Cancer Project Italy, kjer so bolniki prejeli citostatike na 1. in 8. dan ciklusa, so poročali o 28-odstotnem deležu N G 3/4 (11, 12). V dveh raziskavah (9, 10), kjer so bolniki prejeli tedenske aplikacije citostatikov, pa so poročali o precej višjem, 85-odstotnem deležu N G 3/4, verjetno zaradi pogostejših kontrol krvne slike.

Primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite (pG-CSF) se glede na dosedanja priporočila, pri shemah z 10- do 20-odstotnim tveganjem FN, uporabi ob prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja, kot so višja starost, napredovali stadij bolezni, slabše stanje zmogljivosti bolnika, pridružena obolenja, ledvično popuščanje, nezaceljena pooperativna rana in podobno (13, 14).

Z analizo podatkov bolnišničnega registra smo želeli preveriti, ali je pojavnost FN in N G 3/4, ob dopolnilni KT pri nedrobnoceličnem raku pljuč v vsakodnevni klinični praksi, primerljiva izsledkom v raziskavah in opredeliti skupine bolnikov, ki imajo višje tveganje za pojav FN in N G 3/4. Analizirali smo naslednje dejavnike tveganja: starost, spol, histološki tip, stadij, stanje zmogljivosti, prisotnost pridruženih obolenj, tip operacije, vrsta KT in obdobje zdravljenja (zgodnejše, ki zajema leta od 2010 do 2012 in poznejše, ki zajema leta od 2013 do 2016).

**METODA****BOLNIKI**

V analizo je bilo vključenih 150 bolnikov z diagnozo operabilnega raka pljuč, postavljeno v obdobju od januarja 2010 do maja 2016 na Kliniki Golnik, ki so po radikalni kirurški odstranitvi primarnega pljučnega tumorja prejeli dopolnilno KT na bazi platine. Nobeden od vključenih bolnikov ni prejel predoperativne KT. Prav tako nobeden od bolnikov v času dopolnilne KT ni bil zdravljen z obsevanjem.

Predvideno dopolnilno citostatsko zdravljenje je bilo po protokolu sestavljeno iz štirih ciklov KT na bazi platine v kombinaciji z vinorelbinom (25 mg/m<sup>2</sup>, 1. in 8. dan). Odločitev glede vrste platine v citostatski shemi je bila odvisna od zdravnika, ki je vodil zdravljenje. Vsebovala je ali cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, 1. dan) ali karboplatin (AUC 5-6, 1. dan). Ob pojavu toksičnosti je bila možna menjava iz cisplatin na karboplatin ali obratno. Krvna slika je bila preverjena pred vsako predvideno aplikacijo KT (na 1. in 8. dan) oz. kadarkoli v času KT in še 30 dni po zaključku KT, če je bilo to indicirano. Uporaba pG-CSF je bila odvisna od odločitve zdravnika, ki je vodil dopolnilno zdravljenje. V primeru uporabe pG-CSF je bil predpisan pegfilgrastim.

Pri bolnikih je bil zabeležen pojav FN ali N G 3/4 (dogodek), če so ga ob dopolnilni KT utrpeli vsaj enkrat v času prejemanja KT ali v 30 dneh po zaključku te te. FN je bila definirana kot oralna temperatura > 38,3 °C ali dvakrat zaporedoma > 38,0 °C v dveh

urah in ob tem absolutno število nevtrofilnih granulocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$  oz. pričakovani padec pod  $0,5 \times 10^9/l$  (3), N G 3/4 pa je predstavljal absolutno število nevtrofilnih granulocitov  $< 1,0 \times 10^9/l$  (skladno s sistemom vrednotenja neželenih učinkov CTCAE 4.0).

## METODE

Podatki o značilnostih bolnikov in njihovega zdravljenja so bili zbrani iz Kliničnega registra Klinike Golnik. Za prikaz pogostnosti FN in N G 3/4 smo uporabili opisno statistiko. Za preverjanje napovednikov (dejavnikov tveganja) pojava FN ali N G 3/4 smo uporabili logistično regresijo. Preživetja bolnikov smo izračunali po metodi Kaplan-Meier.

## REZULTATI

Značilnosti bolnikov so prikazane v Tabeli 1. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 60 let (od 42 do 75 let), 13 % (N = 20) jih je bilo starejših od 70 let. Moškega spola je bilo 67 % (N = 100) bolnikov. Histološko je 49 % (N = 73) bolnikov imelo ploščatocelični, ostalih 51 % (N = 77) pa neploščatocelični tip tumorja. V III. stadiju jih je bilo diagnosticiranih 31 % (N = 47). V stanju zmogljivosti I po WHO (ocenjeno pred operativnim posegom) je bilo 78 % (N = 117) bolnikov. Eno ali več pridruženih obolenj je imelo 36 % (N = 54) bolnikov. Pulmektomijo jih je prestalo 20 % (N = 29). Večina bolnikov (80 %, N = 120) je prejela citostatsko shemo cisplatin/vinorelbin, 19 % (N = 28) karboplatin/vinorelbin, dva bolnika pa sta prejela kombinacijo platine in drugega citostatika tretje generacije (gemcitabin ali pemetreksed).

Primarno profilakso z G-CSF je prejelo 10 bolnikov (7 %). Od tega so jo 3 bolniki prejeli zaradi starosti nad 70 let, ostali zaradi pooperativnega zapleta z okužbo ali zaradi še ne popolnoma zaceljene pooperativne rane. Od 10 bolnikov, ki so prejeli pG-CSF, jih je bilo 9 zdravljenih v obdobju od leta 2013 do 2016, le en bolnik v obdobju pred 2013.

Od 150 vključenih bolnikov je FN utrpelo 4 % (N = 6) bolnikov, N G 3/4 pa 29 % (N = 43) bolnikov, noben od teh bolnikov ni prejel pG-CSF (Slika 1). Večina dogodkov se je pojavila po prvem ali drugem ciklusu KT. Od 6 bolnikov s FN so jo 4 bolniki utrpeli po prvem ciklusu, 2 bolnika pa po drugem ciklusu. Od 43 bolnikov z N G 3/4 jih je 27 doživelo dogodek po prvem ciklusu, 9 po drugem in 7 po tretjem (Slika 2). Po četrtem ciklusu KT ni bilo zabeleženega dogodka. Bolniki so v povprečju prejeli 3,7 ciklusa KT (razpon 1–4).

V tabeli 2 so predstavljeni deleži pojavnosti FN in N G 3/4 glede na dejavnike tveganja. Od vseh dejavnikov se je v regresijskem modelu le obdobje zdravljenja izkazalo za statistično pomemben napovednik pojava FN in N G 3/4 (Tabela 2, Slika 3). Ob opazovanju pojavnosti le FN pa je bil viden trend k višji pojavnosti FN pri bolnikih po pulmektomiji napram manjši operaciji (10 % proti 2 %), s slabšim stanjem zmogljivosti (5 % proti 0 %) ter ob uporabi karboplatina v citostatski shemi (7 % proti 3 %) (Slika 3).

Pet bolnikov je več kot enkrat utrpelo N G 3/4 v času zdravljenja. Eden od njih je utrpel N G 3/4 celo trikrat, vendar sekundarne profilakse z G-CSF (sG-CSF) ni prejel nikoli. En bolnik je v času dopolnilne KT utrpel tako FN kot tudi N G 3/4. Pri bolnikih z utrpelo FN smo predčasno zaključili z dopolnilnim zdravljenjem v večini primerov (5/6 bolnikov, 83 %), vzrok je bila FN. Le en bolnik s FN je nadaljeval s KT ob podpori sG-CSF in uspešno dokončal zdravljenje. Od 43 bolnikov, ki so utrpeli N G 3/4, jih je 79 % (N = 34) nadalje prejelo sG-CSF, 5 % (N = 2) jih je prekinilo s KT, 16 % (N = 7) bolnikov pa je nadaljevalo s KT brez podpore sG-CSF (Slika 4). V prvem opazovanem obdobju (leta 2010–2012) je bil delež sG-CSF in nadaljevanje kemoterapije po

Tabela 1: Značilnosti bolnikov

N = 150 (100%)	
<b>Starost</b>	
< 70 let	130 (87 %)
≥ 70 let	20 (13 %)
Razpon	42 - 75 let
<b>Spol</b>	
Moški	100 (67 %)
Ženski	50 (33 %)
<b>Histologija</b>	
Ploščatocelični	73 (49 %)
Neploščatocelični	77 (51 %)
<b>Stadij bolezn</b>	
I–II	103 (69 %)
III	47 (31 %)
<b>WHO stanje zmogljivosti (PS)</b>	
0	33 (22 %)
1+	117 (78 %)
<b>Prisotnost komorbidnosti</b>	
0	54 (36 %)
1+	96 (64 %)
<b>Vrsta operacije</b>	
Lobektomija/drugo	116 (80 %)
Pulmektomija	29 (20 %)
<b>Vrsta kemoterapije</b>	
Cisplatin/vinorelbin	120 (81 %)
Karboplatin/vinorelbin	28 (19 %)
<b>* pG-CSF</b>	
Da	10 (7 %)
Ne	140 (93 %)
<b>Leto začetka kemoterapije</b>	
2010 - 2012	61 (41 %)
2013 - 2016	89 (59 %)

\*pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite

Tabela 2: Pojavnost FN in N G 3/4 glede na podskupine ter razmerje obetov (OR) za pojav FN in N G 3/4 v logistični regresiji

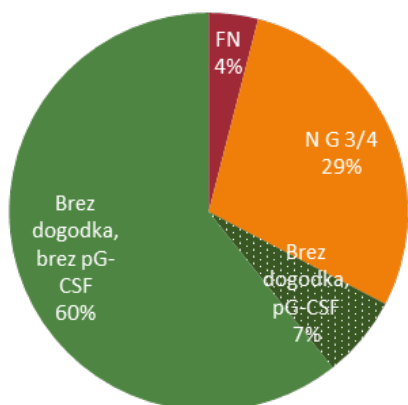
	FN	N G 3/4	Brez	OR (95 % IZ) <sup>2</sup>
<b>Starost</b>				
< 70 let	5 (4 %)	38 (29 %)	87 (67 %)	1,00 (0,95 - 1,05)
≥ 70 let	1 (5 %)	5 (25 %)	14 (70 %)	
<b>Spol</b>				
Moški	5 (5 %)	29 (29 %)	66 (66 %)	1,18 (0,53 - 2,68)
Ženski	1 (2 %)	14 (28 %)	35 (70 %)	
<b>Stadij bolezni</b>				
I-II	3 (3 %)	29 (28 %)	71 (69 %)	1,37 (0,64 - 2,92)
III	3 (6 %)	14 (30 %)	30 (64 %)	
<b>Vrsta operacije</b>				
Lobektomija/drugo	2 (2 %)	37 (32 %)	77 (66 %)	0,85 (0,32 - 2,15)
Pulmektomija	3 (10 %)	6 (21 %)	20 (69 %)	
<b>Histološki tip</b>				
Ploščatocelični	4 (5 %)	21 (29 %)	48 (66 %)	1,17 (0,54 - 2,55)
Neploščatocelični	2 (3 %)	22 (29 %)	53 (69 %)	
<b>Stanje zmogljivosti WHO</b>				
0	(0 %)	11 (33 %)	22 (67 %)	1,13 (0,48 - 2,83)
1	6 (5 %)	32 (27 %)	79 (68 %)	
<b>Število komorbidnosti</b>				
0	2 (4 %)	17 (31 %)	35 (65 %)	0,77 (0,36 - 1,66)
≥ 1	4 (4 %)	26 (27 %)	66 (69 %)	
<b>Vrsta kemoterapije<sup>1</sup></b>				
Cisplatin/vinorelbin	4 (3 %)	37 (31 %)	79 (66 %)	0,78 (0,29 - 1,95)
Karboplatin/vinorelbin	2 (7 %)	6 (21 %)	20 (71 %)	
<b>Leto začetka kemoterapije</b>				
2010 - 2012	5 (8 %)	21 (34 %)	35 (57 %)	0,44* (0,21 - 0,91)
2013 - 2016	1 (1 %)	22 (25 %)	66 (74 %)	

<sup>1</sup> Bolnika, ki sta bila zdravljena s kombinacijo platina/drugo, v podanalizo glede na vrsto KT nista bila vključena.<sup>2</sup> R<sup>2</sup> = 0,04 (Hosmer-Lemeshow), 0,04 (Cox-Snell), 0,06 (Nagelkerke). Modelov  $\chi^2$  (9) = 6,62, p > 0,05

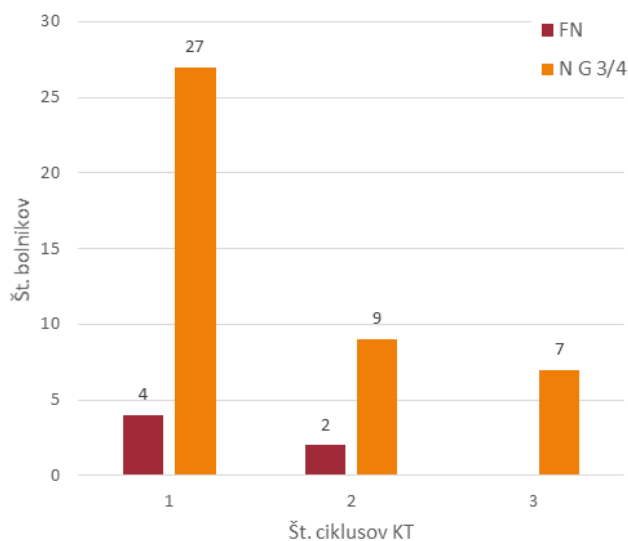
\* p &lt; 0,05

FN: febrilna nevtropenija; N G 3/4: nevtropenija stopnje 3 ali 4

Slika 1: Delež bolnikov, ki so utrpeli FN in/ali N G 3/4



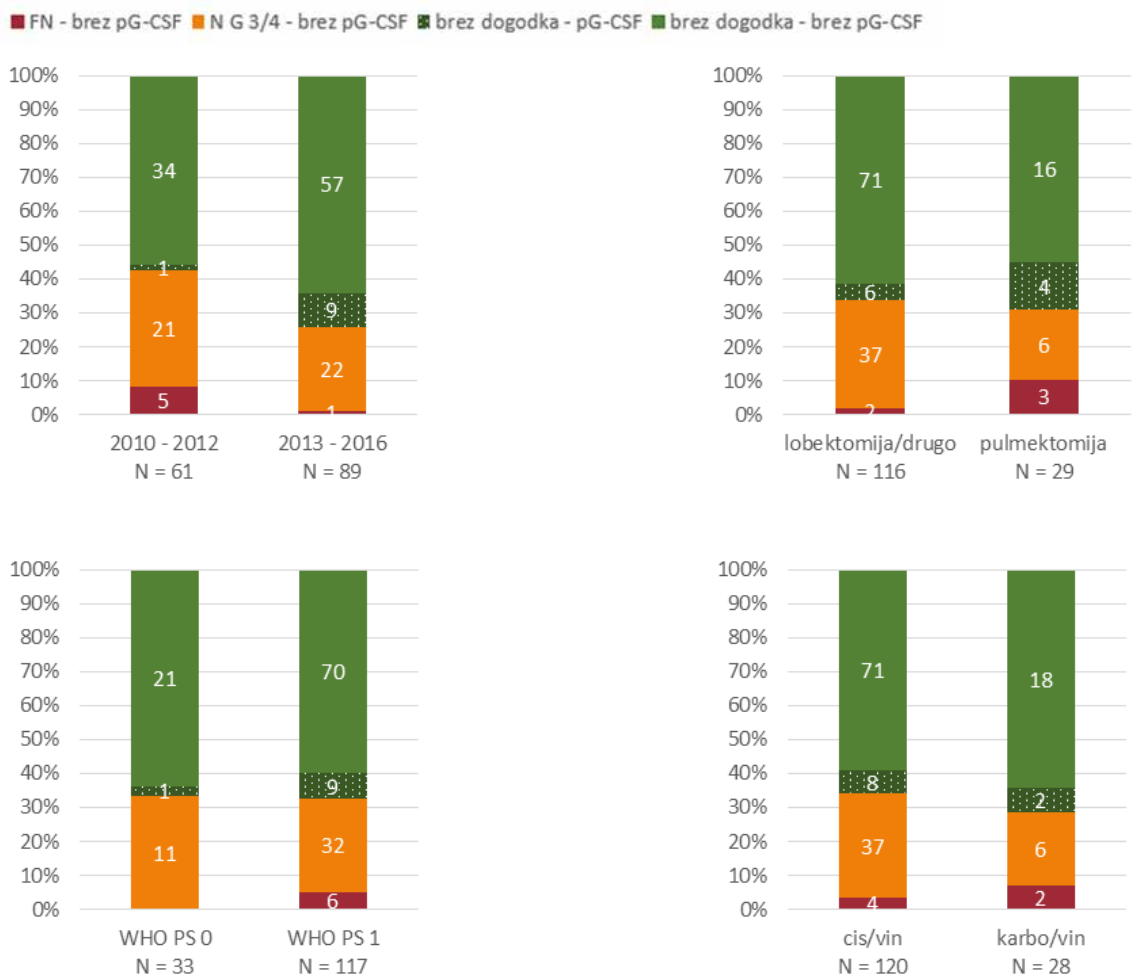
Slika 2: Pojav FN in N G 3/4 pri bolnikih glede na število ciklusov KT, ki so jih prejeli pred dogodkom



FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4, pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za neutrofilne granulocite

FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4; KT: kemoterapija

Slika 3: Primerjava deleža pojavnosti FN in N G 3/4 pri bolnikih glede na obdobje zdravljenja, tip operacije, stanje zmogljivosti in vrsto dopolnilne KT

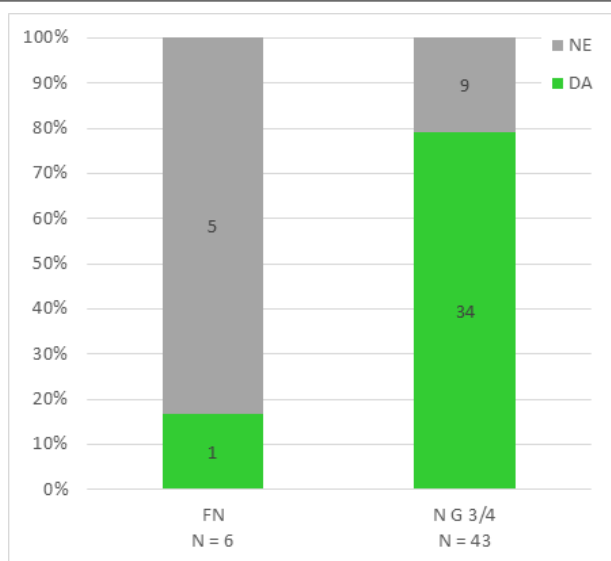


FN: febrilna neutropenija; N G 3/4: neutropenija stopnje 3 ali 4, pG-CSF: primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za neutrofilne granulocite; WHO PS: stanje zmogljivosti WHO; cis: cisplatin; karbo: karboplatin; vin: vinorelbin

dogodku 50 % (13/26 bolnikov), v drugem opazovanem obdobju (leta 2013–2016) pa je delež uporabe sG-CSF in nadaljevanje kemoterapije porasel na 96 % (22/23 bolnikov).

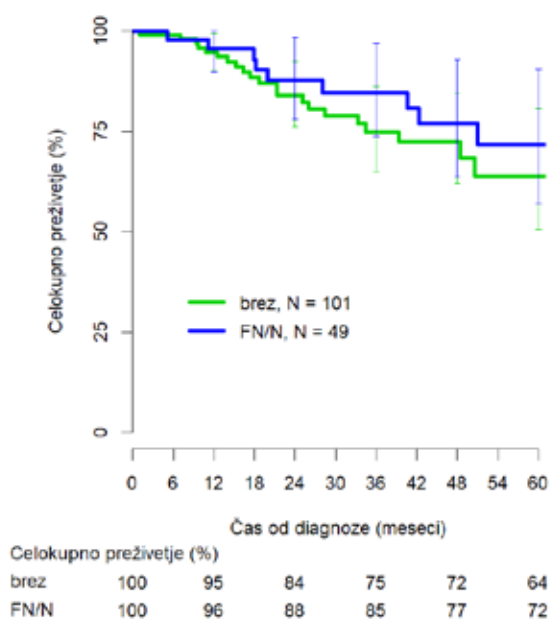
V celokupnem preživetju bolnikov z resno mielotoksičnostjo napram bolnikom brez dogodka ob KT po srednjem času opazovanja 28 mesecev nismo ugotavljali razlik (Slika 5).

Slika 4: Delež in število bolnikov, ki so prejeli G-CSF po pojavu FN in N G 3/4



FN: febrilna nevtropenija; N G 3/4: nevtropenija stopnje 3 ali 4

Slika 5: Celokupno preživetje bolnikov s FN in N G 3/4 v primerjavi s preživetjem bolnikov brez dogodka



Brez: brez dogodka; FN/N: febrilna nevtropenija in nevtropenija stopnje 3 ali 4

## DISKUSIJA

Glede na našo prospektivno, observacijsko analizo v klinični praksi pojavnost FN in N G 3/4 ob dopolnilni KT operabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč ni višja od pojavnosti v kliničnih raziskavah. V naši analizi smo ugotovili celo nižji delež FN (4 %) kot je bil zaznan v veliki raziskavi LACE, kjer je znašal 9 % (5). Delež FN v prvem časovnem obdobju (8 %), ko pG-CSF skoraj nismo uporabili, pa je primerljiv izsledkom kliničnih raziskav. Glede na naše analizirane podatke iz vsakodnevnih kliničnih praks lahko zaključimo, da pG-CSF ni obvezna za vse bolnike, ki prejemajo dopolnilno KT na bazi platine zaradi nedrobnoceličnega raka pljuč. Je pa priporočljiva za bolj rizične bolnike, tako kot priporočajo smernice (13, 14).

Delež N G 3/4 je težje primerjati z izsledki pomembnejših raziskav na področju dopolnilnega zdravljenja raka pljuč zaradi različnih KT shem, ki pomenijo različno pogoste rutinske preverbe krvne slike. Naši rezultati so najbolj primerljivi z izsledki raziskav, kjer so bolniki prejeli aplikacije citostatikov po istem protokolu kot v naši raziskavi (1. in 8. dan) (11, 12) in kjer je pojavnost N G 3/4 nižja kot v celotni raziskavi LACE (7). Pojavnost N G 3/4 v naši opazovalni raziskavi je bila 29-odstotna in domala enaka 28-odstotni pojavnosti v raziskavi ALPI (12), kjer so bolniki prejeli tudi pri nas daleč najpogosteje uporabljeno KT-shemo cisplatin/vinorelbina. Pri tem je treba poudariti, da niso vsi naši bolniki prišli na kontrolo po zaključenem dopolnilnem zdravljenju v roku 30 dni, ko bi lahko zabeležili nevtropenijo. To je verjetno dodatno vplivalo na razmeroma nizek delež N G 3/4, istočasno pa pojasni dejstvo, da ni zabeleženega nobenega bolnika, ki bi utrpel FN ali N G 3/4 po četrtem ciklusu.

Kot pomemben dejavnik tveganja za pojav FN in N G 3/4 se je izkazalo le obdobje zdravljenja. Bistveno manjšo pojavnost po letu 2013 lahko razložimo predvsem s pogostejšo uporabo pG-CSF po tem letu. **Pri bolnikih po pulmektomiji, s slabšim stanjem zmogljivosti in ob uporabi karboplatina v citostatski shemi, je prisoten trend k višji pojavnosti FN. Ti bolniki imajo zato večjo korist od pG-CSF in je pri njih smiselna pogostejša uporaba.**

Glede na število pridruženih obolenj nismo ugotovili razlik. Na rezultat je lahko vplivalo dejstvo, da se v kliničnem registru enakovredno vrednoti bolezen, ki klinično niso pomembne za izhod zdravljenja rakavega obolenja (npr. benigna hiperplazija prostate, stanje po operaciji sive mreže ...).

Od šestih bolnikov s FN je le en nadaljeval s KT ob podpori G-CSF in prejel vse štiri kroge dopolnilnega zdravljenja. Ugotavljamo, da je bil delež prekinitev dopolnilnega zdravljenja na račun FN v času, ko je že bilo na voljo dobro podporno zdravljenje, bistveno previsok. Kljub temu pa je vzpodbudno, da se je delež uporabe G-CSF po letu 2013 bistveno zvišal, in pomirja joče, da v preživetjih glede na utrpeli dogodek nismo ugotovili razlik. Predvidevamo, da je bilo z leti kljub vsemu pridobljenega več strokovnega znanja in izkušenj glede obvladovanja neželenih učinkov citostatskega zdravljenja in da je to vodilo v manjši delež dogodkov v drugem opazovanem obdobju.

Ena glavnih omejitev naše analize je majhno število opazovanih bolnikov in vključenost le ene od treh ustanov v Sloveniji, kjer se trenutno zdravijo bolniki z rakom pljuč. Kljub zelo majhni statistični moči so bile končne ugotovitve v večini skladne z že znanimi dejstvi iz literature. Prav tako verodostojnost analize omejuje dejstvo, da so zabeleženi podatki v kliničnem registru odvisni od doslednosti poročanja dogodkov, ki pa je lahko različno.

V prihodnje je treba še bolj poenotiti poročanje dogodkov v register, predvsem pa izboljšati sledenje in obvladovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja na domu. Bolniki so v obdobju, ko je največja nevarnost nevtropenije in FN namreč v domači oskrbi. Skrben nadzor bolnikov, ki vsebuje redno poročanje bolnikov medicinskemu kadru o simptomih ter ustrezno ukrepanje, tudi z dodatnimi odvzemi krvne slike in ukrepi, lahko ne samo izboljša kakovost življenja bolnikov na kemoterapiji, ampak celo podaljša preživetja (15, 16).

## ZAKLJUČEK

Predstavljena analiza je predvsem ocena izhodov vsakodnevnega kliničnega dela v primerjavi z izsledki kliničnih raziskav in spodbuda za še bolj kakovostno delo v prihodnje. Prepoznali smo bolj ogrožene skupine bolnikov za FN in N G3/4, ki jih bomo v prihodnje lahko varneje ter učinkoviteje obravnavali. Optimizacija zdravljenja je namreč še toliko bolj nujna, ko je v igri bolnikova ozdravitev. Podatke smo črpali iz bolnišničnega registra, ki bi moral v prihodnje postati živo orodje kliničnega dela.

## LITERATURA

1. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, M. Attalla, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol* 2013; 24(12): 2972–7.
2. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 2014; 110(3): 551–5.
3. Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija*. 2013; 17(1): 8–10.
4. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3552–9.
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy - induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8–32.
7. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small-cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(2): 220–8.
8. Arrigada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(4): 351–60.
9. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(25): 2589–97.
10. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(9): 719–27.
11. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, et al. Chemotherapy for patients with non-small-cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(1): 173–82.
12. Scagliotti GV. The ALPI Trial: the Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(13): 5011s–6s.
13. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v111–8.
14. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–212.
15. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(6): 557–65.
16. Basch EM, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented June 4, 2017.