
Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

**Zelula ez txikiko birikako minbiziaren estadio
mugatu-aurreratuetan dauden pazienteen
biziraupen orokorrean aldagai kliniko eta
terapeutikoek duten eraginaren azterketa**

Dosi altuko erradioterapia erregimenek (>30Gy) paziente hauen biziraupen
orokorrean duten eraginaren analisisa

Egilea
ANDER ARTEAGOITIA BOLUMBURU
Zuzendaria
JON CACICEDO FERNÁNDEZ DE BOBADILLA

© 2019, Ander Arteagoitia Bolumburu

ESKERRAK

Idatzi honen bitartez eskerrak eman nahi dizkiot Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla doktoreari, Gurutzetako Ospitale Unibertsitateko Onkologia Erradioterapiko Saileko mediku laguntzaileaz gain, nire gradu amaierako lanaren zuzendaria izan denari. Bere denbora libre, gogo eta jakituria musu truk emateagatik eta onkologiaren alorrean dudan interesa sustatu izanagatik. Horretaz gain, ikerketa proiektu baten oinarri eta garapena erakutsi eta horren parte izaten uzteagatik

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
1.1. ZELULA EZ-TXIKIKO BIRIKAKO MINBIZIAREN GARRANTZIA.	1
1.2. ZAINKETA ARINGARRIAK.....	1
1.3. ERRADIOTERAPIA PALIATIBOAREN ERAGINKORTASUNA.....	3
2. LANAREN HIPOTESI ETA HELBURUAK.....	6
3. MATERIAL ETA METODOAK.....	6
3.1 TRATAMENDU AURREKO PAZIENTEEN AZTERKETA.....	7
3.2 TRATAMENDUAN ZEHARREKO PAZIENTEEN JARRAIPENA.....	8
3.3. ATZERAKA BEGIRAKO BEHAKETA- IKERKUNTZARAKO PAZIENTEEN HAUTAKETA.....	9
3.4. ANALISI ESTATISTIKOA.....	9
4. EMAITZAK.....	10
4.1. PAZIENTEEN, TRATAMENDUAREN ETA EGINDAKO JARRAIPENAREN EZAUGARRIAK.....	10
4.2. ALDAGAI TERAPEUTIKOEK ETA TRATAMENDUAREN ALDAGAIEK BIZIRAUPENEAN DUTEN ERAGINAREN ANALISIA...	19
5. EZTABAIDA.....	24
6. ONDORIOAK.....	28
7. BIBLIOGRAFIA.....	28
8. ERANSKINAK.....	34

8.1. I. ERANSKINA.....	34
8.2. II.ERANSKINA.....	39

1. SARRERA

1.1. ZELULA EZ-TXIKIKO BIRIKAKO MINBIZIAREN GARRANTZIA

Birikako minbiziak, minbiziak eragindako lehen heriotza kausa izaten dira; iaz Ameriketako Estatu Batuetan (AEB) minbiziaren ondoriozko heriotzen %25-%26a eraginez (1). Testuinguru berean, birikako minbizi guztien %84a Zelula Ez-txikiko Birikako minbizi (ZETBM) azpimotak osatzen du, minbiziaren ondoriozko lehen heriotza kausa bilakatuz (1) (2).

Azpimota histologikoa kontuan hartu gabe, birika minbiziaren biziraupenaren medianak ez du aldaketa nabarmenik izan azken urteotan. Diagnostikatzen den unetik, biziraupenaren mediana 7 hilabetekoa da (8-10 hilabete bitartekoa kimioterapiarekin tratatzen baldin bada), eta diagnostiko osteko 5 urtetarako biziraupena %18koa da (3). Biziraupen datu apal hau hainbat faktoreren ondoriozkoa izan daiteke, baina birikako minbizien %16a soilik estadio mugatuan diagnostikatzek berebiziko esangura du. Minbizia diagnostikatzen den estadioak biziraupenean duen eraginak aurreko arrazoiketa indartzen du: estadio mugatuan diagnostikatzen diren pazienteen 5 urterako biziraupena %56koa baita, aitzineko %16ko biziraupen datutik oso bestelakoa izanik (1).

Azkenik, birikako minbiziak pazienteen bizi-kalitatean duen eragin zuzena azpimarragarria da; diagnostiko unerako jada, paziente guztien %40ak tumoreak eragindako sintomak baititu. Tumoreak sintoma oso ezberdinak sor ditzake: arnasestua, eztula, hemoptisia, pneumonia errepikakorra edo min torazikoa besteak beste; gaixotasunaren poderioz larriagotzen direnak (4). Horretaz gain, birikako minbiziak tabakoarekin duen erlazio estua ezin dugu ahaztu. Tabakoak pazienteen osasun kardiobaskularrean duen eragin kaltegarriak, diagnostiko unean pazienteen ehuneko adierazgarri batek egoera funtzional kaxkarra (Performance Status bidez neurtua (PS)) izatea eragiten du (5).

1.2. ZAINKETA ARINGARRIAK

Kirurgia da ZETBMaren tratamenduaren oinarria. Kirurgia ostean mediastinoko linfa-gongoilen afekzioa (pN2) duten paziente batzuei, kirurgia-osteko erradioterapia

(RT) eman ohi zaie kontsolidazio tratamendu bezala. Hala ere, tumorea erauzteko ezintasunagatik zein pazientearen beraren komorbiditateengatik kirurgia indikaziorik ez duten pazienteengan, aldi bereko kimioterapia eta erradioterapiaz osatutako tratamendua eskaintzen da, betiere sendatzeko intentzioarekin. Kasu honetan 60-70 Gy-ko guztizko dosia duten RT tratamenduak ezartzen zaizkie.

Hala eta guztiz ere, paziente askok diagnostiko unean duten egoera txarraren eta/edo estadio aurreratuaren ondorioz, ezin izango dute tratamendu sendagarririk jaso, eta horien orde zainketa aringarriak jasoko dituzte (6).

Orokorrean, zainketa aringarriak gaixotasun terminala duen pazientearen bizi kalitatea hobetzea helburu duten zainketa multzo bezala definituak izan ohi dira. ZETBMaren zainketa aringarriak bi azpimultzotan sailka daitezke: alde batetik euskarri-zainketak eta beste aldetik, tumoreari zuzenduriko terapiak (7).

Euskarri zainketak, heriotza prozesuan zehar pazientearen ongizatea bermatzera zuzenduak dauden terapien multzoak dira. Zainketa horiek mota askotarikoak izan daitezke, horien baitan antibiotikoen, esteroideen, antiemetikoen, analgesikoen, transfusioen zein laguntza psikosozialaren bidez egindako zainketak baitaude (8). Tumoreari zuzenduriko terapiak baita ere pazientearen ongizatea lortzea dute helburu, baina zeharkako modu batean egiten dute; karga tumorala urritzeari esker pazienteen sintomen hobekuntza eraginez. Terapia hauen barnean daude intentzio paliatiboa duten kimioterapia eta erradioterapia (7).

Sendatzeko intentzioarekin eginiko tratamendua jasotzeko indikaziorik ez duten ZETBM estadio mugatu-aurreratu zein metastasikoen kasuan, lehen lerroko tratamendu paliatiboa kimioterapia da, euskarri zainketekin osatuta, betiere kimioterapia jasotzea ahalbidetzen dien egoera funtzionala duten pazienteengan (9). Kimioterapiak paziente hauen biziraupenean hobekuntza dakarrela frogatua dago, euskarri tratamenduekin bakarrik egindako tratamenduarekin alderatuta. Tratamendu kimioterapiko hau, platinotik eratorritako agentetan funtsatzen da. Hala eta guztiz ere, kimioterapiak pazienteen biziraupenaren hobekuntza subjektiboan duen eragin positiboari buruzko zalantza asko daude, baita ere biziraupen horretan zehar paziente horiek duten bizi kalitateari buruz, ikerketa ezberdinek emaitza oso aldakorrak lortu dituztelako (7).

1.3. ERRADIOTERAPIA PALIATIBOAREN ERAGINKORTASUNA

ZETBMaren zainketa paliatiboaren barnean erradioterapiak berebiziko garrantzia du, batez ere tumorearen hazkuntzarekin erlazionatutako sintomen tratamenduan. Sintoma horiek arinduz, gutxi gorabehera pazienteen heren batean bizi-kalitatearen hobekuntza lortzen du (10). Erradioterapiak ZETBMak eragindako sintometan %50-%90eko murrizketa lortzen duela frogatu du; bereziki eraginkorra izanda hemoptisian (erantzun-tasa %75-%96), min torazikoan (%50-%80), eztulean (%50-%65) eta arnasestuan (%37-%60) (11). Eraginkortasun hori dela eta, birika minbizia duten pazienteen hiru laurdenetan erradioterapia preskibatzen da, gehienetan intentzio paliatiboarekin gainera (12).

Horretaz gain, Fairchild et al.-ek (13) burututako meta-analisiak oso emaitza adierazgarriak lortu zituen. Ikerketa horren esanetan, dosi altuak erabiltzen zituzten erradioterapia eskema paliatiboek (10 frakziotan banatutako 35Gy) urte baterako biziraupenean %4-%5eko hobekuntza zekartzaten, sintomen kontrol orokor hobearekin batera. Hobekuntza hori, hala ere, esofagitisa pairatzeko arrisku hazkundearekin batera zetorren. Ikerketa horrek frogaturiko biziraupen etekin horrek eraginda, dosi zein frakzio gehiago (60 Gy, 48 Gy, 45 Gy) erabiltzen zituzten erregimen terapeutikoen eraginkortasuna frogatu nahi zuten ikerketa ugari burutu ziren. Alabaina, ez zen biziraupenean edo sintomen kontrolean hobekuntzarik frogatu. Guzti horrek, profesionalen artean erradioterapia eskema erabiliena 10 frakziotan banatutako 30 Gy-koa izatea ekarri zuen berekin, betiere sintomen arintzearen eta erradiazioaren ondoriozko bigarren mailako efektuen arteko oreka lortzen saiatuz (14).

Aurrean aipatu bezala, erradioterapiaren erabilerak pazienteen bizi-kalitatea okertu dezaketen toxikotasuna eragin ditzake, eta kasurik larrienean, baita heriotza eragin ere. Lester et al.-ek(15) eginiko errebisio sistematiko batek, dosi altuko erradioterapia eskemak toxikotasun akutua sortzeko arriskuarekin erlazionatuta zeudela frogatu zuen, zehazki mielopatia eta esofagitisa sortzeko arriskuarekin.

Hori dela eta, dosi gutxiagoko zein azpi-frakzionatutako terapiak (erradioterapia dosi total gutxiago, pazientearentzako erosoagoa izanez) sintomen arintzean duten eraginkortasuna aztertzeko zenbait ikerketa egin dira. Ikerketa horietan, azpi-

frakzionatutako eskemek, dosi altuko eskemek besteko sintomen paliazioa erakutsi dute (15). Tratamendu erregimenen arteko desberdintasunak azalarazteko asmoarekin, aurrean aipatutako Lester et al-en errebisio sistematikoaren eguneratzea egiten zuen meta-analisi bat argitaratu zen 2015ean (16). Azterketa honek 1-2 frakziodun dosi txikiko tratamenduek, dosi altuko eskemek besteko sintomen arintzea sortzen zutela berresten zen. Aipagarria zen, hala ere, 2 frakziotan emandako 17 Gy-ko tratamenduak bizkar-muina lesionatzeko arriskuaren areagotzea zekarrela; hori zela eta, tratamenduaren diseinua egiterako orduan arreta jarri behar zitzaion. Meta-analisi berak, bestetik, nahiz eta Fairchild et al.-ek (13) egoera funtzional onean zeuden pazienteengan (PS 0-1) aurkitutako dosi-biziraupen luzatzearen arteko erlazioa sendotu, erradioterapia dosi handiagoak erradiazio ondoriozko ospitaleratzeen intzidentziaren hazkuntzarekin erlazionatu zuen. Hala ere, meta-analisiaren barne zeuden ikerketen heterogeneotasunagatik ezin izan zen dosi altuko tratamenduek biziraupenean duten inpaktua aztertzeko analisi estatistikoa burutu.

Abantaila eta desoreken arteko oreka hau bizi itxaropen oso mugatua duen paziente batengan lortu behar da. Horregatik, frakzio askotako eskema terapeutikoez (tratamendu sesio gehiagoko eskemek) tratamendua betetzeko zailtasunak sor ditzakete; bai pazienteak dosi guztiak jaso baino lehen hiltzen delako zein gaixoaren egoera okerragotzearen ondorioz ospitalera mugitzeko zailtasunak sor daitezkelako. Guzti horrek pazienteen %22a erradioterapia tratamendu egokiena jaso baino lehenago hiltzea ekar dezake berarekin (17). Tumorearen estadio aurreratu (III edo IV estadioetan), egoera funtzional txar eta tumoreak eragindako sintoma moderatularriak dituzten pazienteen biziraupena egun-astekoa izan daiteke. Horren ondorioz, euskarri neurriak aukera terapeutiko eraginkorrenak izan daitezke paziente hauengan (18).

Aurrekoari eutsiz, mediku arduradunak paziente bakoitzari egokitutako modalitate terapeutikoa preskibatzekeo lagungarri izan daitezken faktore aurreikusgarriak aurkitzeko hainbat ikerketa egin dira. Literaturan pazientearen egoera funtzionala (PS) faktore aurreikusgarri garrantzitsuena bezala biltzen da (18). Gainera, pazientetik eratorritako beste faktore batzuk biziraupenaren aldaketarekin erlazionatuak izan dira: pisu zein gose galera eta biriketako funtzioa (17). Horietaz gain, tumorearen beraren faktoreek (N edo M estadioa) zein faktore analitikoek (C

proteina erreaktibo maila altuek zein leukozitosiak) pazientearen bilakaeran eragina dutela dirudite (19)(20). Pazientearen adinak, ostera, ez dirudi gaixo hauengan eragin pronostikoa duenik, nahiz eta tratamendua preskibatzerako orduan profesional askok oso kontutan izaten duten (20).

Arrisku-onura oreka eta tratamenduaren preskripzio egokia bateratzeko intentzioarekin, Ameriketako Onkologia Erradioterapiko Elkarteak (ASTROk) 2012an birrikako minbiziaren tratamendu paliatibo erradioterapikorako oinarriak biltzeko adostasun-deklarazioa argitaratu zuen (21). Horretan, tratamendua aukeratzeko unean berebiziko garrantzia duten hurrengo faktoreak aipatzen dira: tumorearen estadioa, pazientearen PSa, birikietako funtzioa, erradiazio bolumena, sintomatologia, pisu galera eta pazientearen nahia. Preskibatze dosiei dagokienez, eta aurrean aipatutako ebidentzia zientifikoan oinarrituz, PS ona (0-1) duten gaixoengan dosi altuagoko frakzio eskemak erabili daitezkeela dio (30Gy-ko 10 frakziotan edo are altuagoak). PS txarragoa edo bizi-itxaropen murriztagoa duten pazienteengan, ostera, frakzio bakarreko edo biko terapiak hobesten dira.

Adostasun-deklarazioa argitaratu arren, Rodrigues et al.-ek (22) onkologo erradioterapeutikoei egindako inkesta batek profesionalen artean tratamendua aukeratzeko orduan aldakortasun handia zegoela jakinarazi zuen; batez ere faktore geografikoen eta ospitale bakoitzeko faktore logistikoen ondorioz. Gainera, medikuek ez zuten tratamendu-eskema bera aukeratzeko; pazientearen arabera oso dosi-erregimen desberdinak preskibatzen zituztelako.

Honengatik guztiarengatik, gure ikerkuntzak eguneroko praktika klinikoan paziente bakoitzari egokitutako erradioterapia-erregimena preskibatzeko profesionali lagungarriak izan ahal zaizkien faktore edo tresna berriak gehitu nahi ditu. Horretarako, azterlan honen helburua ZETBMa duten pazienteen biziraupenean edo kontrol loko-erregionalean eragina izan ditzaketen pazientearen zein erradioterapia tratamenduaren faktore klinikorik dagoen aztertzea izango da. Horrela, pazienteari hobekien egokitutako tratamendua aukeratzeko faktore aurreikusgarriak gehitu nahi ditugu, pazientearen bizi kalitatea hobetuz ahalik eta eragin kaltegarri gutxien eraginez.

2. LANAREN HIPOTESI ETA HELBURUAK

Erradioterapia ZETBMaren tratamendu paliatiborako baliabide terapeutiko eraginkorra da. Tratamenduak norbanakoarengan izango duen eraginkortasuna zehaztuko duten faktore aurreikusgarriak badaude.

Helburu nagusia: ZETBMaren tratamendu erradioterapiko paliatiboaren erabilitako dosi eta biziraupenaren arteko erlazioaren azterketa.

Bigarren mailako helburuak: Pazientearen biziraupenean eragina izan dezaketen baldintzatzaile kliniko eta tratamendutik eratorritako faktoreak aztertzea, tratamendu erradioterapiko eraginkorra diseinatzeko faktore aurreikusgarri bezala erabili daitezkenak. Gaixotasunaren lekuko progresiorik eta /edo urruneko progresiorik gabeko biziraupenaren analisi deskriptiboa.

3. MATERIAL ETA METODOAK

2013ko urtarriletik 2018ko urrira bitartean, Virgen del Rocío Unibertsitate-Ospitaleko eta Gurutzetako Unibertsitate-Ospitaleko Onkologia Erradioterapikoko Sailek edukitako birikako minbizidun ondoz ondoko pazienteak hautatuak izan ziren zentro anitzeko datu-base prospektibo bat sortzeko. Datu base honek aipatutako epean zehar ospitale horietako Birika Minbiziko Onkologia Batzordeek erabakita Onkologia Erradioterapikoko sailetara bidaliak izan ziren paziente guztiak biltzen zituen. Ikerketa honetarako, hurrengo inklusio-irizpideak betetzen zituzten pazienteak aukeratu ziren: 18 urte edo gehiagoko pazienteak, tumore primarioa zelula ez txikiko birikako minbizia izatea, estadio mugatu-aurreratuak (IIA,IIIA/IIIB) eta metastasikoa (IV), lekuan (birikan) gaixotasunaren progresioa zutenak, erradioterapia izatea tumorea intentzio paliatiboarekin tratatzeko hautatua izan zen modalitatea (kimioterapia sekuentzialarekin edo konkomitantearekin osatua edo ez) eta baimen-informatua ulertzeko eta idatziz emateko gaitasuna izatea. Esklusio-irizpideak, bestetik, haurdunaldia eta aurretiko erradioterapia torazikoa jasotzea izan ziren. Ikerketa hau Helsinkiko aitorpenak ezarritako arau eta oinarri etikoak jarraituz gauzatu da. Virgen del Rocío Unibertsitate-Ospitaleko eta Gurutzetako Unibertsitate-Ospitaleko etika batzordeek azterketa hau egiteko onarpena eman dute.

3.1 TRATAMENDU AURREKO PAZIENTEEN AZTERKETA

Aldez aurretik aipatutako irizpideak betetzen zituen pazienteei, lehen kontsultan historia kliniko osoa eta azterketa fisiko zehatza egin zitzairen. Historia klinikoan hurrengo datuak batzen ziren: birikako gaixotasun buxatzaile kroniko (BGBK) aurrekariak, diabetes mellitus diagnostikoa (DM, American Diabetes Association-en irizpide diagnostikoek definitua (23)), kardiopatiak, gertakari tronboenbolikoak, tumoreak eragindako lehen sintoma, tabakismoa (pakete/urtetan neurtua: egunero erretzen dituen zigarroak, erretzen daramatzan urteengatik biderkatuak, zati 20) eta gehiegizko alkohol kontsumoa (eguneko 30gr alkohol baino gehiago gizonengan eta 20gr emakumeengan). Bestalde, azterketa fisikoan paziente bakoitzak tratamendua aurretik izandako pisu galera eta hemoglobina zifra (g/dL) biltzen ziren.

Aurrekoaz gain, lehen kontsulta horretan paziente guztien performance status-a kalkulatu zen Karnofsky eskala erabiliz. Horretaz gainera, pazienteak bere gaixotasunaren gainean duen pertzepzio subjektiboa neurtzeko *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)-ek sortutako galdeketa bat betetzea eskatu zitzairen, QLQ-C30-a, eta birikako minbizirako galdeketa honen bertsioa, LC-13-a (24). Ondoren, bizi-kalitateak biziraupenean duen eragina aztertu ahal izateko nahiarekin.

Bizi-kalitatea oso kontzeptu subjektiboa da, pazienteak bere buruaz duen pertzepzioaren arabera baita. Horregatik, elkarte desberdinek bizi kalitatean eragina duten faktoreak kuantifikatzen saiatzeko hainbat galdeketa sortu dituzte. Paziente onkologikoan gehien erabiltzen den tresna *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Core 30* (EORTC QLQ-C30)-ek sortutako galdeketa da. Haren azken bertsioak, 3.0.-ak, 30 item biltzen ditu. Horretako, item horiek modu honetara azpi-sailkatzen ditu: 5 eskala funtzional (fisikoa, profesionala, kognitiboa, emozionala eta soziala), beste 3 sintomen eskala (nekea, mina, goragale/gorakoak) osasun/bizi kalitateari buruzko eskala bat eta minbizia duten pazienteengan ohikoak diren sintomak aztertzen dituzten beste item batzuk (arnasestua, gose galera, lo-ezina, idorreria eta beherakoa), gaixotasunak duen inpaktu ekonomikoaren pertzepzioarekin batera (**I.ERANSKINA**). LC-13-ak birikako minbizia duten pazienteengan ohikoak diren 10 sintoma aztertzen ditu:

arnasestua, eztula, hemoptisia, ahoko mina, disfagia, neuropatia periferikoa, burusoiltasuna, min torazikoa, beso zein sorbaldako mina eta beste leku bateko mina **(II.ERANSKINA)**.

Mediku erantzuleak, tumorearengandik eratorritako sintomak arintzeko tratamendu erradioterapikoaren egokitasuna aztertu ostean eta datu basea osatzeko datu bilketa egin ostean, tratamendua diseinatu zuen. Horretarako, simulaziorako ordenagailu bidezko tomografia axiala (OTA) egin zen departamentuko araudian oinarrituz. Lesio tumoralaren inguratzea Erradiazio Unitate eta Neurrien Nazioarteko Batzordeak ezarritako gomendioak jarraituz egin zen. Erradiazio-bolumena, oro har, lesio primarioak sortutako gaixotasun makroskopikoa eta/edo kaltetun birika-hiloko zein mediastinoko adenopatiak izan zen, 0.5-1 cm-ko marjina automatikoarekin. QUANTEC-en nazioarteko gomendioak jarraituz (25), mediku preskribatzailea inguruko arrisku-organoengan ahalik eta erradiazio dosi txikiena ezartzen saiatu zen: birikako ehun osasuntsuan, bihotzean, hestegorrian eta bizkar-muinean. Organo horietan ezarritako dosiak datu-basean erregistratuak izan ziren.

Datuen bilketa, ikerketa osatzen zuten bi zentruak partekatutako on-line plataforma bidezko Datu Bilketarako Koadernoan (DBK) bitartez egin zen. Horietan, pazienteen tratamenduan zeharreko eta ondorengo jarraipenean eta kontrolean bildutako datuak modu prospektiboan gehitzen joan ziren.

3.2 TRATAMENDUAN ZEHARREKO ETA ONDORENGO PAZIENTEEN JARRAIPENA

Tratamenduan zehar pazienteak astero aztertuak izan ziren bi ospitaleetako Onkologia Erradioterapiko Saitetako kanpo-kontsultetan; eta behin tratamendu erradioterapikoa amaituta, hiru hilabete behin. Erradiazioak eragindako toxikotasun akutu eta kronikoak CTCAE criteria-ren 4.0. bertsioa jarraituz bildu ziren: esofagitisa, pneumonitisa edo kardiopatia. Toxikotasun akutu bezala definitzen da RT tratamendua amaitu osteko lehen hiru hilabeteetan agertzen diren albo-ondorioak; eta toxikotasun kronikoak, ostera, hiru hilabete horien ostean gertatutakoak. Jarraipenean zehar tumorearen lekuko zein urrutiko berreritze-datak batu ziren, gaixotasunaren kontrol loko-erregionala eta gaixotasunaren progresio gabeko epea aztertzeko.

Biziraupen orokorraren azterketa Kaplan-Meier-en kurben erkaketaren bitartez egin da. Biziraupena kalkulatzeko, tratamendu erradioterapikoa amaitu zenetik pazientearen heriotza unera arte (arrazoia edozein zela ere) edo pazientearen jarraipenean daukagun azken berrira arte igarotako denbora erabili izan da.

Erradioterapia amaitu ostetik pazienteen jarraipenean jatorrizko lesioaren lekuko berreritze-erradiologikoa ikusi arte pasatutako denbora, lekuko kontrol eta lekuko gaixotasun gabeko biziraupen bezala definitua izan da. Tratamendu ostetik urrutiko gaixotasun metastasikoa erradiologia bidez hauteman arteko denborari, ostera, gaixotasun metastasiko gabeko biziraupena deitu zaio.

3.3. ATZERA-KA BEGIRAKO BEHAKETA- IKERKUNTZARAKO PAZIENTEEN HAUTAKETA

Ikerketa hau lehen aipatutako datu-basea osatzen zuen populaziotik abiatutako atzera-begirako behaketarako azpi-azterketa bat da. Sortzez datu-basea osatzen zuten 775 pazienteetatik, 61 aukeratu ziren hurrengo inklusio-irizpideak jarraituz: lehen kontsulta ulertzeko eta betetzeko gaitasuna duten 18 urte edo gehiagoko pazienteak, zitologia edo biopsia bidez ZETBM diagnostikoa dutenak, metastasitik gabeko estadio mugatu-aurreratuen daudenak (IIA,IIIA/IIIB) edo IV estadioan, tumorearen lekuko progresioaren ondoriozko sintomak dituztenak; eta intentzio paliatiboarekin soilik tratatutako pazienteak (50 Gy baino gutxiagoko dosiak) VMAT, 2D edo 3D tekniken bitartez.

Esklusio-irizpideen artean ez daude kimioterapia edo ebakuntza bezalako beste baliabide terapeutikoak jaso izana, betiere intentzio paliatiboarekin eginak izan badira.

3.4. ANALISI ESTADISTIKOA

Aldagai kuantitatibo jarraien analisi deskribatzailea egiteko, mediana eta balio-tartea erabili ziren. Aldagai kualitatibo dikotomikoak azaltzeko, ostera, maiztasunak eta ehunekoak. Pazienteen biziraupenaren azterketa Kaplan-Meier-en kurbak erkatuz egin zen.

Aldagai klinikoek (adinak, generoak, tumorearen estadioak, Karnosfky indizeak (KI), bizi-kalitateari buruzko EORTC QLQ-C30 eta LC-13 galdeketetan lortutako emaitzek, tratamendu aurretiko hemoglobina mailak eta pisu galerak) eta tratamendutik eratorritako aldagaiek (erradiazio dosiak, RT teknikak, KT eta kimioterapia erregimenek edo kirurgia erabili izanak) pazienteen biziraupen orokorrean duten eragina aztertu da.

Aldagai kuantitatiboen analisi estatistikoa egiteko ebaki-puntua ezartzeko, literaturan aldagai horiek RT jasotzen duten pazienteen pronostikoarekin aurkitutako harremanetan oinarritu gara: adina, pakete-urteak, KI, bizi-kalitateari buruzko galdeketen emaitzak, tratamendu aurreko hemoglobina mailak eta RT dosiak (26)(27)(28)(29).

Aldagai horiek biziraupen orokorra aurreikus dezaketen aztertzeko Cox-en aldagai bakarreko erregresio logistikoa erabili zen. Azterketa honetan $P < 0,1$ emaitza lortu zutenen faktoreengan, aldagai anitzeko analisia erabili zen, aldagai independenteak diren aztertzeko.

Esangura estatistikoa 0,05 baino txikiagoko p-az definitua izan zen. Azterketa estatistikoa egiteko Gizarte Zientzietarako Estatistika-Paketea erabili zen (SPSS-ren 23.0. bertsioa).

4. EMAITZAK

4.1. PAZIENTEEN, TRATAMENDUAREN ETA EGINDAKO JARRAIPENAREN EZAUGARRIAK

4.1.1. Pazienteen ezaugarriak

Jatorrizko datu basea osatzen zuten pazienteetatik, aurrean aipatutako inklusio-irizpideak betetzen zituzten 61 paziente hautatu ziren; ondoren, haien analisi estatistikoa egiteko. Paziente horien oinarritzko ezaugarriak **1.Taulan** ikus daitezke.

1.Taula. Ikerketa osatzen duten pazienteen oinarritzko ezaugarri klinikoak

Pazienteen ezaugarriak	Pazienteak, n=61
------------------------	------------------

Adin mediana (rango)	75 urte (42-88)
<65 urte	9 (15)
65-75 urte	22(36)
>75 urte	30 (49)
Generoa gizonezko/emakumezkoa n(%)	54(88.5) / 7(11.5)
Erretzailea n(%)^a	57 (93.4)
Egunean erretzailea	22 (36.1)
Erretzaile ohia	35 (57.4)
Inoiz ez	4 (6.6)
Pakete-urte mediana (rango)	67 (0-150)
Aurrekari patologikoak n(%)	
Gehiezigizko alkohol kontsumoa	17 (27.9)
Tronboenbolismo aurrekariak	8 (13.1)
Tratamendua aurretiko pisu galera	26 (42.6)
Tratamendu aurretiko Karnofsky indizea n(%)	
<70	14 (23)
≥70	47 (77)
Sintoma nagusia n(%)	
Hemoptisia	13 (21.3)
Min torazikoa	13 (21.3)
Sintomarik ez	11 (18)
Arnasestua	8 (13.1)
Eztula	6 (9.8)
Besteak ^b	10 (16.4)
Tratamendua aurreko hemoglobina mediana (g/dL)	12.4 (7.5-16.4)
(rango)	
≥12	32 (58)
<12	23 (42)

^a Egunean erretzaileak eta erretzaile ohiak.

^a Beste sintomen barnean daude: astenia, disfagia, gastritisa, pisu galera, sibilantziak edo sinkopea.

1.Taulan ikusi dezakegunez, gure populazioak zuen adinaren mediana 75 urtekoa zen eta jendearen %85ak 65 urte baina gehiago zituen; beraz, populazioa nahiko nagusia eta batez ere gizonezkoek osatua (%88.5). Gure pazienteen gehiengoa erretzailea zen edo izan zen (%93.4). Horretaz gain, haien osasunean eragin nabarmena zeukaten beste gaixotasunak ohikoak ziren gure pazienteengan: BGBK 30(49.2%), DM 24(39.3%) edo kardiopatia 23(37.7%). Hala ere, gure

pazienteen %23ak soilik zuen 70 puntu baino gutxiagoko emaitza tratamendua baino lehenagoko Karnofsky indizean. Horren arabera, tratamendu aurretik gure pazienteen %77a eguneroko oinarrizko jarduerak egiteko burujabea zen.

Erradioterapia paliatiboa jasotzeko, pazienteek zituzten sintoma nagusiak hemoptisia 13(%21.3) eta min torazikoa 13(%21.3) izan ziren. Deigarria irudi dakiguke pazienteen %18k tumore primariotik eratorritako sintomak ez izanagatik tratamendu erradioterapiko paliatiboa jasotzea. Paziente hauek, gaixotasunaren lekuko progresio erradiologikoa zeukaten; eta tumorearen estadioarengatik zein haien egoera funtzional edo komorbilitateengatik, sendatzeko intentzioa duten tratamenduak jasotzeko ezintasuna zeukaten.

Tratamendua jaso zuten pazienteen tumorearen estadioaren zein azpimota histologikoaren informazioa biltzen du **2.Taulak**. Datu hauek lehendanik aipatutako pazienteen oinarrizko ezaugarriekin bat datoz. Izan ere, gure pazienteen artean ZETBMaren azpimota epidermoidea zen gehien agertzen zena 37(%60.7), erretzearekin estuki lotua dagoena. Tumorearen estadioei zegokienez, pazienteen gehiengoa (%97) tumorearen estadio mugatu-aurreratuan aurkitzen zen (III-IV), intentzio paliatibodun tratamendua jasotzeko paziente egokiak bilakatuz.

2. Taula. Pazienteen tumoreen oinarrizko ezaugarriak eta estadioak.

Tumorearen ezaugarriak	Pazienteak n=61
Azpi-mota histologikoa n(%)	
Epidermoidea	37 (60.7)
Adenokartzinoma	16 (26.2)
Zelula handikoa	3 (4.9)
Zehaztugabea ^a	5 (8.2)
Tumorearen estadioa n(%)	
IIA	2 (3.3)
IIIA	30 (49.2)
IIIB	14 (22.9)
IV	15 (24.6)

^a Biopsia egina eta informatua baina ZETBMaren barnean azpimota zehaztugabea.

4.1.2. Tratamenduaren ezaugarriak eta eratorritako toxikotasunak

Paziente horiek jasotako tratamenduari dagokionez, eta inklusio irizpideak betez, ikerketa honetako paziente guztiek RT paliatiboa jaso izan zuten tratamendu prozesuan zehar. Erabaki hau betiere ospitale bakoitzeko diziplina anitzeko Tumore Batzordeek erabaki izan zuten. Jasotako dosiaren mediana 39 Gy-koa izan zen (12-50 Gy-ko balio -tartea), 13 sesioko medianarekin (2-28 sesio); 3D teknika izanik mediku arduradunek gehien erabili zutena (54 pazienterengan, paziente guztien %88.5a).

Erradioterapiaz gain, 34 pazientek (%55) beste tratamendu modalitate bat jaso izan zuten haien tratamendu paliatiboaren barnean. KT izan zen RTrekin batera gehien erabili izan zen tratamendua, 33 pazienterengan erabilia izan baitzen.; orokorrean KT ostean RT sekuentziala erabiliz (27 paziente, paziente guztien %37.7a). Platinoan oinarritutako eskema izan zen gehien erabili zena, bakarrik zein konbinatuta; bost pazienterengan izan ezik, hauengan hurrengo farmakoak erabili izan ziren: paclitaxel, pemetrexed, nivolumab, docetaxel eta gemcitabina. Paziente bakar batek RT aurreko kirurgia jaso izan zuen tratamendu osagarri bezala.

Erabilitako tratamenduen eta pazienteek jasotako dosien gaineko informazioa **3.Taulan** laburtua agertzen da, tratamendutik eratorritako toxikotasunak **4. Taulan** bilduta dagoen bitartean.

3.Taula. Pazienteek jasotako tratamenduak eta dosien laburpena

Tratamendua eta dosia	Pazienteak n=61
Tratamendu paliatiboa n(%)	
RT soilik	27 (44.3)
KT+RT	33 (54.1)
KT konkomitantea	6 (10)
Kirurgia+ Rt lagungarria	1 (1.6)
Pazienteek jasotako dosien (Gy) mediana (balio-tartea)	39 (12-50)

4.Taula. Tratamendutik eratorritako toxikotasun akutu eta kronikoen laburpena

Toxikotasun motak	n (%)
-------------------	-------

Akutua	
Esofagitisa <i>n=60</i>	24 (40) ^a
I-II graduak	21 (87.5) ^b
III-IV graduak	3 (12.5)
Pneumonitisa <i>n=60</i>	23 (38.3)
I-II graduak	14 (60.9)
III-IV graduak	9 (39.1)
Kardiopatia <i>n=60</i>	1 (1.7)
Kronikoa	
Esofagitisa <i>n=61</i>	4 (6.6)
I-II graduak	4 (100)
Pneumonitisa <i>n=57</i>	16 (28.1)
I-II graduak	8 (50)
III-IV graduak	8 (50)
Kardiopatia <i>n=61</i>	1 (1.6)

^a % Ikerketa osatzen duten paziente guztiekiko (61)

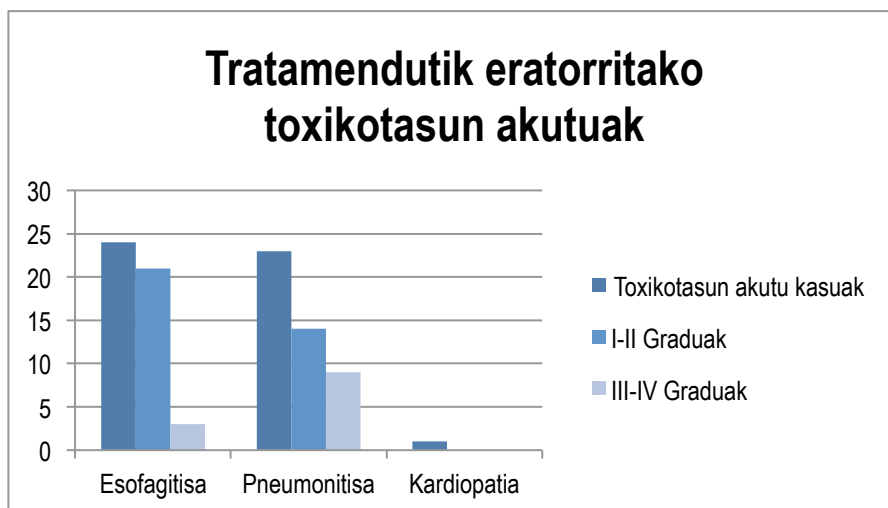
^b % Toxikotasun hori pairatu izan duten paziente guztiekiko

Taulan ikus daitezenez, ezin izan ditugu paziente guztien toxikotasunak bildu.

4.Taulan ikus dezakegunez, pazienteek gehien pairatutako toxikotasun akutua esofagitisa izan zen 24(%40), pneumonitisak estuki jarraituz 23(%38.3). Esofagitis akutu guztietatik, 21 I-II gradutakoak izan ziren, hau da, esofagitis akutuen %87.5a; eta soilik 3 pazienteek III-IV gradutako gaixotasuna jasan zuten (%12.5). Pneumonitisaren kasuan, ostera, ez dago hainbestearainoko ezberdintasunik toxikotasun graduen artean. Izan ere, 14 pazienteek I-II gradutako toxikotasuna izan zuten (%60.9), III-IV gradutako 9 pazienterekin konparatuta (%39.1). Taulan agertzen den kardiopatia akutu kasua, tratamenduaren ondoriozko arritmia bat izan zen. Toxikotasun akutu kasuak **1.Irudian** aurkezten dira.

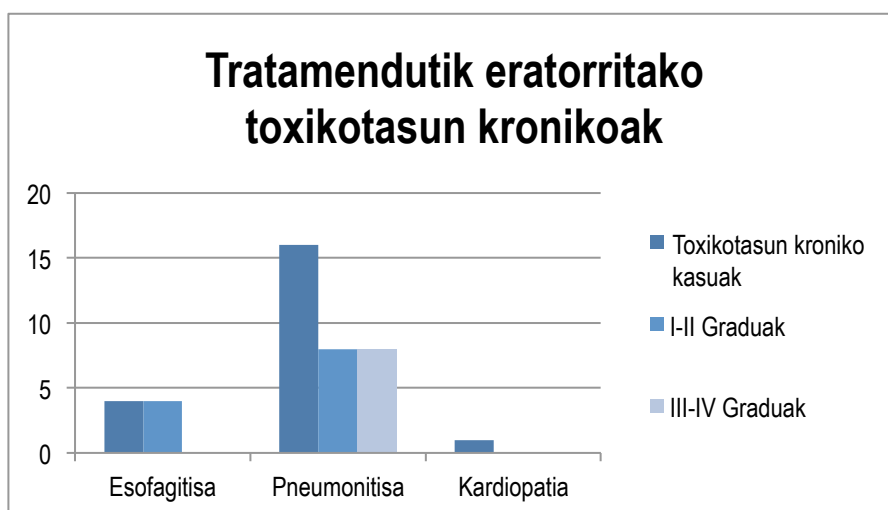
1.Irudia. Tratamendutik eratorritako toxikotasun akutuen laburpena. Esofagitisa eta pneumonitisa

larritasunaren arabera sailkatuak agertzen dira (I-II graduak // III-IV graduak) CTCAE eskalaren 4.0 bertsioaren arabera.



Toxikotasun kronikoaren kasuan, pneumonitis izan zen gehien antzeman zen toxikotasuna. Guztira 16 pazienteek (paziente guztien %28.1a) pairatu izan zuten tratamenduaren ondoriozko pneumonitis; esofagitis, kontrara, 4 pazienteek soilik izan zuten (paziente guztien %6.6a). Pnevmonitis kroniko guztien kasuen erdia (8 kasu) I-II gradutakoak izan ziren, beste erdia III-IV gradutakoak. Esofagitis kasu guztiak, oster, I-II gradutakoak izan ziren. Tratamendutik eratorritako kardiopatia iskemiko kasu bat gertatu zen. Toxikotasun kroniko kasuak **2.Irudian** adieraziak daude.

2.Irudia. Tratamendutik eratorritako toxikotasun kronikoen laburpena. Esofagitis eta pneumonitis larritasunaren arabera sailkatuak agertzen dira (I-II graduak // III-IV graduak) CTCAE eskalaren 4.0 bertsioaren arabera.



5.Taulan tratamendu aurretik pazienteek bizi-kalitateari buruzko QLQ-C30 eta LC-13 galdeketetan lortutako emaitzak ikusten dira. Bizi-kalitate orokorraren (GHS) mediana 66koa izan zen (0-100). Eskala funtzionalei dagokienez, funtzionaltasun orokorraren/profesionalaren (RF), funtzio sozialaren (SF) eta funtzio fisikoaren (PF) mediana 66koa izan zen (0-100). Funtzio emozionalaren (EF) mediana 75ekoa izan zen (0-100), eta egoera kognitiboarena (CF), ostera, 100ekoa (0-100).

Pazienteen bizi-kalitatean inpaktu handiena zeukaten sintomak nekea, lo-ezina eta eztula ziren; 33ko puntuazio medianarekin (0-100). Minak eta arnasestuak 16 eta 11ko medianak izan zituzten hurrenez hurren (0-100).

5.Taula. Tratamendu aurretik pazienteek bizi- kalitateari buruzko QLQ-C30 eta LC-13 galdeketetan lortutako emaitzak.

Bizi-kalitatearen galdeketako itema	Emaitza (mediana eta balio-tartea)
QLQ-C30	
GHS (Global health score)	66 (0-100)
Eskala funtzionalak	
RF (role functioning)	66 (0-100)
EF (emotional functioning)	75 (0-100)
CF (cognitive functioning)	100 (0-100)
SF (social functioning)	66 (0-100)
PF (physical functioning)	66 (0-100)
Sintomen eskalak	
Nekea	33 (0-100)
Goragalea	0 (0-100)
Mina	16 (0-100)
Arnasestua	0 (0-100)
Lo-ezina	33 (0-100)
Gose galera	0 (0-100)
Idorreria	0 (0-100)
Beherakoa	0 (0-66)
Zailtasun ekonomikoa	0 (0-100)
LC-13	
Arnasestua	11 (0-100)
Eztula	33 (0-100)
Hemoptisia	0 (0-100)

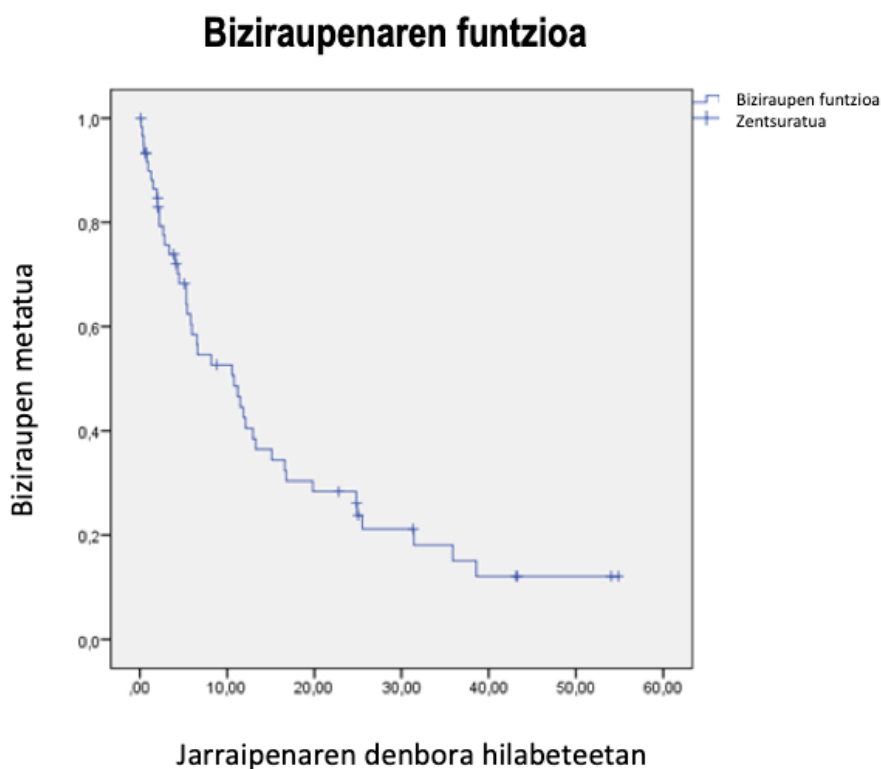
Ahoko mina	0 (0-100)
Disfagia	0 (0-100)
Neuropatia periferikoa	0 (0-100)
Burusoiltasuna	0 (0-100)
Min torazikoa	0 (0-100)
Beso edo sorbaldako mina	0 (0-100)
Mina beste lekuren batetan	0 (0-100)

*GHS eta eskala funtzioaletan lortutako emaitzek pazientearen egoerarekin erlazioa positiboa daukate, hau da, emaitza altuagoek pazientearen egoera hobea dela adierazten dute. Bestalde sintomen eskaletan eta LC-13 galdeketan lortutako emaitzek pazientearen afekzioarekin dute erlazioa, eta puntuazioa altuagoek pazientearen egoera kaxkarragoa adierazten dute.

4.1.3. Pazienteen jarraipena

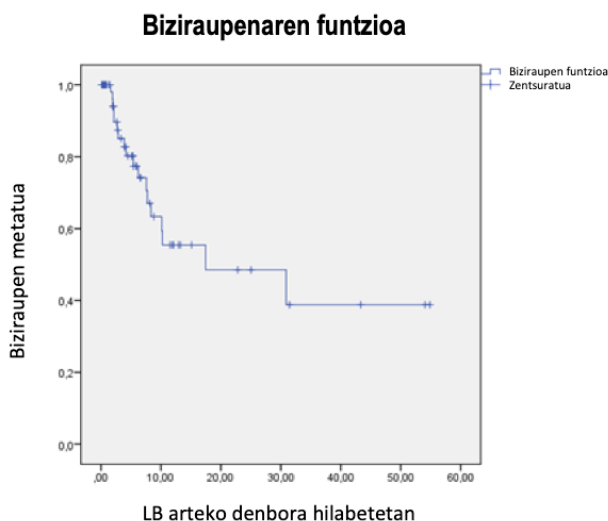
Pazienteei egindako jarraipenaren mediana 6 hilabetekoa izan zen (0.1-55 hilabete), 10.8 hilabeteko biziraupen medianarekin (%95eko konfiantza tartea (K.T.) 5.2-16.4 hilabete). RT amaitu osteko 6,12 eta 24 hilabeteko epera pazienteen biziraupen orokorra %58.5koa, %42.5koa eta %28.4koa izan ziren, hurrenez hurren. Datu hauetan ikus dezakegu ZETBMak biziraupen orokorrean duen eraginaren garrantzia, **3.Irudian** aurkeztua.

3. Irudia. Kaplan-Meier-en biziraupen orokorraren kurba, RT amaitu osteko hilabeteetan neurtua.



Lekuko berreritzera (LB) arte igarotako hilabeteen mediana 17.4koa izan zen (%95eko K.T. 0-42.1 hilabete); lekuko gaixotasunik gabeko pazienteen portzentajeak 6,12 eta 24 hilabetera hurrengoak izanik: %77.4, %55.4 eta %48.5 (**4. Irudia**). Urruneko berreritzera (UB) arte igarotako denboraren mediana 17.4 hilabeteko izan zen baita ere (%95eko K.T. 4.6-30.3 hilabete); pazienteen % 74.1a urruneko gaixotasunik gabe egonda 6 hilabetera, %59.3a 12 hilabetera eta %39.3a 24 hilabetera (**5.Irudia**).

4. Irudia. Kaplan-Meier-en LB gabeko denboraren kurba, RT amaitu osteko hilabetetan neurtua.

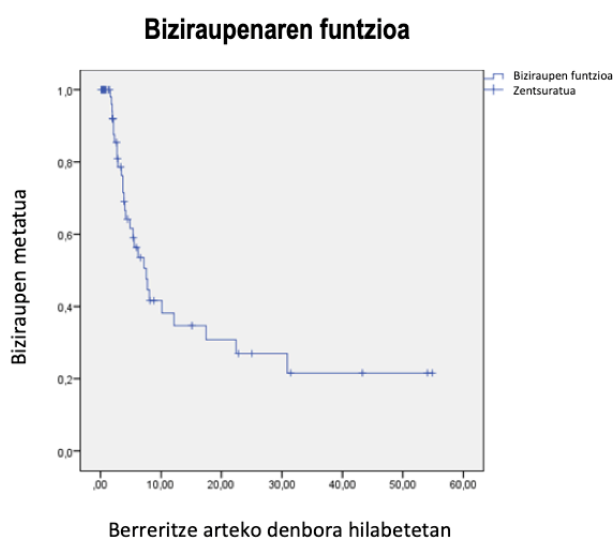


5. Irudia. Kaplan-Meier-en UB gabeko denboraren kurba, RT amaitu osteko hilabetetan neurtua.



Gaixotasunik gabe igarotako denborak, hau da LB eta UB gabeko denborak, 7.6 hilabeteko mediana izan zuen (%95eko K.T. 4.7-10.5 hilabete). RT amaitu ostean 6 hilabetera gaixotasunik gabe dauden pazienteen ehunekoak, %56.3koa da; bereziki adierazgarria izanez gaixotasunak bilakaeraren lehen bi urteetan duen eragina (pazienteen %27 gaixotasunik gabe 2 urteko epera). Pazienteek jarraipenean zehar gaixotasunik gabe igarotako hilabeteen kurba irudikatua **6.Irudian**.

6. Irudia. Kaplan-Meier-en gaixotasunik gabeko denboraren kurba, RT amaitu ostean hilabetetan neurtua.



4.2. ALDAGAI TERAPEUTIKOEK ETA TRATAMENDUAREN ALDAGAIK BIZIRAUPENEAN DUTEN ERAGINAREN ANALISIA

Hasteko, pazienteen biziraupenean eragina izan dezaketen faktore kliniko eta terapeutiko aurreikusgarrien aldagai bakarreko azterketa egin zen Cox-en erregresio logistikoaren bitartez. Analisi estatistiko horretan aldagaiek lortutako emaitzak azaltzen dira **6.Taulan**.

6.Taula. Cox-en erregresio logistikoari esker faktore kliniko-terapeutikoen aldagai bakarreko azterketaren emaitzen laburpena. Biziraupen denboraren mediana eta K.T.-ak hilabetetan adierazita eta erregresio logistikoaren p-ren balioa.

Aldagai kliniko eta terapeutikoak	Paziente zenbakia (n)	Biziraupen denboraren mediana	%95eko K.T.	p balioa
Aldagai Klinikoak				
Adina (urteak)				
<65	9	10.8	3.1-18.5	p=0.75
65-75	22	12.9	1.6-24.3	
>75	30	10.6	3.7-17.4	
KI				
<70	14	6.6	4.7-8.4	p=0.5
≥70	47	10.8	4-17.6	
Erretzailea				
Egunean erretzailea	22	5.8	3.7-8	p=0.3
Erretzaile ohia	35	13	6.4-19.5	
Inoiz ez	4	6.5	2.8-10.2	
Pakete-urte				
≤30	10	5.8	3.6-8.1	p=0.5
31-75	24	11.9	4.7-19	
>75	27	11.5	5.2-16.4	
Hemoglobina (g/dL)				
<12	23	11.2	1-21.4	p=0.85
≥12	32	10.8	2-19.6	
Tratamendu aurreko pisu galera				
Ez	35	10.6	4.5-16.6	p=0.8
Bai	26	11.5	3-20	
Gehiegizko alkohol kontsumoa				
Ez	44	10.6	4.4-16.7	p=0.76
Bai	17	12.1	0-25.4	
BGBK				
Ez	31	6.5	0-14.5	p=0.52
Bai	30	11.5	8-14.7	
DM				
Ez	37	8.18	1.7-14.6	p=0.9
Bai	24	11.2	4.5-17.9	
Kardiopatia				
Ez	38	6.6	0.5-12.6	p=0.2
Bai	23	11.9	8.9-14.9	
Gertaera tronboenbolikoak				
Ez	53	11.2	4.8-17.6	p=0.75
Bai	8	4.3	0-12	
Tumorearen estadia				
II/III	46	12.1	9.7-14.6	p=0.009
IV	15	2.2	0.9-3.5	
Bizi-kalitatea				
Funtzio fisikoa (PF)				
≤33.3	9	1.3	0-2.8	p=0.001
33.3-66.6	17	11.5	3-20.1	
>66.6	32	13.3	3-23.5	
Nekea				
≤33.3	16	8.2	0-40.4	p=0.49
33.3-66.6	24	11.2	10-12.5	
>66.6	18	5.4	3-7.9	
Goragalea				
≤33.3	52	10.6	5.16.2	p=0.55

33.3-66.6	6	11.9	0-25.3	
>66.6	1	4.5	-	
Mina				
≤33.3	34	11.2	3-19.4	
33.3-66.6	15	8.2	0.6-15.8	p=0.54
>66.6	10	5.3	5.4-16.3	
Arnasestua (QLQ-C30)				
≤33.3	26	11.5	9.2-13.8	
33.3-66.6	18	5.3	0-26.2	p=0.09
>66.6	14	5.4	2.2-8.7	
Gose galera				
≤33.3	29	10.6	3.6-17.6	
33.3-66.6	15	24.8	5.1-44.5	p=0.027
>66.6	15	5.3	4.1-6.5	
Idorreria				
≤33.3	31	11.9	6.2-17.6	
33.3-66.6	12	5.4	4.7-6.2	p=0.44
>66.6	16	12.1	2.4-21.9	
Beherakoa				
≤33.3	46	11.5	6-17	
33.3-66.6	9	5.3	2.8-7.8	p=0.25
>66.6	4	2	0-14.6	
Zailtasun ekonomikoa				
≤33.3	42	11.9	4.5-19.2	
33.3-66.6	8	10.8	10.2-11.4	p=0.24
>66.6	9	5.4	2.7-8.1	
Arnaestua (LC-13)				
≤33.3	38	12.1	6-18.2	
33.3-66.6	16	5.4	0-18.3	p=0.045
>66.6	3	5.3	0-11.8	
Eztula				
≤33.3	16	16.8	0-35.5	
33.3-66.6	26	10.6	4.5-16.7	p=0.16
>66.6	17	5.4	0-10.8	
Hemoptisia				
≤33.3	48	11.2	4.7-17.7	
33.3-66.6	10	5.8	5.2-6.5	p=0.95
>66.6	1	13	-	
Ahoko mina				
≤33.3	50	11.9	9.4-14.3	
33.3-66.6	7	2.2	0.4-4	p=0.006
>66.6	1	0.6	-	
Disfagia				
≤33.3	46	10.8	3.1-18.5	
33.3-66.6	15	6.6	3.8-9.4	p=0.6
>66.6	4	13.3	0-4.2	
Neuropatia periferikoa				
≤33.3	36	10.6	4-17.2	
33.3-66.6	11	6.5	3-10	p=0.45
>66.6	12	13.3	6.9-19.7	
Burusoiltasuna				
≤33.3	43	6.6	10.4	
33.3-66.6	3	10.8	-	p=0.19
>66.6	13	19.8	9.2-30.4	
Min torazikoa				

≤33.3	34	11.2	4.5-17.9	
33.3-66.6	18	8.2	0.4-15.9	p=0.11
>66.6	7	4.5	0-10.2	
Beso edo sorbaldako mina				
≤33.3	37	10.6	3.5-17.6	
33.3-66.6	16	10.8	0-23.7	p=0.43
>66.6	6	8.2	0-16.3	
Mina beste lekuren batean				
≤33.3	20	11.9	3.9-19.8	
33.3-66.6	16	10.6	3.4-17.7	p=0.005
>66.6	7	2	0.2-3.7	
Aldagai Terapeutikoak				
RT				
≤30 Gy	18	2.7	0.6-4.7	
>30 Gy	43	11.5	9.5-13.5	p=0.001
KT				
Ez	28	5.3	3.4-7.2	
Bai	33	15.1	6.3-24	p= 0.001
KT konkomitantea				
Ez	55	10.6	4.6-16.6	
Bai	6	3	0-26.8	p=0.36

Estatistikoki esanguratsua den emaitza $p < 0.1$.

6.Taulan ikus dezakegunez, bizi kalitatearen berri ematen duten aldagai kliniko batzuk biziraupen orokorrarekin estatistikoki erlazionatuta daudela dirudite: PF-a, ahoko mina, gose galera, arnasestua eta beste leku bateko mina. Gauza bera gertatzen da tumorearen IV estadioarekin, gaixotasunaren pronostiko txarragoa dakarrela. Azkenik, tratamendutik eratorritako zeinbait aldagaik ere biziraupenarekin erlazio estatistiko aurkeztu dute: 30 Gy baino gehiagoko RT jaso izanak eta KT erabili izanak tratamendu osagarri bezala.

Esanguratsuak izan ziren aldagaien eta biziraupenaren artean nahasmen faktorerik zegoen aztertzeke, faktore horien aldagai anitzeko azterketa estatistikoa burutu zen. Estatistikoki esanguratsuak izan ziren emaitzen laburpena **7.Taulan**.

7.Taula. Aldagai anitzeko azterketan estatistikoki esanguratsuak izan ziren faktoreen emaitzen laburpena. Datuak Hazard Ratioaren (HR), %95eko K.T. aren eta p balioaren bidez azalduak daude.

Aldagaia	Hazard Ratioa	%95eko K.T.	p balioa
RT dosiak (≤30 Gy vs >30 Gy)	6.9	3.1-15.4	p=0.0001
KT (Ez vs Bai)	4.5	1.9-10.6	p=0.0001
Tumore estadioa (II/III vs IV)	2.3	1-5.6	p=0.049

Ahoko mina (erref ≤ 33.3)

≤ 33.3 vs $33.3-66.6$	8.5	0.9-81.3	$p=0.63$
≤ 33.3 vs >66.6	51.7	4.4-604.7	$p=0.002$

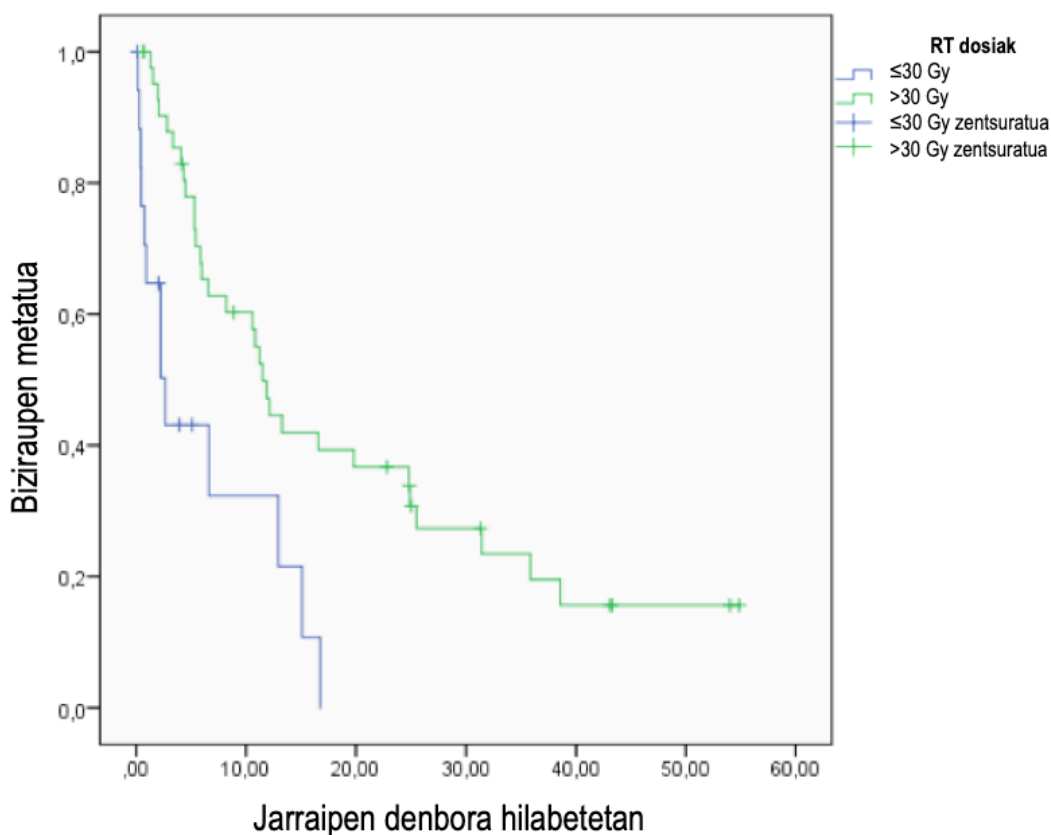
Aldagai bakarreko analisi estatistikoan $p < 0.1$ lortu zuten aldagai guztien azterketa egin zen, baina taula honetan aldagai anitzeko azterketan estatistikoki esanguratsuak izan ziren aldagaiak azaltzen dira soilik.

*Estatistikoki esanguratsua den emaitza $p < 0.05$

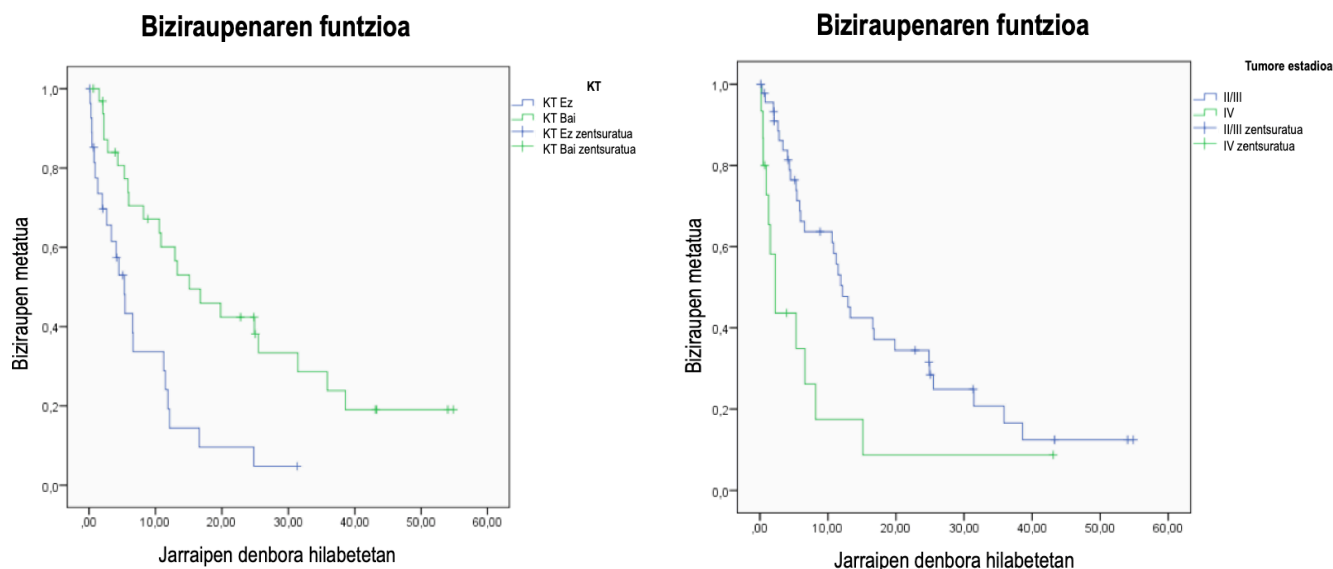
Aurreko taulako emaitzek 30Gy baino gutxiagoko tratamendua jasotzea, KT tratamenduaren parte ez jasotzea eta tumorearen IV estadioan egotea hilkortasun arrisku handiagoarekin erlazionatzen ditu, modu estatistikoki esanguratsu eta aske batean. **7. 8. eta 9. Irudiak.**

7. Irudia. Kaplan Meier-en biziraupen kurben arteko konparazioa RT dosi aldagaiarekiko. Hilabetetan neurtutako biziraupenaren konparaketa ≤ 30 Gy (urdina) eta >30 Gy (berdea) jaso zuten taldeen artea

Biziraupenaren funtzioa



8. eta 9. Irudiak. Kaplan Meier-en biziraupen kurben arteko konparazioa KT aldagaiarekiko (8. Irudia, ezkerra) eta tumore estadio aldagaiarekiko (9. Irudia, eskuina). Hilabetetan neurtutako biziraupenaren konparaketa KT jaso zutenen vs KT jaso ez zutenen artean eta II/III estadioan zeuden pazienteen vs IV estadioan zeuden pazienteen artean.



5.EZTABAIDA

ZETBMtik eratorritako sintomen tratamendu paliatiboan, erradioterapiak eraginkortasun handia erakutsi du; batez ere hemoptisi, min toraziko, eztul eta arnasestueren kontrolean (11). Sintomak arintzeaz gain, hainbat ikerketek dosi altuko erradioterapia erregimenak egoera onean (PS0-1) dauden pazienteen biziraupen orokorraren hobekuntzarekin erlazionatu dituzte. Hala ere, dosi altuko tratamenduak toxikotasunen eta erradiazioaren ondoriozko ospitalizazioen areagotzearekin harremanetan daude (13)(15). Hori dela eta, pazienteek jasoko duten tratamenduaren modalitate eta erregimena aukeratzeko orduan oso zuhurrak izan behar dugu.

Dosiaren eta toxikotasunaren arteko erlazioa ezartzeko zailtasun handiak daude ikerketa askok toxikotasun horiek adierazteko duten heterogeneotasunagatik. Steven et al.-ek egindako meta-analisi batek ezin izan zuen erradioterapia dosi altuen eta esofagitis, pneumonitis edo mielopatia bezalako toxikotasunen arteko erlazio

estatistikoki esanguratsurik ezarri. Ikerketa honek, betiere, ebidentziaren kalitate baxua azpimarratzen du, alborapenak egiteko duen arriskuagatik (16).

Nahiz eta literaturan esofagitisa izan erradioterapia tratamenduarekin gehien lotu izan den toxikotasuna, gure ikerketan pneumonitisa izan da toxikotasun ohikoena. Guztira 23 pneumonitis akutu (I-II gradutako 14 kasu eta III-IV gradutako beste 9 kasu) eta 16 pneumonitis kroniko kasu izan ditugu (I-II gradutako 8 kasu eta III-IV gradutako beste 8 kasu). Horrek pazienteen %38ak eta %28ak pneumonitis akutu eta kronikoa pairatu izana adierazten du, hurrenez hurren. Aurrean aipatutako Stevens et al.-en meta-analisiak, ostera, pneumonitisaren intzidentzia pazienteen %1.6-%6 bitartean ezartzen du, datuen mugak azpimarratuz (16). Erradioterapia tratamenduek pazienteen ongizatean duten eraginean ardaztuta dauden beste ikerketa batzuek, Walasek et al.-ena esaterako, III-IV-V gradutako pneumonitis akutuen intzidentzia %18.5-ean ezartzen dute (18). Datu horiek gure ikerketan lortutakoekin bat datoz; gure ikerketan pazienteen %15.8ak eta %14ak jasan izan dituzte III-IV gradutako pneumonitis akutu eta kronikoak, hurrenez hurren.

Gure ikerketak dosi altuko RT aringarria (>30Gy) pazienteen biziraupen orokorraren hobekuntzarekin erlazionatuta egotearen argudioa indartzen du (HR 6.9; %95ko K.T. 3.1-15.4; $p < 0.001$). Emaidza hau beste lau ikerketek (MRC 1996an; Reinfus et al.-ena 1999an; Bezjak et al.-ena 2002an eta Kramer et al.-ena 2005ean) (30)(31)(32)(33) eta Fairchild et al.-en 2008ko meta-analisi batek lortutakoekin bat dator (13). Lan horiek 10 frakzioko 30Gy edo gehiagoko RT tratamendu aringarria jaso izana pazienteen urte baterako eta birako biziraupen hobekuntzarekin erlazionatzen dute. Beste ikerketa askok ez dute erradioterapia dosi altuen eta biziraupenaren arteko esangurarik ikusten, baina lan horietako askok paziente gutxi zituzten, erregimenen arteko desberdintasun estatistikoki esanguratsuak lortzea asko zailduz. Emaidzen arteko aldakortasun hori ikerketen inklusio-irizpideen eta erradioterapia erregimenen arteko heterogeneotasunaren ondorio izan daiteke; biziraupenaren hobekuntza egoera onean zeuden pazienteengan (PS 0-1) soilik ikusi delako. Horrek azal dezake gure ikerketan lortutako emaitza, gure pazienteen %77ak 70 puntu edo gehiago izan zituelako tratamendu aurreko Karnosky indizean, haien egoera orokor ona islatuz.

Kimioterapia paliatibo isolatuak (RT edo kirurgia tratamendu osagarririk gabe) ZETBMaren estadio aurreratueta dauden pazienteen biziraupenaren hobekuntza erakutsi izan du euskarri tratamendu bakartuarekin alderatuta (HR 0.77; %95eko K.T. 0.71-0.83; $p < 0.0001$); biziraupen erlatiboaren %23ko hobekuntzarekin eta urte bateko epean %9ko biziraupen orokorraren hobekuntzarekin (8). Horretaz gain, hainbat ikerketek bizi-kalitatearen eta sintomen arintzearen hobekuntzarekin erlazionatzen dute (21). Egunera arte KT eta RT konbinatzen dituen tratamenduek ZETBMaren tratamendu aringarria jasotzen duten pazienteen biziraupenean duen eragina oso gutxi aztertu izan da. Ball et al.-ek eginiko III. faseko ikerketa izan zen RT eta KT konkurrenteaz osatutako tratamenduak birrikako minbizia zuten pazienteen sintomen arintzean zuten eragina aztertu zuen lehena (34). Ikerketa honek tumorearen erantzun globalean hobekuntza aurkitu bazuen ere, ez zuen pazienteen biziraupen orokorrean hobekuntzarik aurkitu, tratamendu konbinatuak esofagitis arriskua areagotuz gainera (34).

Ondoren argitaratutako bi ikerketek, bestalde, (Nawrocki et al.-ek eta Strøm et al.-ek) emaitza desberdinak lortu zituzten (35)(36). Lehen ikerketak, erradioterapia eta carboplatino/vinorelbina-ean oinarritutako KT konbinatzen zituen tratamendua, erradioterapia tratamendu isolatuarekin konparatu zuen. Ikerketa horretan, terapia konbinatuarekin pazienteen biziraupenaren medianaren hobekuntza ikusi zen (9 hile vs 12.9 hile), baita ere tratamendua amaitu ostetik urte batera eta bira pazienteek zeukaten biziraupen orokorrean (1.urtean %25 vs %57 eta 2. urtean %6 vs %26); betiere tumorearen III estadioan eta egoera orokor onean (PS0-2) zeuden pazienteengan (35). Strøm eta al-en ikerketak, erradioterapia eta kimioterapiazko bi ziklo (carboplatino/vinorelbina) konbinatzen zituen tratamendua, kimioterapiaz soilik (carboplatino/vinorelbina) osatutako tratamendu paliatiboarekin konparatu zuen. Ikerketa honek baita ere pazienteen biziraupenaren medianan (12.6 hile vs 9.7 hile), tratamendu osteko lehen urterako (%53 vs %34) eta bigarren urterako (%28 vs %6) biziraupenean hobekuntza aurkitu zuen (36). Tratamendu konbinatuen eragina aztertzen zuten hiru ikerketa horiek bilduz, 2018an errebisio sistematiko bat burutu zen. Errebisio horrek, irmoki gomendatzen du platinoan oinarritutako kimioterapia eta azpi-frakzionatutako erradioterapia konbinatzen dituen tratamendu paliatiboa erabiltzea ZETBMaren III estadioan, egoera onean (PS 0-2) eta 3 hilabete

baino gehiagoko bizi-itxaropena duten pazienteengan, betiere tratamendu sendagarria jasotzeko indikaziorik ez dutenean (37).

Gure ikerketak paziente mota hauen tratamenduan diziplina anitzeko abordatzearen ideia defendatzen du; tratamendu lokal bezala erradioterapia paliatiboa erabilia eta kimioterapia (sekuentzial edo konkomitantea) gehituta pazientearen estadioaren arabera. Gure emaitzen arabera, tratamendu paliatiboaren barne KT erabiltzeak pazienteen biziraupen orokorra luzatzea eragiten du (HR 4.5; %95eko K.T.1.9-10.6; $p < 0.001$), platinioan oinarritutako erregimena izanik gure ikerketan gailentzen den KT mota (pazienteen %85ean erabilia). KT eta RT konbinatzen dituen tratamendu paliatiboaren eragina aztertzen duen ikerketa gabeziaren zergatia, kimioterapia beraren eraginkortasuna izan daiteke. Izan ere, tratamendu paliatibo bezala kimioterapia erabiltzeak, RT aringarri beharra gutxitzen du euskarri tratamendu eskusiboarekin konparatuta (%49 vs %79). Horretaz gain, euskarri neurriekin soilik konparatuta, pazienteek RT paliatiboa jaso arte igarotzen denboraren mediana ere luzatzen du (29 aste vs 4 aste). Horregatik, gaur egungo ikerketa askoren helburua KT agente berrien, terapia biologikoen eta immunoterapiaren eraginkortasuna frogatzea da, RT eta KT tratamendu konbinatuaren eraginaren azterketa bigarren maila batean alboratuta.

Kimioterapia eta RT dosiaz gainera, gure ikerketak tumore-estadioaren eta biziraupenaren arteko erlazioa frogatzen du. Izan ere, IV estadioan dauden pazienteek II/III estadioan zeudenek baino biziraupen motzagoa izan zuten (HR 2.3; %95eko K.T. 1-5.6; $p = 0.04$). Emaitza hau beste ikerketa batzuetan lortutako emaitzekin bat dator, Rades et al.-ek lortutakoarekin esaterako (19). Ikerlan honek tumorearen estadioaren eta biziraupenaren artean erlazioa aurkitu zuen eta pazienteen biziraupena aurreikusteko markatzaile bat sortzen du, tumorearen N eta M-a kontuan hartuz. Tumore-estadioak dakarren desberdintasun pronostikoa dela eta, ASTROk tratamendu erradioterapiko paliatiboa aukeratzeko orduan faktore erabakigarritzat hartzen du (21). Hori dela eta, III. estadioan dauden pazienteen tratamendua erabakitzeko, gaixoaren beste ezaugarri kliniko batzuk proposatzen ditu irizpidetzat (adina, PSa, tratamendu aurretik izandako pisu-galera, sintomatologia...).

Gure ikerketan, tumorearen estadioaz gain, pazienteen biziraupenean eragin estatistikoki esanguratsua erakutsi zuen faktore kliniko bakarra ahoko mina izan zen (HR 51.7; %95eko K.T. 4.4-604.7; p=0.002). Hala ere, emaitza hau zuhurtasun handiz aztertu behar dugu. Izan ere, gure paziente guztietatik, paziente bakar batek baino ez zuen 66.6 baino gehiagoko ahoko mina izan, eta bere biziraupena hile bat baino gutxiagokoa izan zen. Beharbada, hori izan liteke emaitza esanguratsu eta konfiantza tarte zabal horien zergatia.

Gure ikerketan lortutako emaitzak homogeneotasun handiagoko entsegu kliniko eta meta-analisi berriek berretsi behar dituzte haien ondorio klinikoak ezarri baino lehen. Gure ikerketaren atzeraka begirako izaerak, erabilitako erregimen terapeutikoen, pazienteen eta datu bilketaren homogeneotasuna mugatzen du. Mugak baditu ere, eguneroko praktika klinikoaren arabera tratatuak izan ziren pazienteekin osatutako datu-base baten oinarritutako zentro anitzeko azterlana da. Hori dela eta, ikerketa hau osasun profesionalei erabaki terapeutiko optimoa aukeratzeko tresna lagungarria izan dakieke, batez ere RT dosiak erabiltzeari dagokienez.

6.ONDORIOAK

Gure ikerketaren arabera, sendatzeko helburuarekin eginiko tratamendua jaso ezin duten ZETBM duten pazienteek, biziraupen orokorrean onura lor dezakete kimioterapia zein erradioterapia tratamendua jasota. Dosi altuko erradioterapia tratamenduek (30Gy baino gehiagokoek), biziraupen orokorrean eragina daukate eta aintzat hartu behar dira egoera onean dauden pazienteen tratamendu paliatiboan. ZETBMaren tratamendu aringarrian tumoreari zuzendutako bi modalitate terapeutikoak (KT/RT) bateratzeko estrategia egokiena aztertzeke entsegu kliniko berrien beharra dago, batez ere egoera onean dauden pazienteen tratamenduari zuzenduta.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Street W. Cancer Facts & Figures 2018. 1930;76.
2. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung Cancer: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2007ko urtarrilaren 1a;75(1):56-63.

3. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013ko otsailaren 4a;2:10.
4. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer*: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *CHEST*. 2003ko urtarrilaren 1a;123(1):97S-104S.
5. Jeremic B, Fidarova E, Sharma V, Faheem M, Ameira AA, Nasr Ben Ammar C, et al. The International Atomic Energy Agency (IAEA) randomized trial of palliative treatment of incurable locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) using radiotherapy (RT) and chemotherapy (CHT) in limited resource setting. *Radiother Oncol*. 2015eko uztaila;116(1):21-6.
6. Al-Shamsi HO, Al Farsi A, Ellis PM. Stage III non-small-cell lung cancer: Establishing a benchmark for the proportion of patients suitable for radical treatment. *Clin Lung Cancer*. 2014ko uztaila;15(4):274-80.
7. Li H, Li J. Effectiveness of palliative care for non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2016ko urria;12(4):2387-9.
8. Group N-SCLCC. Chemotherapy and Supportive Care Versus Supportive Care Alone for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [2019ko otsailaren 10ean aipatua];(5). Eskuragarri: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007309.pub2/abstract>
9. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010eko otsaila;5(2):260-74.
10. Langendijk JA, ten Velde GP, Aaronson NK, de Jong JM, Muller MJ, Wouters EF. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000ko apirilaren 1ean;47(1):149-55.

11. Baldini EH. Palliative radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997ko apirila;11(2):303-19.
12. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2007ko maiatza;83(2):203-13.
13. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008ko abuztuaren 20a;26(24):4001-11.
14. Cross CK, Berman S, Buswell L, Johnson B, Baldini EH. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004ko martxoaren 15a;58(4):1098-105.
15. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006ko urriaren 18a;(4):CD002143.
16. Stevens R, Macbeth F, Toy E, Coles B, Lester JF. Palliative radiotherapy regimens for patients with thoracic symptoms from non-small cell lung cancer. 2015;67.
17. Støchkel Frank M, Schou Nørøxe D, Nygård L, Fredberg Persson G. Fractionated palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer – futile or worth-while? *BMC Palliat Care* [Internet]. 2018ko abendua [2019 ko otsailaren 11n aipatua];17(1).Eskuragarri:
<https://bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-017-0270-4>
18. Walasek T, Sas-Korczyńska B, Dąbrowski T, Reinfuss M, Jakubowicz J, Blecharz P, et al. Palliative thoracic radiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer.* 2015 eko otsaila;87(2):130-5.
19. Rades D, Käsmann L, Schild SE, Janssen S. A Survival Score for Patients Receiving Palliative Irradiation for Locally Advanced Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2016ko urriaren 1ean;17(6):558-62.
20. Nieder C, Yobuta R, Mannsåker B, Dalhaug A. How Should Palliative

Thoracic Radiotherapy Be Fractionated for Octogenarians with Lung Cancer? In Vivo. 2018ko martxoaren 3a;32(2):331-6.

21. Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, Kelly K-L, Bezjak A, Langer C, et al. Consensus Statement on Palliative Lung Radiotherapy: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. Clin Lung Cancer. 2012ko urtarrila;13(1):1-5.

22. Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, Kelly K-L, Bezjak A, Langer C, et al. International Practice Survey on Palliative Lung Radiotherapy: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. Clin Lung Cancer. 2012ko maiatza;13(3):225-35.

23. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010eko urtarrila;33(Suppl 1):S62-9.

24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993ko martxoaren 3a;85(5):365-76.

25. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010eko martxoaren 1a;76(3 Suppl):S3-9.

26. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. Cancer. 2002ko maiatzaren 15a;94(10):2766-92.

27. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008ko martxoaren 10a;26(8):1355-63.

28. Huang Y, Wei S, Jiang N, Zhang L, Wang S, Cao X, et al. The prognostic impact of decreased pretreatment haemoglobin level on the survival of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2018ko

abenduaren 10a;18(1):1235.

29. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, Rosenzweig KE, Bogart J, Curran WJ, et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2015eko ekaina;5(3):141-8.
30. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, Bleehen NM, Cartmell J, Girling DJ, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1996;8(3):167-75.
31. Reinfuss M, Glinski B, Kowalska T, Kulpa J, Zawila K, Reinfuss K, et al. [Radiotherapy for stage III, inoperable, asymptomatic small cell lung cancer. Final results of a prospective randomized study (240 patients)]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 1993ko abendua;3(6):475-9.
32. Bezjak A, Dixon P, Brundage M, Tu DS, Palmer MJ, Blood P, et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC.15). *Int J Radiat Oncol*. 2002ko azaroaren 1a;54(3):719-28.
33. Kramer GWPM, Wanders SL, Noordijk EM, Vonk EJA, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005eko maiatzaren 1a;23(13):2962-70.
34. Ball D, Smith J, Bishop J, Olver I, Davis S, O'Brien P, et al. A phase III study of radiotherapy with or without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1997ko otsailaren 1a;75:690-7.
35. Nawrocki S, Krzakowski M, Wasilewska-Tesluk E, Kowalski D, Rucinska M, Dziadziuszko R, et al. Concurrent chemotherapy and short course radiotherapy in patients with stage IIIA to IIIB non-small cell lung cancer not eligible for radical

treatment: results of a randomized phase II study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010eko abuztua;5(8):1255-62.

36. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, Helbekkmo N, Fløtten O, Aasebø U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2013ko irailaren 17a;109(6):1467-75.

37. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G, Koshy M, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018ko uztaia;8(4):245-50.

8. ERANSKINAK

8.1. I.ERANSKINA: QLQ-C30 GALDEKETA

General principles of scoring

The QLQ-C30 is composed of both multi-item scales and single-item measures. These include five functional scales, three symptom scales, a global health status / QoL scale, and six single items. Each of the multi-item scales includes a different set of items - no item occurs in more than one scale.

All of the scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high scale score represents a higher response level.

Thus a **high score for a functional scale** represents a *high / healthy level of functioning*, a **high score for the global health status / QoL** represents a *high QoL*, but a **high score for a symptom scale / item** represents a *high level of symptomatology / problems*.

The principle for scoring these scales is the same in all cases:

1. Estimate the average of the items that contribute to the scale; this is the *raw score*.
2. Use a linear transformation to standardise the raw score, so that scores range from 0 to 100; a higher score represents a higher ("better") level of functioning, or a higher ("worse") level of symptoms.

Coding of the scoring procedure is presented in Appendix 3 for three major statistical packages.

Technical Summary

In practical terms, if items I_1, I_2, \dots, I_n are included in a scale, the procedure is as follows:

Raw score

Calculate the raw score

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Linear transformation

Apply the linear transformation to 0-100 to obtain the score S ,

$$\text{Functional scales: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales / items: } S = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

$$\text{Global health status / QoL: } S = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Range is the difference between the maximum possible value of RS and the minimum possible value. The QLQ-C30 has been designed so that all items in any scale take the same range of values. Therefore, the range of RS equals the range of the item values. Most items are scored 1 to 4, giving $range = 3$. The exceptions are the items contributing to the global health status / QoL, which are 7-point questions with $range = 6$, and the initial yes/no items on the earlier versions of the QLQ-C30 which have $range = 1$.

Scoring the EORTC QLQ-C30 version 3.0

Table 1: Scoring the QLQ-C30 version 3.0

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

† (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix “2” – for example, PF2.

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \{(RS - 1) / range\} \times 100$$

Examples:

Emotional functioning

$$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$$

$$EF\ Score = \{1 - (RawScore - 1) / 3\} \times 100$$

Fatigue

$$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$$

$$FA\ Score = \{(RawScore - 1) / 3\} \times 100$$



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

--	--	--	--	--

Your birthdate (Day, Month, Year):

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

Today's date (Day, Month, Year):

31

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

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

8.2. II.ERANSKINA: LC-13 GALDEKETA

Lung cancer module: QLQ-LC13

The lung cancer module is meant for use among a wide range of lung cancer patients varying in disease stage and treatment modality (Bergman *et al.*, 1994). The module comprises 13 questions (Appendix 2c). This module was constructed in parallel with the core QLQ-C30, before the guidelines on module development had been established. It was field tested together with the previous versions of the core questionnaire (QLQ-C36, QLQ-C30_(V1)). The module is designed for use among patients receiving treatment with chemotherapy and / or radiotherapy. The QLQ-LC13 includes questions assessing lung cancer-associated symptoms (cough, haemoptysis, dyspnoea and site specific pain), treatment-related side effects (sore mouth, dysphagia, peripheral neuropathy and alopecia) and pain medication. The module was field tested together with the previous versions of the core questionnaire.

Scoring of the lung cancer module

The lung cancer module incorporates one multi-item scale to assess dyspnoea, and a series of single items assessing pain, coughing, sore mouth, dysphagia, peripheral neuropathy, alopecia, and haemoptysis.

The scoring approach for the QLQ-LC13 is identical in principle to that for the symptom scales / single items of the QLQ-C30.

Scale name	Scale	Number of items	Item range*	QLQ-LC13 Item numbers	†
Symptom scales / items					
Dyspnoea [†]	LCDY	3 [†]	3	3,4,5	X
Coughing	LCCO	1	3	1	
Haemoptysis	LCHA	1	3	2	
Sore mouth	LCSM	1	3	6	
Dysphagia	LCDS	1	3	7	
Peripheral neuropathy	LCPN	1	3	8	
Alopecia	LCHR	1	3	9	
Pain in chest	LCPC	1	3	10	
Pain in arm or shoulder	LCPA	1	3	11	
Pain in other parts	LCPO	1	3	12	

* “Item range” is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items.

† The dyspnoea scale should only be used if all three items have been answered. Some respondents ignore question 5 because they never climb stairs; in this case, the score for the dyspnoea scale would be biased if it were based upon the other two items. Hence if item 5 is missing then items 3 and 4 should be used as single-item measures.



EORTC QLQ - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. How much did you cough?	1	2	3	4
32. Did you cough up blood?	1	2	3	4
33. Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34. Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35. Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36. Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37. Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38. Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39. Have you had hair loss?	1	2	3	4
40. Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41. Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42. Have you had pain in other parts of your body? If yes, where _____	1	2	3	4
43. Did you take any medicine for pain?				
	1	No	2	Yes
If yes, how much did it help?	1	2	3	4