

Procjena oštećenja bubrežne funkcije i kvalitete života bolesnika nakon poslijeoperacijske radiokemoterapije zbog karcinoma želuca

Skoblar Vidmar, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:819925>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Skoblar Vidmar

**Procjena oštećenja bubrežne funkcije i
kvalitete života bolesnika nakon
poslijeoperacijske radiokemoterapije
zbog karcinoma želuca**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Onkološkom inštitutu u Ljubljani u Sektoru radioterapije.

Voditelj rada: izv.prof. dr. sc. Irena Oblak, dr.med.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Nikolini Bašić-Jukić, dr. med. na savjetima, podršci i pomoći u najpotrebnijim trenucima tijekom izrade disertacije.

Zahvaljujem se komentorici i voditeljici rada izv. prof. dr. sc. Ireni Oblak, dr. med. na neumornom poticanju, ohrabrivanju, savjetima i pomoći tijekom izrade disertacije.

Zahvaljujem se prijatelju Ferdiju Šušteršiču na pomoći u obradi podataka i oblikovanju disertacije.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezgraničnom strpljenju i razumijevanju.

Ovaj rad posvećujem svom suprugu Boštjanu.

1	Uvod	1
1.1	Karcinom želuca	2
1.1.1	Epidemiologija i etiologija	2
1.1.2	Simptomi	4
1.1.3	Sistem stupnjevanja bolesti/ Stadiji bolest	4
1.1.4	Kirurgija karcinoma želuca	8
1.1.5	Neoadjuvantno liječenje	9
1.1.6	Adjuvantno liječenje	10
1.2	Bubreg, kao rizični organ u trbuhu	15
1.2.1	Anatomija i fiziologija bubrega	15
1.2.2	Procjena bubrežne funkcije	17
1.2.3	Ocjena oštećenja bubrežne funkcije	21
1.2.4	Radijacijska nefropatija	23
1.2.5	Kapecitabin i nefrotoksičnost	27
1.3	Kvaliteta života	28
1.3.1	Mjerenje kvalitete života	29
1.3.2	Prognostička uloga ocjene kvalitete života	30
2	Hipoteza i ciljevi istraživanja	31
2.1	Hipoteza	31
2.2	Ciljevi istraživanja	32
2.2.1	Opći cilj	32
2.2.2	Specifični ciljevi	32
3	Ispitanici i metode	33
3.1	Ispitanici	33
3.2	Metode rada	34
4	Statistička obrada	39
5	Rezultati	40
5.1	Opći podatci s početka istraživanja – opisni podatci	40
5.2	Akutni toksični učinci adjuvantnog liječenja	42
5.3	Izračun dozno volumnih parametara za bubreg kao rizični organ	44
5.4	Usporedba različitih parametra tijekom redovitih kontrolnih pregleda	45
5.4.1	Procjena općeg tjelesnog stanja bolesnika po ECOG ljestvici.	46
5.4.2	Proteinurija	47
5.4.3	Mikrohematurija	49
5.4.4	Vrijednost hemoglobina	49
5.4.5	Vitamin B12	50
5.4.6	Folna kiselina	50

5.4.7	Kreatinin	50
5.4.8	Procijenjene vrijednosti GF izračunate po tri formule	52
5.5	Korelacija između razvoja kronične bubrežne bolesti i dozno-volumnih parametara	60
5.6	Korelacija između razvoja KBB i hipertenzije.....	69
5.7	Tumorski biljezi.....	72
5.8	Analiza preživljenja	74
5.9	Analiza povezanosti između oštećenja bubrežne funkcije i kvalitete života bolesnika.....	75
5.10	EORTC upitnici - statistička obrada.....	76
5.10.1	Određivanje povezanosti i konzistentnosti između dimenzija upitnika	81
5.10.2	Određivanje povezanosti i konzistentnosti pitanja unutar pojedine dimenzije	81
5.10.3	Prosječne vrijednosti dimenzija prikazane tablično tijekom praćenja kroz 4 kontrole	82
6	Rasprava.....	93
6.1	Adjuvantna radiokemoterapija pri adenokarcinomu želuca	93
6.2	Dozno volumni histogram.....	94
6.3	Kronična bubrežna bolest.....	95
6.4	Povezanost između razvoja kronične bubrežne bolesti i dozno volumnih parametara	97
6.5	Povezanost između razvoja kronične bubrežne bolesti i drugih izmjerenih parametara	99
6.5.1	Proteinurija.....	99
6.5.2	Mikrohematurija	100
6.5.3	Anemija	100
6.5.4	Arterijska hipertenzija	100
6.5.5	Opći status.....	101
6.6	Tumorski biljezi i analiza preživljenja.....	101
6.6.1	Analiza preživljenja.....	101
6.7	Procjena kvalitete života.....	102
6.7.1	Utjecaj nastalog oštećenja bubrežne funkcije na kvalitetu života	104
7	Zaključci.....	106
8	Sažetak	109
9	Summary	111
10	Literatura	113
11	Životopis.....	136

Popis kratica i pokrata

AOB akutno oštećenje bubrega

AJCC eng. American Joint Committee on Cancer

CA 19-9 eng. Carbohydrate antigen 19-9 (ugljikohidratni antigen CA 19-9)

CA 72-4 eng. Carbohydrate antigen 72-4 (ugljikohidratni antihen CA 72-4)

CEA eng. Carcinoembryonic antigen; (karcinoembrijski antigen)

CG Cockroft- Gault

CKD-EPI eng. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CT eng. Computed Tomography (kompjuterska tomografija)

CTCAE eng. Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV eng. Clinical Tumor Volume (klinički ciljni volumen, područje mikroskopske bolesti)

DNK deoksiribonukleinska kiselina

DPD dihidropirimidin dehidrogenaza

2D dvodimenzionalni

DVH eng. Dose Volume Histogram (dozno volumski histogram)

ECOG eng. Eastern Cooperative Oncology Group

eGFR eng. Estimated Glomerular Filtration Rate (procijenjena brzina glomerularne filtracije)

EORTC eng. European Organization for the Research of Cancer

EORTC QLQ C 30 eng. European Organization for the Research of Cancer – Quality of life Questionnaire of Cancer Patients

EUS endoskopski ultrazvuk

GES gastroezofagealna spojnica

GERB gastroezofagealna refluksna bolest

GF glomerularna filtracija

Gy Grey SI jedinica za apsorbiranu dozu J/kg

HP Helicobacter pylori

IMRT eng. Intensity-modulated radiotherapy (intenzivno modulirana radioterapija)

KBB kronična bubrežna bolest

K/DOQI eng. Kidney Disease Outcome Quality Initiative

MDRD eng. Modified Diet in Renal Disease

MRI eng. Magnetic resonance imaging; magnetska rezonancija

OAR eng. organs at risk; rizični organi

QUANTEC eng. Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic

PAI-1 eng. plasminogen activator inhibitor 1; inhibitor aktivatora plazminogena 1

PET-CT eng. Positron Emission Tomography- Computed Tomography; pozitronska emisijska tomografija – kompjuterska tomografija

PS eng. Performance Status

PTV eng. Planning Target volume (planirani ciljni volumen)

RR krvni tlak

TBI eng. Total Body Irradiation (zračenje cijelog tijela)

3D trodimenzionalni

TD tumorska doza

TGF β eng. transforming growth factor beta 1 (pretvorbeni čimbenik rasta beta 1)

TNM T veličina tumora; N zahvaćenost limfnih čvorova tumorom; M prisutnost metastaza

UICC eng. Union for International Cancer Control

WHO eng. World Health Organization

1 Uvod

Karcinom želuca se uglavnom otkriva u kasnijim stadijima bolesti što zahtijeva kompleksno multimodalitetno liječenje. Unatoč radikalnom kirurškom zahvatu bolest se ponovi u čak 75 % bolesnika, od toga je u 40 %-65 % lokoregionalna. Velika studija Intergroup 0116 iz 2001. godine je dokazala dobit na cjelokupno preživljenje te na lokoregionalnu kontrolu bolesti ako se nakon radikalnog kirurškog zahvata provede adjuvantna radiokemoterapija. Bolesnici su bili liječeni s kemoterapijom s 5-fluorouracilom i leukovorinom te zračeni na ležište tumora i regionalne limfne čvorove do tumorske doze TD od 45 Gy. Umjesto intravenske infuzije 5-fluorouracila može se upotrijebiti kapecitabin. Kapecitabin je peroralni fluoropirimidin koji je barem jednako učinkovit kao 5-fluorouracil, a dobro je prihvaćen upravo zbog peroralnog načina primjene. U Sloveniji je adjuvantna radiokemoterapija s kapecitabinom standardni oblik liječenja nakon radikalne kirurške resekcije zbog karcinoma želuca za bolesnike u stadiju bolesti od Ib-IIIc.

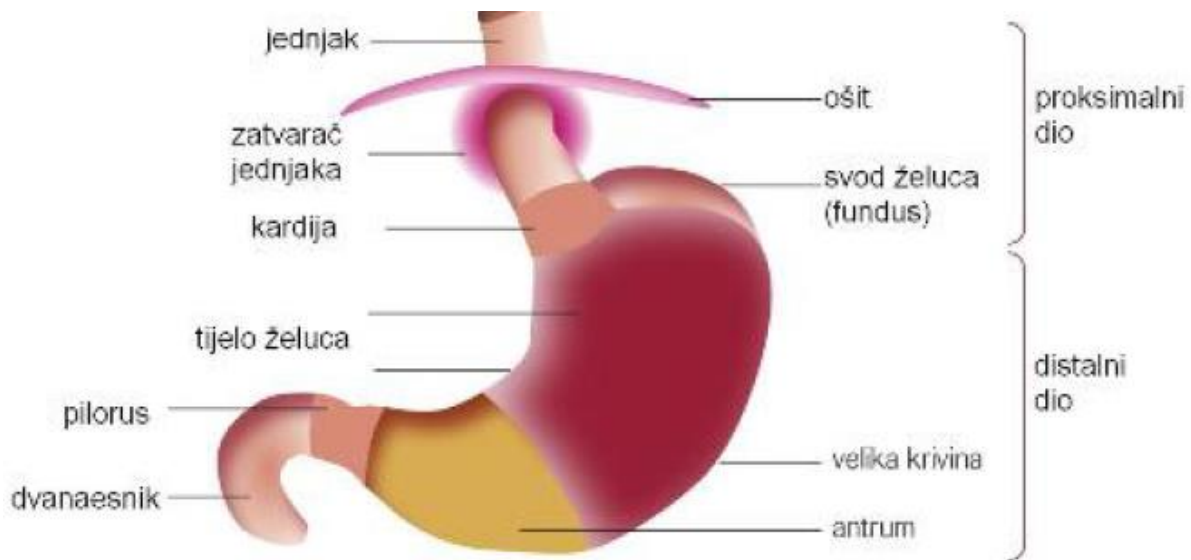
Ovim istraživanjem željela se ocijeniti toksičnost adjuvantnog radiokemoterapijskog liječenja s kapecitabinom na bubrežnu funkciju jer je znano da je bubreg vrlo osjetljiv na zračenje. Upravo je bubreg organ koji »diktira« planiranje i izvedbu radioterapije na području trbuha. Oštećenja koja nastaju na bubregu s odmakom vremena napreduju zbog čega su bolesnici u našem istraživanju bili praćeni punih 5 godina nakon završenog adjuvantnog liječenja. Bubrežna funkcija je bila procijenjena na svakom kontrolnom pregledu s tri formule za procjenu glomerularne filtracije. Praćeni su bili i drugi pokazatelji mogućeg oštećenja bubrežne funkcije, a to su: mikrohematurija, proteinurija, hipertenzija i anemija te ultrazvučna slika bubrega. Dodatno se vrednovala kvaliteta života bolesnika nakon provedenog adjuvantnog liječenja koristeći standardizirani upitnik kojeg je razvila Europska organizacija za istraživanje raka EORTC QLQ C-30 (eng. European Organization for the Research of Cancer – Quality of life Questionnaire of Cancer Patients).

Pokušalo se utvrditi utječe li eventualno nastalo oštećenje bubrežne funkcije na kvalitetu života naših ispitanika.

1.1 Karcinom želuca

1.1.1 Epidemiologija i etiologija

Rak želuca predstavlja vodeći zdravstveni problem u svijetu. Peti je najčešće dijagnosticirani rak i treći vodeći uzrok smrti od raka u svijetu (1). U Sloveniji je 2015. godine od karcinoma želuca oboljelo 456 bolesnika, iste godine je zbog karcinoma želuca umrlo 344 bolesnika. Sedmi je najčešće dijagnosticirani rak za oba spola (2). Približno 90 % svih neoplazmi porijeklom iz želuca su adenokarcinomi pa kad govorimo o raku želuca, a ako nije specificirano drugačije mislimo na adenokarcinom. Anatomski gledano želudac dijelimo na kardiju, fundus, tijelo, pilorus i antrum. Važno je razlikovati adenokarcinome koji potječu iz kardije želuca te adenokarcinome iz drugih, distalnih dijelova želuca. Glede na lokalizaciju, etiopatogenezu i klinički tijek razlikujemo dva tipa karcinoma želuca: karcinome kardije koje zajedno s karcinomima vezanim uz Barretov jednjak ubrajamo u skupinu karcinoma gastroezofagealne spojnice (GES) i karcinome distalnog dijela želuca ili nekardijalne karcinome (slika 1).



Slika 1. Anatomija želuca; prilagođeno prema www.imaios.com

U svijetu i kod nas je prisutan trend porasta incidencije karcinoma u predjelu kardije i GES dok općenito gledano incidencija karcinoma želuca opada od Drugog svjetskog rata (3). Trend porasta incidencije u predjelu GES i kardije se povezuje s debljinom i gastroezofagealnom refleksnom bolešću (GERB). Od te vrste karcinoma u pravilu obolijevaju pretili muškarci srednjih godina, bijelci s GERB-om i bez *Helicobacter pylori* (HP) infekcije. Incidencija

karcinoma distalnog dijela želuca je u posljednjih pedesetak godina izrazito smanjena prije svega u zapadnom, razvijenom svijetu zahvaljujući poboljšanju životnih uvjeta što je rezultiralo smanjenjem prevalencije infekcije s HP, eradikacijskoj terapiji HP infekcije, većoj konzumaciji voća i povrća te smanjenju upotrebe soljene i sušene hrane. Karcinom distalnog dijela želuca se razlikuje s obzirom na lokaciju u različitim dijelovima želuca i s obzirom na histološku sliku. Popularna klasifikacija po Laurenu dijeli adenokarcinome na dva histološka podtipa: difuzni i intestinalni. Difuzni tip ima lošiju prognozu i ima sklonost transperitonealnog širenja. Za intestinalni tip je vjerojatnije da će se širiti vaskularnom invazijom i da će uzrokovati nastanak jetrenih metastaza. Intestinalni tip karcinoma prevladava u područjima s visokom incidencijom, dok je difuzni tip ravnomjernije zastupljen diljem svijeta (4).

Karcinom GES i kardije je većinom difuznog tipa, dok su nekardijalni karcinomi ili karcinomi distalnog dijela želuca uglavnom intestinalnog tipa. Većina karcinoma želuca nakon 40 godine je intestinalnog tipa dok je agresivniji difuzni tip prisutan u mlađoj populaciji (5).

Rak želuca je multifaktorska bolest, kod koje genetski čimbenici i čimbenici okruženja podjednako utječu na etiologiju. Većina ih je sporadična, u 5-10 % je prisutna obiteljska opterećenost dok je 3-5 % povezano s hereditarnim sindromima: Lynch sindrom, Sindrom juvenilne polipoze, Familijarna adenomatozna polipoza i Peutz Jeghersov sindrom (6,7).

Kao sigurni rizični čimbenik za nastanak karcinoma želuca navodi se infekcija s HP (8). Zemlje s visokom stopom karcinoma želuca imaju visoku prevalenciju infekcije s HP dok smanjivanje prevalencije u razvijenim zemljama prati smanjivanje incidencije karcinoma želuca. Infekcija s HP se najvjerojatnije događa u djetinjstvu fekooralnim putem, prijenosom s drugih osoba te kontaminiranom hranom i vodom. Povezanost kronične infekcije i razvoja karcinoma želuca je dokazana tako da je HP klasificirana kao definitivni (tip I) karcinogen u ljudi (9,10).

Mnoge su se epidemiološke studije bavile pitanjem utjecaja dijetalnih faktora. Tako se kao mogući rizični faktori navode alkohol i pušenje, hrana čuvana izvan hladnjaka, jako soljena hrana i hrana sušena na dimu (dolazi do prijelaza nitrata u nitrite koji su kancerogeni).

Konзумiranje svježeg voća i povrća djeluje zaštitno protiv karcinoma želuca, odnosno rizik se smanjuje bez obzira o kojoj se anatomskoj lokaciji želučanog karcinoma radi i bez obzira na histološki tip tumora (11).

Rak želuca je u 50 % slučajeva dijagnosticiran u uznapredovalom stadiju kada je već neresektabilan. U Japanu i dijelu Koreje postoji nacionalni programa probira zbog čega se bolest otkriva u ranijim stadijima, dok je u drugim dijelovima svijeta uglavnom otkrivena u kasnijim stadijima što zahtjeva kompleksno multimodalitetno liječenje (12).

1.1.2 Simptomi

Simptomi bolesti su kao i u većini drugih zloćudnih bolesti povezani s proširenošću. Ako je posrijedi rani karcinom želuca 80 % bolesnika nema nikakvih tegoba. Kod preostalih 20 % bolesnika mogu postojati znakovi bolesti slični ulkusnoj bolesti: osjećaj punoće i težine u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, anoreksija ili umjerena bol u epigastriju. U slučaju lokalno uznapredovale bolesti simptomi su prisutni u gotovo svih bolesnika, a posljedica su invazije želučane stijenke ili lokoregionalnih limfnih čvorova. Očituju se u obliku boli u truhu, gubitkom tjelesne težine, disfagijom i anemijom. Katkada prvi simptomi bolesti mogu biti uvjetovani pojavom metastaza: ascites, opstruktivna žutica, bolovi u kostima i dispneja (13).

1.1.3 Sistem stupnjevanja bolesti/ Stadiji bolest

Kako bismo ocijenili raširenost bolesti upotrebljavamo AJCC (eng. American Joint Committee on Cancer) i UICC (eng. Union for International Cancer Control) klasifikacijski sistem, kao i većina zemalja Zapadne hemisfere (14). Japan ima vlastitu klasifikaciju (15).

TNM klasifikacija (AJCC/UICC 2017, tablica 1) se temelji na tumoru (T), limfnom čvoru (N) i metastazama (M). T stadij je ovisan o dubini tumorske invazije kroz stijenu želuca, a ne o veličini same neoplazije. N stadij se odnosi na prisutnost i broj limfnih čvorova koji su zahvaćeni tumorom, dok M stadij opredjeljuje prisutnost metastaza.

U izdanju TNM klasifikacije iz 2017. godine (osmo izdanje) se tumori locirani u području GES ili u kardiji želuca unutar 2 cm od GES-a, a koji se šire u GES ili jednjak klasificiraju koristeći TNM klasifikaciju za tumore jednjaka. Tumori koji su više od 2 cm udaljeni od GES-a i koji se ne šire u jednjak se klasificiraju kao želučani karcinomi.

Tablica 1. AJCC (American Joint Committee on Cancer), TNM klasifikacija /8. Izdanje

Primarni tumor

Tx primarni tumor ne može biti procijenjen
T0 primarni tumor se ne može dokazati
Tis karcinom in situ: intraepitelijalni tumor bez invazije lamine proprije
T1 tumor invadira laminu propriju, muscularis mucosae ili submukozu
T1a tumor invadira laminu propriju ili muscularis mucosae
T1b tumor invadira submukozu
T2 tumor invadira muscularis propriju
T3 tumor penetrira subserozno tkivo bez invazije visceralnog peritoneuma ili susjednih struktura
T4 tumor invadira visceralni peritoneum ili susjedne organe i strukture
T4a tumor invadira visceralni peritoneum
T4b tumor invadira susjedne organe i strukture

Regionalni limfni čvorovi

Nx nepoznati status regionalnih limfnih čvorova
N0 bez metastaza u regionalne limfne čvorove
N1 metastaze u 1-2 limfna čvora
N2 metastaze u 3-6 limfnih čvorova
N3 metastaze u 7 ili više limfnih čvorova
N3a metastaze u 7-15 limfnih čvorova
N3b metastaze u 16 ili više limfnih čvorova

Udaljene metastaze M

M0 bez udaljenih metastaza
M1 prisutne udaljene metastaze

Tablica 2. prikazuje podjelu s obzirom na klinički stadij, a tablica 3. podjelu s obzirom na patohistolški stadij.

Tablica 2. Stadiji/prognostičke grupe

Klinički stadij cTNM

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N1 - N3	M0
	T2	N1 - N3	M0
Stadij IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadij III	T3	N1-N3	M0
	T4a	N1-N3	M0
Stadij IVA	T4b	bilo koji N	M0
Stadij IV B	bilo koji T	bilo koji N	M1

Tablica 3. Patohistološki stadij p TNM

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N1-2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
Stadij IIIB	T1,T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0

Stadij IIIC	T3,T4a	N3b	M0
	T4b	N3	M0
Stadij IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

Određivanje kliničkog stadija bolesti je od koristi u izboru načina liječenju karcinoma želuca i u prognozi same bolesti.

Cilj preoperativne evaluacije je podijeliti bolesnike u dvije kliničke grupe: grupu koja ima potencijalno resektabilni stadij bolesti i grupu gdje je prisutna sistemska raširenost bolesti (dakle stadij IV). Jedini prihvaćeni kriterij neresektabilnosti adenokarcinoma želuca je prisutnost udaljenih metastaza ili zahvaćenost velikih žilnih struktura kao što su aorta ili okluzija hepatalne arterije, celijačne ili proksimalne spleničke arterije.

U trenutku postavljanja dijagnoze približno 50 % bolesnika ima uznapredovali stadij bolesti. Pored kliničkog stadija bolesti na loš ishod liječenja ukazuje slabo opće stanje bolesnika, prisutnost metastaza te pridruženih bolesti, a po mišljenju nekih autora i visoka vrijednost alkalne fosfataze (16). Približno 70-80 % bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima zahvaćene limfne čvorove. Broj zahvaćenih limfnih čvorova utječe na ishod liječenja i preživljenje (17). Određivanje kliničkog stadija bolesti je danas točnije zbog bolje predoperativne dijagnostike, odnosno upotrebe dijagnostičkih metoda kao što su endoskopski ultrazvuk (EUZ), kompjuterska tomografija (CT), laparoscopska operacija i po potrebi pozitronska emisijska tomografija s kompjuterskom tomografijom (PET-CT) te magnetska rezonancija (MRI) (18).

EUZ je koristan u određivanju dubine invazije odnosno T stadija i razlikovanju između T3 i T4 stadija bolesti(19, 20). Kombinacija s CT ili PET-CT dijagnostikom povećava točnost predoperativnog stadija bolesti. Treba naglasiti da je osjetljivost (senzitivnost) CT-a u detekciji zahvaćenosti limfnih čvorova ograničena na 0.8 cm. Na drugoj strani, lažno pozitivni nalaz je moguć zbog upalno promijenjenih i povećanih limfnih čvorova. U seriji bolesnika koji su učinili CT trbuha i zdjelice zbog ocjene proširenosti bolesti, senzitivnost i specifičnost zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova je iznosila od 65-97 % i od 49-90 % (19). PET-CT je koristan kako bi potvrdili metastaze u limfnim čvorovima vidljivim na CT dijagnostičkim slikama. PET-CT nije od koristi u slučaju da tumor ima nisku metaboličku aktivnost kao što je većinom u slučajevima difuzne histologije tumora. U svakom slučaju PET-CT nije odgovarajuća zamjena za (staging) laparoskopiju (21). Laparoskopija u svrhu određivanja stadija je invazivnija metoda

od drugih iako je njena prednost u direktnoj vizualizaciji jetre, peritoneuma i lokalnih limfnih čvorova. Čak 20-30 % bolesnika koji na EUZ imaju T stadij viši od T1 imat će peritonealne metastaze iako iste nisu vidljive na CT dijagnostičkim slikama. Rizik za okultne, peritonealne metastaze se povećava u grupi bolesnika s T4 stadijem bolesti. Treba naglasiti da je osjetljivost PET-CT u detekciji peritonealnih metastaza 50%. Pojedini stručnjaci sugeriraju da bi kod svih bolesnika sa stadijem T3/T4 bilo potrebno učiniti staging laparoskopiju (22, 23).

Serumske vrijednosti tumorskih biljega kao što su karcinoembrionalni antigen (CEA), ugljikohidratni antigeni 19-9 (CA 19-9) i 72-4 (CA 72-4) mogu biti povišene u bolesnika s karcinomom želuca. Zbog niskog stupnja osjetljivosti i specifičnosti ovi biljezi nisu od koristi u postavljanju dijagnoze karcinoma želuca. U određenoj skupini bolesnika vrijednosti ovih biljega mogu korelirati s odgovorom na liječenje iako se kliničke odluke nikada ne smiju temeljiti samo na vrijednostima ovih biljega. U većini studija preoperativno povišene vrijednosti ovih biljega su pokazatelj lošije prognoze. U svakom slučaju, povišene vrijednosti tumorskih biljega ne smiju utjecati na odluku o resektabilnosti tumorskog procesa (24, 25).

Tumorski biljezi su dodatna pomoć tijekom redovitog praćenju bolesnika s karcinomom želuca nakon završenog onkološkog liječenja, a povišene patološke vrijednosti mogu ukazati na napredovanje bolesti (26).

1.1.4 **Kirurgija karcinoma želuca**

Kirurgija je primarni oblik liječenja za bolesnike s karcinomom želuca u ranom stadiju. Zlatni standard je »en block« resekcija tumora sa sigurnosnim rubom i resekcija regionalnih limfnih čvorova.

Tip resekcije totalna ili subtotalna resekcija, te tip disekcije limfnih čvorova su još uvijek predmet rasprava (27).

Primarni cilj kirurškog liječenja je radikalna ili R0 resekcija koju se uspijeva postići samo u 50 % slučajeva. Ovisno o dijelu želuca koji je zahvaćen tumorom u obzir dolaze distalna, subtotalna ili totalna gastrektomija. Ako je tumor smješten u distalnom dijelu želuca izgleda kako totalna gastrektomija nije u prednosti u odnosu na distalnu, subtotalnu gastrektomiju. Ako je pak prisutna infiltracija susjednih organa potrebna je multivisceralna resekcija (28).

Operativno liječenje uključuje disekciju i pregled najmanje 15 limfnih čvorova (29).

U N1 limfne čvorove ubrajamo perigastrične limfne čvorove oko male i velike krivine, u N2 limfne čvorove ubrajamo limfne čvorove oko lijeve gastrične, zajedničke hepaticke, celijačne i spleničke arterije. Distalniji paraaortalni limfni čvorovi su grupirani kao N3 limfni čvorovi. Disekcija limfnih čvorova je klasificirana kao D0, D1 ili D2 ovisno o resekciranim limfnim čvorovima. D0 se odnosi na nekompletnu resekciju N1 limfnih čvorova. D1 resekcija podrazumijeva resekciju limfnih čvorova oko male i velike krivine, lijevih i desnih kardijalnih limfnih čvorove i limfnih čvorova pod pilorusom. D2 obuhvaća D1 resekciju plus resekciju svih čvorova oko lijeve gastrične, zajedničke hepaticke, celijačne i spleničke arterije i spleničkog hilusa. D3 limfadenektomija obuhvaća D2 resekciju plus dodatnu resekciju limfnih čvorova oko porte hepatis i periaortalne regije.

S obzirom na rezultate Dutch studije i Cochrane analize, D2 disekcija se preferira u bolesnika s potencijalno izlječivom bolešću (29, 30, 31).

Današnje smjernice liječenja karcinoma želuca preporučuju D2 limfadenektomiju (27). Naglašavaju važnost iskustva kirurškog centra (32).

1.1.5 Neoadjuvantno liječenje

U zadnje vrijeme se sve više sugerira predoperativno (neoadjuvantno) liječenje cilj kojega je povećati postotak resektabilnosti, umanjiti mogućnost lokoregionalnog ili udaljenog napredovanja bolesti i naravno poboljšati preživljenje (33, 34, 35, 36).

Podatci iz nekoliko studija sugeriraju kako inicijalno neresektabilan tumor može dobro odgovoriti na predoperativno liječenje i da se nakon toga može obaviti radikalni kirurški zahvat. Perioperativni morbiditet i mortalitet je prihvatljiv. Rizik za komplikacije je veći kod pretilih bolesnika i starijih od 60 godine (37).

Rezultati europske studije MAGIC upućuju na dobit predoperativne kemoterapije (tri predoperativna ciklusa po shemi ECF epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil i tri postoperativna ciklusa po istoj shemi) (38). Druge studije kao npr. RTOG 9904 prikazuju dobit predoperativne radiokemoterapije pogotovo za tumore u području GES i kardije (39).

Vjerojatno će konačne rezultate dati TOP GEAR studija koja uspoređuje predoperativnu kemoterapiju s predoperativnom radiokemoterapijom. Pretpostavka je da dodatak radioterapije poboljšava preživljenje dok je toksičnost ovakvog načina liječenja prihvatljiva. U ovu studiju je uključena i Republika Slovenija (40).

1.1.6 Adjuvantno liječenje

U SAD-u i u nekim europskim centrima standardno liječenja karcinoma želuca po operaciji još uvijek podrazumijeva poslijeoperacijsku radiokemoterapiju.

Velika studija Intergroup 116 iz 2001. godine je naime pokazala da kombinirana radiokemoterapija po kirurškoj resekciji u usporedbi sa samom kirurgijom poboljšava ishod liječenja. U studiju je bilo uključeno 556 bolesnika koji su bili randomizirani u grupu koja je bila liječena samo kirurški te u grupu koja je nakon resekcije dobivala poslijeoperacijsku radiokemoterapiju s 5-fluorouracilom i leukovorinom te radioterapiju do TD od 45 Gy. Radiokemoterapijska grupa je imala duže vrijeme do progresije (eng. Time to Progress; TTS) 30 mjeseci u odnosu na 19 mjeseci kao i cjelokupno preživljenje (eng. Overall Survival; OS) 36 mjeseci u odnosu na 27 mjeseci. Isto tako je bilo bolje trogodišnje cjelokupno preživljenje (50 % vs. 41 %) kao i vrijeme bez recidivne bolesti (eng. Recurrence free Survival; RFS) 48% vs. 31% (41). Nakon više od 10 godina praćenja evidentno je viša stopa preživljenja u grupi bolesnika koji su bili liječeni poslijeoperacijskom radiokemoterapijom (42).

Na temelju rezultata navedene studije je poslijeoperacijska radiokemoterapija postala standard u liječenje u SAD-u kao i u nekim europskim zemljama (43, 44, 45, 46).

U Sloveniji je poslijeoperacijska radiokemoterapija s 5-fluorouracilom i leukovorinom za bolesnike s nemetastatskim oblikom bolesti u stadiju Ib ili više uvedena u rutinsku kliničku praksu 2001. godine. Rezultati liječenja su bili predstavljeni stručnoj javnosti (47).

Istraživani su bili i drugi kemoterapijski protokoli konkomitantno s radioterapijom, među drugim i kapecitabin, peroralni fluoropirimidin (48, 49). U Republici Sloveniji se od 2006. godine u poslijeoperacijskom radiokemoterapijskom protokolu koristi kapecitabin.

1.1.6.1 KAPECITABIN

S obzirom da je kapecitabin uspješno zamijenio infuziju 5-fluorouracila pri karcinomu debelog crijeva, od 2006. godine u Republici Sloveniji je u poslijeoperacijsko liječenje karcinoma želuca uvedena kemoterapija s kapecitabinom. Kapecitabin je peroralni fluoropirimidin koji se pretvara u aktivni oblik 5-fluorouracil trostupanjskom enzimskom reakcijom. Zadnji dio reakcije se odvija u stanici uz pomoć enzima timidin fosforilaze pri čemu se oslobađa 5-fluorouracil koji je citotoksičan. Po farmakokinetičkim svojstvima imitira infuziju 5-fluorouracila i zato može zamijeniti 5-fluorouracil. S obzirom na rezultate dosadašnjih studija kapecitabin je barem jednako učinkovit kao 5-fluorouracil. Prednost kapecitabina je mogućnost

peroralnog uzimanja lijeka, ambulantni način liječenja, blaže akutne toksične nuspojave i posljedično manja potreba za intenzivnim potpornim liječenjem i hospitalizacijama.

Kapecitabin se najviše koristi u liječenju karcinoma dojke i kolorektalnog kacinoma. Moguća je upotreba u obliku monoterapije ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima (taksanima, irinotekanom, bevacizumabom) (50).

Toksičnost zbog liječenja kapecitabinom moguće je kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prilagodbom doze lijeka. Najčešće nuspojave lijeka su: gubitak apetita, proljev, povraćanje, mučnina, stomatitis, sindrom šaka stopalo ili palmarno plantarna eritrodizestezija, umor, keratitis i kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost podrazumijeva infarkt miokarda, anginu pektoris, disritmije, elektrokardiografske promjene (uključujući produljenje QT intervala) i u rijetkim slučajevima kardiogeni šok i iznenadnu smrt. Češće su u bolesnika s anamnezom koronarne bolesti. U rijetkim je slučajevima neočekivana teška toksičnost povezana s deficitom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji sudjeluje u razgradnji fluorouracila (51).

1.1.6.2 RADIOTERAPIJA

Radioterapija je, pored kirurgije i sistemske terapije, najvažniji modalitet u liječenju malignih bolesti. Svrstava se u lokalni oblik liječenja pri kojem se citotoksični agens, a to je ionizirajuće zračenje, dovodi do područja kojeg želimo ozračiti odnosno uzrokovati oštećenja na stanicama. Mjeri se apsorbiranom dozom koja kaže koliko se energije apsorbira u jedinici mase tkiva. Jedinica za apsorbiranu dozu je Gy ($Gy = J/kg$). Utjecaj ionizirajućega zračenja na biološke sisteme se odvija u tri faze. Prva faza je fizikalna tijekom koje dolazi do interakcije zračenja s najčešće najrasprostranjenijom molekulom u organizmu, a to je voda. Pri tome nastaju slobodni radikali. Isto tako, može doći i do direktne ionizacije molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Slobodni radikali su vrlo reaktivni jer imaju barem jedan elektron bez para, te reagiraju s molekulama i mijenjaju njihovu strukturu. Najvažnije su interakcije s molekulom DNK koja je nositelj genetskih informacija. Ova druga faza se zbog nastalih kemijskih interakcija naziva kemijskom. Fizikalna i kemijska faza su vrlo brze i odvijaju se u manje od sekunde. Nakon toga nastupa biološka faza koja može trajati godinama. U biološkoj fazi oštećene stanice pokušavaju popraviti nastala oštećenja. Nekim stanicama to uspije, dok druge umiru nekoliko sati nakon nastalog oštećenja. Moguće je i da se dogodi nepravilnost tijekom popravka oštećenja i transformacija stanice. Zbog posljedica transformacije stanica može na primjer doći do sekundarnih malignih oboljenja, može se izgubiti funkcija stanice ili može doći do genetskih oštećenja potomstva (52, 53).

Cilj radioterapije je aplicirati što homogeniju (ravnomjerniju) tumorsku dozu na ciljni volumen tkiva, a da je pri tome doza ozračenog zdravog tkiva i okolnih organa što niža.

Kako bi neželjeni učinci zračenja na zdrava tkiva bili što manji moramo biti vrlo precizni tijekom samog izvođenja radioterapije. To nam omogućavaju slikovne metode kao što su CT, MR ili nuklearno medicinske metode poput PET–CT-a (54).

Općenito gledano, temeljna radiološka metoda u planiranju suvremene radioterapije je CT. Naime, broj Hounsfieldovih jedinica je proporcionalan elektronskoj gustoći tkiva na osnovi koje se izračunava apsorbirana doza ionizirajućega zračenja. CT slikanje ili simulacija mora biti izvedena u tzv. terapijskom položaju bolesnika odnosno u položaju u kojem će kasnije biti zračen na linearnom akceleratoru. Tijekom pripreme na zračenje i tijekom samog zračenja koristimo različita standardizirana fiksacijska pomagala kako bi položaj uvijek bio reproducibilan odnosno sukladan referentnom položaju (položaj na CT simulatoru). S napretkom kompjuterske tehnologije i s naprednijim kompjuterskim sistemima je postalo moguće napraviti izračun i 3 D rekonstrukciju apsorbirane doze. Konturiranje ciljnog volumena i kritičnih, odnosno zdravih rizičnih struktura na svakom pojedinom CT rezu te integracija kompjuterskog upravljanja u sistem za oblikovanje snopa zračenja je dovela do poboljšanja konformnosti radioterapije. Nadgradnja temeljnog 3D konformalnog zračenja predstavlja intenzitetno modulirajuće zračenje (eng. Intensity-Modulated Radiotherapy; IMRT) dok se radioterapija koja se prakticirala do implementacije CT i kompjuterskog sistema planiranja naziva 2D radioterapija. Simulacija u slučaju 2D radioterapije je izvedena na dijaskopskom RTG uređaju (55).

Tijekom adjuvante radioterapije zbog karcinoma želuca ležište primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova (ovisno o lokaciji tumora i dubini invazije) se zrači do tumorske doze od 45 Gy, podijeljeno u 25 dnevnih frakcija od 1.8 Gy, 5 dana u tjednu. Tijekom pripreme na zračenje se izvede CT simulacija na CT uređaju u supinacijskom položaju s fiksacijskim elementima (slika 2).



Slika 2. Priprema bolesnika na CT simulatoru

Kako je već bilo rečeno cilj radioterapije je aplicirati što homogeniju (ravnomjerniju) tumorsku dozu na ciljni volumen, a da je pri tome doza ozračenog zdravog tkiva i okolnih organa što niža. Kako bi to postigli upotrebljavan je 3D način konformalnog planiranja radioterapije.

Klinički ciljni volumen (eng. Clinical Target Volume; CTV) obuhvaća ležište želuca i/ili preostali bataljak želuca te područne limfne čvorove te se konturira s obzirom na lokaciju primarnog tumora u želucu. Područje CTV se u našoj instituciji izotropno uveća za 1cm i dobiveni volumen se naziva planirani ciljni volumen (eng. Planning Target Volume; PTV). PTV u radioterapiji je općenito geometrijska veličina koja se kreira zbog mogućnosti pogrešaka koje nastaju prilikom namještanja bolesnika na radioterapijskom stolu te zbog gibanja organa tijekom disanja i peristaltike, odnosno same anatomske nesigurnosti CTV-a (56). Cilj poslijeoperacijske radioterapije je aplicirati što homogeniju ili ravnomjerniju tumorsku dozu (TD) na područje PTV-a. Pri tome je potrebno zaštititi organe u okolici koje nazivamo rizični organi (eng. Organs at Risk; OAR), a to su: pluća, srce, jetra, kralježnična moždina, crijeva i bubrezi. Ponekad dolazi do preklapanja između PTV-a i OAR što ima za posljedicu neželjena oštećenja zdravih tkiva i njihove funkcije. Općenito se neželjeni učinci radioterapije mogu podijeliti na rane i kasne. Rani se obično manifestiraju 2-3 tjedna nakon početka radioterapije

dok se kasni pojavljuju najmanje tri mjeseca nakon završetka radioterapije i mogu se pogoršavati još dugi niz godina (57).

Kada je riječ o rizičnim organima, treba znati koji su organi osjetljiviji (senzibilniji) na zračenje, a koji manje osjetljivi te koje doze pojedini organi mogu podnijeti bez funkcionalnih oštećenja (doze tolerancije). Od svih navedenih organa upravo bubrezi imaju najnižu dozu tolerancije i stoga su često ograničavajući čimbenik tijekom izvođenja radioterapije u području abdomena.



Slika 3. Primjer jednog CT reza te ciljnih i rizičnih volumena. Vidimo kako je dio lijevog bubrega u polju zračenja.

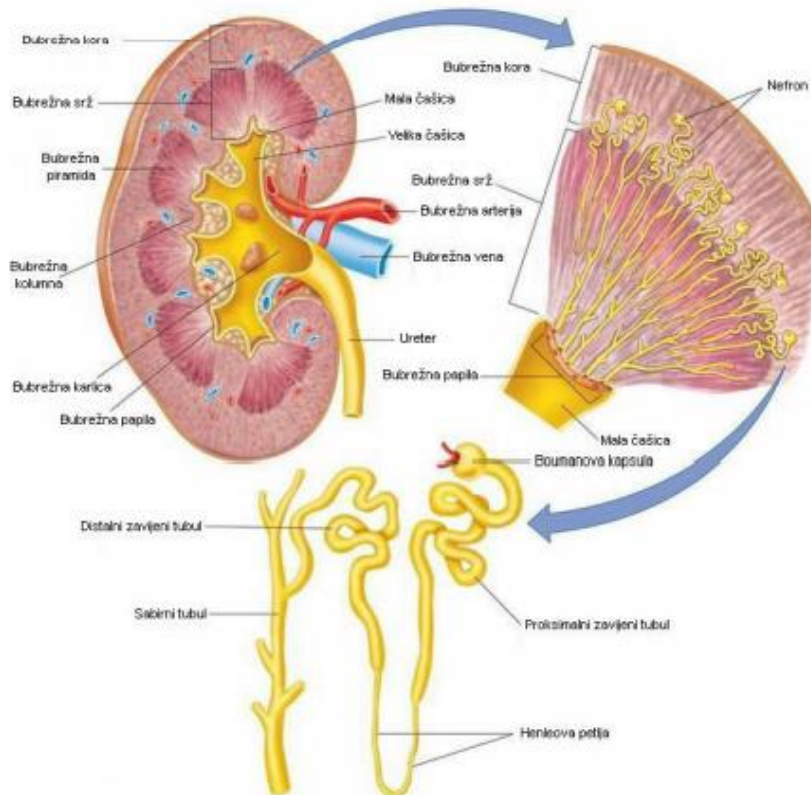
1.2 Bubrežni organ u trbuhu

1.2.1 Anatomija i fiziologija bubrega

Bubreg je parni organ, smješten retroperitonealno. Veličinom varira od 9-13 cm, lijevi je obično malo veći od desnog, koji je obično niže smješten. Parenhim bubrega je ovijen fibroznom čahuricom, oko koje je ovojnica masnog tkiva. Oko te ovojnice nalazi se bubrežna fascija (58).

Bubreg je mobilni organ koji se tijekom respiracije u koronarnoj ravnini giba u opsegu od 5-30 mm (59).

Građen je od kore i moždine. Moždinu oblikuju tvorbe slične piramidama građene od bubrežnih kanalića, a koje su međusobno odvojene izdancima bubrežne kore. Njihovi vršci su obavijeni bubrežnim vrčevima i usmjereni koncentrično, te se slijevaju u bubrežnu nakapnicu koja prelazi u mokraćovod. Bubrežna kora je zrnata zbog velikog broja bubrežnih Malpighijevih tjelešaca, mjehurića veziva s klupkom krvnih kapilara, ili glomerula obavijenih epitelom ili Bowmanovom čahuricom. U Bowmanovu čahuru se zbog visokog hidrostatskog tlaka filtrira tekućina iz glomerula. Filtrirana tekućina iz Bowmanove čahure odlazi u sustav kanalića ili tubula gdje se odvija reapsorpcija otopljenih tvari, tekućine i elektrolita. Sustav kanalića započinje proksimalnim kanalićem na koji se nastavlja Henlova petlja, zatim distalni kanalić na koji se nastavljaju sabirne cijevi koje se kroz vrške bubrežnih papila ulijevaju u bubrežnu nakapnicu i dalje u ureter ili mokraćovod (slika 4). Bubrežno tjelešce i pripadni kanalići tvore osnovnu funkcijsku jedinicu bubrega ili nefron. Svaki bubreg sadrži oko 1,2 milijuna nefrona. Protok krvi kroz bubreg je približno 20 % srčanog minutnog volumena, što odgovara protoku od 1000/ml/min. Opskrbu krvlju čine dvije kapilarne mreže: glomerularna i peritubularna. Krv ulazi u nefron kroz aferentnu arteriolu koja se nastavlja u glomerularnu kapilarnu mrežu gdje zbog visokog hidrostatskog tlaka dolazi do brzog filtriranja velike količine tekućine i otopljenih tvari, čime započinje proces stvaranja mokraćno-glomerularnog filtrata. Distalni krajevi glomerularnih kapilara formiraju eferentnu arteriolu koja odvodi filtriranu krv u mrežu peritubularnih kapilara koje se nastavljaju u interlobularne, arkuatne, interlobarne te u konačnici bubrežnu venu.



Slika 4: Anatomija bubrega; prilagođeno prema www.imaios.com

Pored ekskretorne funkcije, bubreg ima još dvije bitne funkcije, a to su humoralno-regulacijska i endokrina. Ekskretorna funkcija bubrega omogućava da se iz organizma izluče otpadne tvari. Humoralno regulacijska uloga bubrega podrazumijeva očuvanje stalnog volumena tjelesnih tekućina, elektrolitskog balansa i acido-bazne ravnoteže. Endokrina funkcija bubrega odnosi se na sintezu eritropoetina koji je glavni pokretač eritropoeze izvan koštane srži, tako da oštećenje bubrega može dovesti do smanjenje proizvodnje eritropoetina i anemije. U bubrezima se proizvodi prorenin i dalje se metabolizira u renin koji ima ulogu u regulaciji arterijskoga tlaka. Na kraju u bubrezima dolazi i do aktivacije vitamina D u 1.25-dihidroksikolekalciferol (60).

Arhitektura bubrega je organizirana na »paralelan« način dok je odvodni sustav bubrega »serijski« organiziran. Na primjer, fibroza ili stenoza uretera dovode do ozljede koja će uvjetovati da bubreg ubrzo postane afunkcionalan, dok će gubitak nefrona dovesti do kompenzacijskih promjena koje će omogućiti da preostali nefroni preuzmu funkciju propalih te se na taj način bubrežna funkcija održava normalnom (61, 62). Bubreg je organ koji se vrlo dobro vidi na CT-simulacijskim slikama čak i bez uporabe kontrastnog sredstva. Konturira se bubrežni parenhim bez odvodnog sistema. Evaluira se doza aplicirana na svaki bubreg posebno kao i skupna doza na oba bubrega. Većina dosadašnjih publikacija temelji se na rezultatima 2D

radioterapije koja je planirana bez CT-a i bez CT simulacije. Međutim, čak i danas kad imamo na izbor moderne tehnike radioterapije vrlo često se ne uzima u obzir gibanje bubrega u trbušnoj šupljini tijekom disanja tako da je planirana doza za bubrežni vjerojatno drugačija od doze koja je zapravo aplicirana tijekom radioterapije (63).

1.2.2 Procjena bubrežne funkcije

Kao što je navedeno u bubrezima se odvijaju brojni procesi: glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i sekrecija, koncentriranje i razrjeđivanje mokraće, nastajanje i razgradnja hormona, kao što su na primjer renin, eritropoetin i 1.25- dihidroksivitamin D 3. Za ocjenu bubrežne funkcije je ključno mjerenje glomerularne filtracije (GF). GF predstavlja ekskretornu sposobnost bubrega koje je proporcionalna masi djelujućih nefrona. Čini je GF svakoga pojedinog nefrona. Ako se GF smanji, zaključujemo da se razvija nefropatija ili se smanjuje protok krvi kroz bubrežni (64).

Dođe li do oštećenja dijela bubrežnog parenhima, povećava se GF, tubularna reapsorpcija i /ili sekrecija u preostalim nefronima, tako da smanjenje GF nije proporcionalno oštećenju bubrežnog parenhima.

GF je ovisna od starosti, spolu i tjelesnoj površini. Najčešće GF izražavamo na 1.73 m² površine tijela. Normalna vrijednost je pri mladim odraslim muškarcima 130 ml/min/1.73 m² površine, a kod žena 120 ml/min/1.73 m² površine.

Veličina GF može se mijenjati u nekim fiziološkim stanjima. Postoje dnevne oscilacije GF, popodne je za 10 % viša nego tijekom noći. Privremeno se snizi tijekom tjelesnog napora, a nakon obroka bogatog bjelančevinama se povećava. Smanjuje se i s godinama, približno za 0.8 do 1 ml/ min godišnje.

U kliničkoj praksi GF se određuje metodom klirensa. Pod pojmom klirensa neke supstancije podrazumijeva se onaj volumen krvi koji se u jedinici vremena očisti od te supstancije i izluči mokraćom.

$$\text{Klirens supstancije} = \frac{\text{koncentracija supstancije u urinu} \times \text{količina}}{\text{koncentracija supstancije u plazmi}}$$

Idealna supstancija za ocjenu GF se filtrira u glomerulima, a u tubulima se niti reapsorbira niti secernira. Za preciznu ocjenu GF, koncentracija te supstancije u krvi mora biti konstanta. Takve osobine posjeduje inulin, polimer glukoze. Međutim, inulin ne postoji endogeno u organizmu pa je za određivanje klirensa inulina potrebna infuzija inulina s opetovanim uzimanjem uzoraka krvi. Zbog kompliciranosti izvođenja ova metoda se ne primjenjuje u svakodnevnom kliničkom radu, iako je najprikladniji pokazatelj veličine GF (60).

U kliničkoj praksi se najčešće upotrebljava klirens endogenog kreatinina. Stvaranje kreatinina, sekrecija u plazmu, kao i veličina ekskrecije kreatinina su u velikoj mjeri konstantne vrijednosti, pa se ova supstancija pokazala kao adekvatna za procjenu GF. Dodatna tubularna sekrecija kreatinina, kao i sam analitički postupak mjerenja kreatinina uvjetuju da je klirens kreatinina za 7% veći od klirensa inulina. Tubularna sekrecija kreatinina raste u početnoj azotemiji, pa tada klirens kreatinina može biti veći od stvarne veličine GF. Postoji nelinearna i obrnuto proporcionalna veza između kreatinina i GF koja pak ne odražava male promjene u vrijednosti GF (65).

Mjerenje klirensa kreatinina provodi se sakupljanjem 24-satne mokraće u kojoj se odredi količina izlučenog kreatinina. Istodobno se uzima uzorak krvi za određivanje serumske koncentracije. Poznavajući serumsku koncentraciju, količinu izlučenog kreatinina i volumen mokraće, lako ćemo prema ranijoj formuli odrediti veličinu klirensa. Dobivena vrijednost korigira se prema tjelesnoj težini i visini bolesnika.

Za procjenu brzine GF koriste se i empirijske formule. Takav se test naziva eGFR (engl. Estimated Glomerular Filtration Rate) ili procjena brzine GF, a u prvom redu se temelji na izmjerenoj koncentraciji kreatinina u serumu te antropometrijskim podacima kao što su spol, dob, visina, tjelesna masa i rasa (66, 67, 68). Do sada je poznato oko 46 različitih inačica jednadžbi od kojih većina zahtijeva dodatne podatke poput površine tijela pa iz tog razloga postoji potreba za korištenjem nomograma.

Opisane su tri formule za izračun procijenjene brzine GF koje su korištene za potrebe ovog istraživanja (69, 70):

- **Cockcroft-Gault jednadžba**

Cockcroft-Gault (CG) jednadžba je nastala na temelju istraživanja iz 1973. godine, koje je bilo provedeno u bolnici Queen Mary Veterans Hospital u Montrealu, na 236 muških ispitanika u dobi od 18 – 92 godine, prosječne tjelesne težine 72 kg, koji su imali klirens kreatinina između

30 i 130 ml/min (71). Ovom jednadžbom ocjenjujemo klirens kreatinina, a ne veličinu GF. U obzir uzima vrijednost serumskog kreatinina te dob, spol i tjelesnu težinu ispitanika. Za žensku populaciju, koja nije bila uključena u istraživanje su uveli korekcijski faktor, koji predviđa da je zbog niže tjelesne težine nastajanje kreatinina u tijelu žene za 15 % niže nego u muškaraca.

Jednadžba sistematski precjenjuje vrijednost GF, posebno u vegetarijanaca, pretilih i edematoznih bolesnika dok na drugoj strani podcjenjuje vrijednost kod mladih i kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). Zbog preračunavanja na standardnu tjelesnu površinu je kod ljudi s malom ili pak velikom tjelesnom površinom neprecizna.

U prošlosti su preporuke glede prilagodbe doze lijeka bile temeljene na izračunima po ovoj jednadžbi. Danas je u kliničkoj praksi većinom zamjenjuju dvije druge jednadžbe: MDRD i CKD-EPI.

$$eGFR [\text{ml/min}] = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa [kg]} / \text{serumski kreatinin [} \mu\text{mol/l]}$$

(za muškarce pomnožiti s faktorom 1.2)

pri čemu je: dob – starost bolesnika izražena u godinama; TT – tjelesna masa bolesnika izražena u kilogramima; S – koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) u serumu; F – faktor, žene $F = 0.85$, muškarci $F = 1.2$.

- **MDRD jednadžba**

MDRD (engl. Modified Diet in Renal Disease) jednadžba je nastala 1999. godine kao rezultat znanstvenog istraživanja na 1628 odraslih ispitanika s KBB. 983 su bila muškog spola (60.38%), a 645 ženskog spola (39.62%). Primjena je preporučena za sve odrasle ispitanike osim za one s izrazitim odstupanjem vrijednosti kreatinina (ekstremno promijenjena tjelesna ili mišićna masa) te one s neuobičajenim prehrambenim navikama (vegetarijanci). Rezultat se izražava brojčano, a priređen je za prag vrijednosti za KBB od $60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$. Vrijednosti iznad 60 ne iskazuju se preciznim brojem nego kao izraz > 60 , dok se niže vrijednosti iznose egzaktno kao cijeli brojevi. Jednadžba ne sadrži tjelesnu masu kao varijablu jer je standardizirana na prosječnu tjelesnu površinu od 1.73 m^2 . U istraživanje nisu bila uključena djeca i stariji od 75 godina te nije primjenjiva na te skupine. Izvorna MDRD jednadžba se sastoji od 6 nezavisnih varijabli, a to su: dob, spol, rasa te serumске koncentracije kreatinina, ureje i albumina. Naknadno je predložena jednostavnija jednadžba koju čine 4 glavne varijable (dob,

spol, rasa, serumski kreatinin) s ciljem olakšanja kliničke primjene. Znanstvenim je istraživanjima pokazano kako su preciznost i točnost MDRD jednadžbe s 4 varijable gotovo jednake onima za MDRD jednadžbu sa 6 varijabli. To je opravdalo primjenu jednostavnije jednadžbe u kliničke svrhe (72).

Ova jednadžba je preciznija od CG jednadžbe iako nije najbolja metoda za procjenu GF pri ljudi s velikim varijabilnostima pri nastajanju kreatinina: kahektični, bolesnici s sistemskim mišićnim bolestima, vegetarijanci i izrazito mišićavi ljudi.

$eGFR [mL/min/1.73m^2] = 175 \times (SCr / 88.4) - 1.154 \times (dob) - 0.203 \times 0.742 (\text{žene}) \times 1.212$
(Afroamerikanci)

pri čemu je: SCr – koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) u serumu; dob – starost bolesnika izražena u godinama

Iako s ovom jednadžbom uspješno otkrivamo smanjenje GF vidimo da ipak nije dobra za određene skupine ljudi za ocjenu GF iznad 60 ml/min/1.73 m². Njome se podcjenjuje ocjena GF kod mladih odraslih osoba, žena i bolesnika koji imaju šećernu bolest.

Iz ovih razloga su daljnja istraživanja dovela do savršenije jednadžbe a to je CKD-EPI.

- **CKD-EPI**

Jednadžba CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) je nastala 2009. godine, a temelji se na istim varijablama kao jednadžba MDRD ali je kompleksnija. U istraživanje su bili uključeni bolesnici s KBB, sa šećernom bolesti i nakon transplantacije bubrega te zdrava populacija što je poboljšalo preciznost ocjene brzine GF. Pri ocjeni GF CKD-EPI su vrijednosti GF pod 60 /ml/min/1.73 m² jednako precizne kao pri jednadžbi MDRD, dok su vrijednosti iznad 60 ml/min/1.73 m² preciznije. U zadnje vrijeme se najčešće upotrebljava upravo ova formula (73):

$eGFR = 141 \times \min (Scr / \kappa, 1)^\alpha \times \max (Scr / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993$ godine

*pomnožiti s 1.018 za žene

*pomnožiti s 1.159 za Afroamerikance

* $\kappa = 0.7$ za žene

* κ = 0.9 za muškarce

* α = -0.329 za žene

* α = -0.411 za muškarce

*min = minimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1

*max = maksimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1

1.2.3 Ocjena oštećenja bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije općenito može nastati akutno u roku od nekoliko sati do nekoliko dana ili je kronično što znači da traje najmanje tri mjeseca.

Akutno oštećenje bubrega (AOB) je definirano povišenjem serumskog kreatinina za 26.4 $\mu\text{mol/l}$ ili više, odnosno povišenjem za 1.5 put ili više od bazalnih vrijednosti ili oligurijom od 0.5 ml/kg/h tijekom posljednjih 6 sati (74).

Tablica 4. Akutna bubrežna bolest, stadiji.

Stadij	Serumski kreatinin	Diureza
1.	1.5-1.9 x veći od bazalnog ili porast za ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$	< 0.5 ml/kg/h u 6-12 h
2.	2-2.9 x veći od bazalnog	< 0.5 ml/ kg/h u ≥ 12 h
3.	3.0 veći od bazalnog ili porast serumskog kreatinina na ≥ 353.6 $\mu\text{mol/l}$ ili početak dijalize	> 0.3 ml/kg/h u 24 h ili anurija koja traje ≥ 12 h

KBB se definira kao oštećenje bubrega ili smanjenje bubrežne funkcije koje traje ≥ 3 mjeseca, neovisno o uzroku oštećenja. Smanjenje bubrežne funkcije definirano je kao smanjenje GF < 60 ml/min/1.73 m². S obzirom na smjernice K/DOQI (eng. Kidney Disease Outcome Quality Initiative) je KBB klasificirana u 5 stadija (75, 76, 77).

Tablica 5. Stadiji KBB

Stadij	Opis	GFR ml/min/1,73m ²
1	Normalna ili povećanu GF	≥ 90
2	Blago smanjena GF	60-89
3	Umjereno smanjena GF	30-59

4	Ozbiljno smanjena GF	15-29
5	Terminalno zatajenje bubrega	< 15 ili dijaliza

Stadiji se prvenstveno temelje na ocjeni GF, ali uključuju i druge laboratorijske pokazatelje kao što su proteinurija i hematurija.

1.2.3.1 PROTEINURIJA

Glomerularna bazalna membrana u zdravih pojedinaca ne propušta veće molekule ; propusna je jedino za proteine vrlo male molekularne mase koji se nakon filtracije reapsorbiraju u proksimalnim tubulima. U normalnom urinu su stoga prisutne vrlo male količine proteina od kojih se 60 % filtrira u glomerulima, 40 % se secernira iz tubula među kojima prevladavaju Tamm-Horsfallovi glikoproteini. Tjelesni napor ili povišena tjelesna temperatura mogu kratkotrajno povećati izlučivanje proteina. Ako je u urinu prisutno više od 150 mg bjelančevina na dan govorimo o patološkoj proteinuriji. Patološka proteinurija je rana manifestacija bubrežne bolesti i pojavljuje se dok je rad bubrega još normalan. Istodobno je važan prognostički čimbenik za ocjenu napredovanja bubrežne bolesti. Ujedno je i znak sistemskog oštećenja stanica endotela što povećava vjerojatnost nastanka kardiovaskularnih komplikacija (78).

Za dokazivanje proteinurije u urinu koriste se tzv. test trakice. Reagens na trakici je najosjetljiviji na prisutnost albumina, dok je manje osjetljiv na prisutnost drugih proteina, tako da možemo govoriti o albuminuriji. Dolazi do promjene boje test trakice koja se analizira u skladu s priloženom skalom. Ova metoda je orijentacijska, može biti lažno pozitivna pri koncentriranom urinu ili pak lažno negativna pri razrijeđenom urinu. Lažno pozitivan rezultat je moguć i pri alkalnom pH urina.

Tablica 6. Tablični prikaz ocijenjene proteinurije

Rezultat	Ocijenjena proteinurija
0	0 g/l
1	0,3 g/l
2	1,0 g/l
3	3,0 g/l
4	>3,0 g/l

1.2.3.2 MIKROHEMATURIJA

Mikrohematuriju definiramo kao prisutnost pet ili više eritrocita u vidnom polju svjetlosnog mikroskopa svježeg centrifugiranog urina. Eritrociti mogu biti promijenjenog izgleda zbog sastava urina. S obzirom na oblik, dijelimo ih na izomorfne, koji su izgledom slični eritrocitima iz seruma i uglavnom su znak uroloških bolesti te na dismorfne koji su promijenjenog izgleda i tipični su za glomerularne bolesti (78).

1.2.4 Radijacijska nefropatija

Radijacijska nefropatija je oštećenje bubrega uzrokovano ionizirajućim zračenjem.

Bubreg je organ koji je vrlo osjetljiv na zračenje. Radijacijska oštećenja se razvijaju polako i mogu proći godine prije nego li se otkriju.

O radijacijskoj nefropatiji je u literaturi vrlo malo podataka tako da je incidencija radijacijske nefropatije podcijenjena. Razlog je u dugom periodu latencije i u često dodatnim uzrocima koji doprinose nastanku bubrežne insuficijencije zbog čega je teško sa sigurnošću dijagnosticirati radijacijsku nefropatiju (79, 80).

Patogeneza radijacijske nefropatije je kompleksna i još uvijek nedovoljno istražena.

Dolazi do oštećenja na staničnoj razini uključujući glomerule, krvne žile, tubularni epitel i intersticij. Nakon početnog glomerulo-endotelijskog oštećenja ista napreduju do glomeruloskleroze i kasnije do tubulo-intersticijske fibroze (81, 82).

Na staničnoj i molekularnoj razini kaskada događaja započinje vrlo brzo nakon izlaganja ionizirajućem zračenju. Smrt endotelijskih stanica u mitozu rezultira povećanom vaskularnom permeabilnošću, edemom, upalom i fibrozom. Nastali slobodni radikali vode k daljnjem oštećenju DNA i smrti stanice. Oksidativni stres i upala dovode do dodatne produkcije slobodnih radikala i aktivacije citokina koji doprinose razvoju kronične ozljede (83).

Na razini medijatora u eksperimentalnoj radijacijskoj nefropatiji je u bubrežnom tkivu povećan unutar bubrežni pretvorbeni čimbenik rasta TGF β (eng. transforming growth factor beta 1), iako nije jasno da li je rezultat ili inicijator oštećenja (84, 85). U modelima na životinjama se ispitala uloga oksidativnoga stresa, ali za sada još uvijek ne postoje čvrsti dokazi da kronični oksidativni stres igra ulogu u patogenezi radijacijske nefropatije.

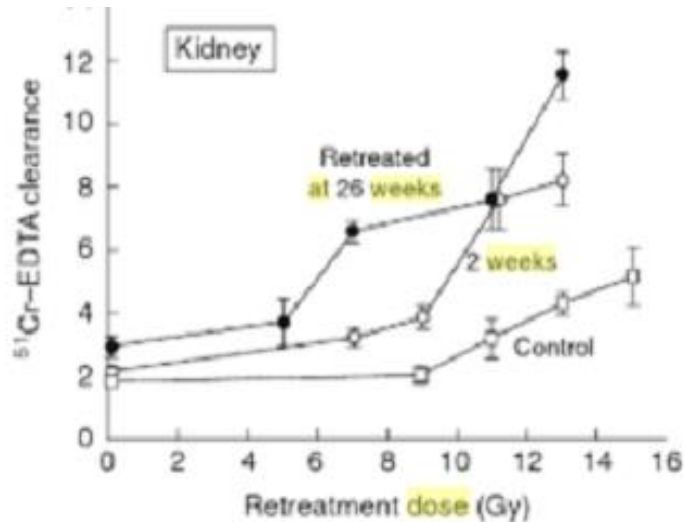
Nekoliko eksperimentalnih istraživanja je ukazalo na važnost renin-angiotenzinskog sustava u indukciji glomeruloskleroze putem stimulacije inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i povećanog odlaganja fibrina. Zbog gubitka tubularnih epitelnih stanica fibrin se može odlagati u intersticiju uzrokujući tubularno – intersticijsku fibrozu (86).

Radijacijska nefropatija može nastati nakon zračenja jednog ili oba bubrega i rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije. Akutno nastalo oštećenje u razdoblju do 3 mjeseca nakon radioterapije često je subkliničko. Simptomi se obično počinju razvijati unutar subakutnog razdoblja od 3-18 mjeseci nakon radioterapije. Kronična oštećenja nastaju nakon 18 mjeseci od provedene radioterapije i karakterizirane su smanjenjem GF, porastom vrijednosti kreatinina, anemijom, proteinurijom, hematurijom i arterijskom hipertenzijom. Radiološke pretrage ukazuju na atrofiju bubrega, vidno je asimetrično preuzimanje intravenskog kontrasta na CT slikama.

Dugi period latencije proučavao je još 50-ih godina prošlog stoljeća Luxton (87).

U istraživanju Thompsona i sur. iz 1971. godine je 67 bolesnika s peptičkim ulkusom bilo zračeno s TD od 20 Gy u razdoblju od 3 tjedna. Nijedan bolesnik nije imao preegzistentnu arterijsku hipertenziju. Kod 31 bolesnika (46%) se razvilo bubrežno oštećenje 8-19 godina nakon provedenog zračenja uključujući 7 bolesnika s fatalnom uremijom i 2 bolesnika s malignom hipertenzijom. Ovaj dugi period latencije se može protumačiti radijacijskim oštećenjem lijevog bubrega što rezultira hipertenzijom koja može uzrokovati oštećenje desnog bubrega (88). Poznato je da hipertenzijom uzrokovana bubrežna bolest isto tako ima dugi period latencije. Duljina trajanja latencije je vjerojatno povezana s apliciranom dozom zračenja na bubrege tako da je period latencije dulji ako je aplicirana doza niža.

U bazičnom istraživanju Stewarta i sur. iz 1989. godine na miševima je dokazano da se tolerancija bubrega na ponovno zračenje smanjuje s odmakom vremena po prethodnom zračenju. Iz krivulja na slici 5 je jasno da u slučaju ponovnog zračenja (reiradijacije) na bubregu nastaju opsežnija oštećenja ako se isto provede nakon 26 tjedana nego ako se provede nakon 2 tjedna od prvog zračenja (89).



Slika 5. Grafički prikaz – tolerancija bubrega na zračenje se znatnije smanjuje ako se reiradijacija provede nakon 26 tjedana nego ako li se provede nakon 2 tjedna. Prilagođeno prema: M. Joiner A. van der Kogel: *Basic Clinical Radiobiology 4 th edition 2009 str.264*

Oštećenje bubrežne funkcije nastalo nakon transplantacije koštane srži i prethodnog zračenja cijelog tijela (total body irradiation; TBI) je bilo opisano 1978. godine u djeteta koje je bilo ozračeno s TD od 10 Gy u jednoj frakciji (80). U ovom slučaju se 6 mjeseci nakon TBI pojavila mikrohematurija, proteinurija, azotemija, hipertenzija te brza smrt.

Upravo zbog ovakvih događaja se shvatilo da je bubrežni organ koji ograničava dozu zračenja u trbuhu.

Emami 1991. i Casady 1995. godine sugeriraju kako totalna doza na bubrežni organ povezana s 5 % rizikom da u 5 godina nastane klinički relevantno radijacijsko oštećenje bubrega iznosi 18-23 Gy, dok je totalna doza od 28 Gy povezana s 50 % rizikom nastanka radijacijskog oštećenja bubrega u 5 godina (79, 90).

U literaturi je malo podataka o incidenciji bubrežnog oštećenja inducirano radioterapijom upravo zbog dugog perioda latencije. U studiji Jansena i sur., bolesnici koji su bili na poslijeoperacijskoj radiokemoterapiji zbog karcinoma želuca inicijalno nisu imali patološke vrijednosti otpadnih tvari koje se izlučuju bubrezima, ali su nakon 6 mjeseci u 20 % bolesnika primijetili smanjenje bubrežne funkcije te gotovo u 52 % bolesnika nakon 18 mjeseci. U studiju su bila uključena 44 bolesnika koji su bili liječeni s poslijeoperacijskom radiokemoterapijom s različitim režimima kemoterapije. Trideset i pet bolesnika je bilo zračeno s AP-PA poljima,

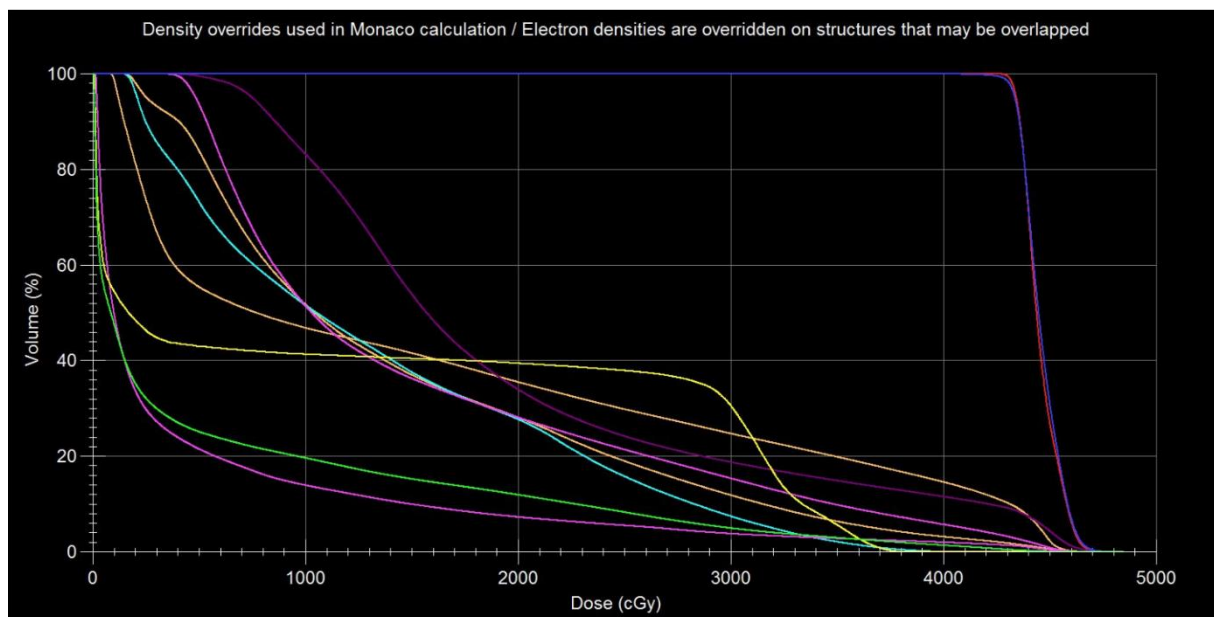
dakle 2D tehnikom dok je samo 9 bolesnika bilo planirano i zračeno 3 D konformnom tehnikom (91).

May i sur. su u retrospektivnoj studiji analizirali kliničke i dozimetrijske parametre povezane s oštećenjem bubrežne funkcije u 63 bolesnika koji su bili zračeni na području trbuha zbog gastrointestinalnih malignih tumora. Prosječna doza zračenja je bila 50.4 Gy. Uočili su pad klirensa kreatinina nakon 6 mjeseci, prateći bolesnike 1 godinu (92).

U novijem QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) izvješću zaključuju da će rizik za nastanak bubrežne disfunkcije koja je klinički relevantna biti manji od 5 % ako se oba bubrega (bilateralni organ) ozrače sa srednjom dozom (D mean) manjom od 15-18 Gy. D mean je najviša srednja doza koju može primiti pojedini organ.

- **Odnos primljene doze i volumena ozračenog tkiva**

Općenito odnos primljene doze zračenja i volumena ozračenog tkiva očitavamo iz dozno volumnog histograma (DVH).



Slika 6. Dozno volumni histogram (DVH): rizični organi OAR (eng. organs at risk) među kojima je i lijevi i desni bubreg te bilateralni bubreg, želimo da su pomaknuti maksimalno u lijevo; klinički ciljni volumen CTV (eng. clinical target volume) i planirani ciljni volumen PTV (eng. planning target volume) su na desnoj strani i želimo da su na maksimalnoj dozi.

Parcijalno zračenje bubrega može uzrokovati manju redukciju bubrežne funkcije nego li zračenje cijelog organa (paralelu možemo povući s totalnom nefrektomijom na jednoj strani te nephron sparing ili parcijalnom nefrektomijom na drugoj). Nakon zračenja jednog bubrega isti se smanji, a dolazi do kompenzacijske hipertrofije drugog bubrega (93).

Važno je definirati maksimalni volumen bubrega koji je ozračen s nekom dozom, a koja može uzrokovati kasnije oštećenje

U novijem QUANTEC izvješću se zaključuje da će rizik od klinički relevantne ozljede bubrega biti manji od 5 % ako je postotak bubrežnog volumena koji dobije dozu od ≥ 12 Gy ($V_{12\text{ Gy}} < 55$ %, postotak volumena koji dobije ≥ 20 Gy ($V_{20\text{ Gy}}$) je < 32 %, postotak volumena koji dobije ≥ 23 Gy ($V_{23\text{ Gy}} < 30$ % i postotak volumena koji dobije dozu od ≥ 28 Gy ($V_{28\text{ Gy}}$) je < 20 %. Isto tako QUANTEC izvješće predlaže ako je srednja doza na jedan bubreg > 18 Gy potom postotak volumena drugog bubrega koji dobije ≥ 6 Gy mora biti < 30 %.

S obzirom na dosadašnja objavljena istraživanja, doza od 6 Gy već može rezultirati subkliničkim oštećenjem bubrega, iako se klinički ne manifestira. Vrlo je bitan odnos primljene doze i postotka ozračenog volumena. Općenito se može zaključiti da je toksičnost veća ako je srednja doza na oba bubrega viša od 18 Gy (80).

Postojeće publikacije se temelje na rezultatima dobivenim u bolesnika koji su bili planirani bez bez CT simulacije. Međutim, čak i danas kad imamo na volju moderne tehnike radioterapije se vrlo često ne uzima u obzir vrlo varijabilno gibanje bubrega u trbušnoj šupljini tijekom disanja tako da je vjerojatno planirana doza na bubreg drugačija od doze koja je zapravo aplicirana tijekom radioterapije (61).

Radijacijska nefropatija je pojam koji se odnosi na oštećenja nastala unutar bubrežnog parenhima iako se bubreg može oštetiti i zbog npr. radioterapijom uzrokovane strikture (suženja) odvodnog sistema i posljedične hidronefroze.

1.2.5 Kapecitabin i nefrotoksičnost

Kapecitabin se ne ispostavlja kao nefrotoksični kemoterapeutik. Utjecaj na funkciju bubrega može nastati zbog moguće dehidracije uzrokovane povraćanjem i/ili proljevima i posljedično akutne renalne insuficijencije pogotovo ako je bazično snižena bubrežna funkcija (51).

1.3 Kvaliteta života

Onkološko liječenje može uzrokovati brojne rane i kasne negativne učinke koji utječu na bolesnikovo psihološko i funkcionalno stanje te posredno na socijalne i obiteljske odnose, a potom i na kvalitetu života (94).

Želimo li primjereno vrednovati uspješnost onkološkog liječenja nije dovoljno pratiti i procjenjivati samo preživljenje. Danas su u upotrebi drugi, još precizniji pokazatelji kao npr. procjena vremena do progresije bolesti, ocjena smanjivanja tumora tijekom liječenja i procjena toksičnosti pojedinog liječenja. Želimo li u procjenu uključiti bolesnikov subjektivni doživljaj bolesti te njegovu duševnu i socijalnu dimenziju, posegnut ćemo za pokazateljima koji vrednuju kvalitetu života. Može se reći da nije važno samo preživljenje već i fizičko, psihičko, socijalno te emocionalno stanje pojedinca. Prihvatljiva kvaliteta života je vrlo često važnija od pojedinih objektivnih ili mjerljivih pokazatelja (95).

U posljednje vrijeme je procjena kvalitete života sastavni dio evaluacije mnogih terapijskih i rehabilitacijskih postupaka te je vrlo aktualna na području praćenja onkoloških bolesnika (96).

Iako se pojam kvalitete života vrlo često upotrebljava teško ga je definirati.

Definicijom su se bavile mnoge znanstvene discipline od medicine, sociologije, filozofije, teologije do ekonomije. Istraživači su suglasni u tome da je koncept kvalitete života multidimenzionalan i subjektivan.

Jedna od definicija kvalitetu života opisuje kao sveukupno blagostanje na koje utječu objektivni pokazatelji, a veliki dio ima i subjektivni doživljaj te vrednovanje tjelesnog, emocionalnog, socijalnog i materijalnog bogastva (97). Sve spomenuto pod utjecajem je osobnih vrijednosti pojedinca (98).

Skupina za kvalitetu života Svjetske zdravstvene organizacije (eng. The World Health Organization Quality of Life WHOQOL Group) definira kvalitetu života u skladu s kulturom u kojoj pojedinac živi te je povezana s ciljevima, očekivanjima i brigama pojedinca. Kvaliteta života je ovisna o tjelesnom zdravlju, psihološkom stanju, stupnju samostalnosti, povezanosti s drugim ljudima (99).

Potrebno je naglasiti kako i sama metoda procjene može utjecati na definiranje kvalitete života (97). Tako će, npr. medicinski pristup naglašavati utjecaj bolesti i različitih terapijskih

postupaka na kvalitetu života. Tada govorimo o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem koja je dakle određena zdravstvenim stanjem pojedinca. Kvaliteta života povezana sa zdravljem za različite pojedince ima različiti značaj, odnosno dva pojedinca/bolesnika mogu imati identičan zdravstveni status, ali različito ocijenjenu kvalitetu života. Važno je naglasiti i promjenjivost kvalitete života s obzirom na trenutno stanje.

1.3.1. Mjerenje kvalitete života

Kvaliteta života je subjektivni pojam i zato je vrlo važno da je bolesnik ocijeni sam. Liječnici i članovi obitelji bolesnika vrlo često pogrešno vrednuju bolesnikovu kvalitetu života. Brojna istraživanja su potvrdila kako se procjene o kvaliteti života bolesnika i liječnika značajno razlikuju, odnosno između njih je vrlo niska korelacija (100). Naime, dolazi do precijenjene vrijednosti očitih simptoma i fizičkih znakova, dok se vrlo često podcijeni psihološki aspekt bolesnika.

Kvaliteta života je multidimenzionalni koncept i zato su potrebni multidimenzionalni instrumenti za mjerenje. Naime, pojedinačno pitanje o općenitoj kvaliteti života je vrlo nespecifično i nije prikladno za samostalnu upotrebu, korisno je jedino kao dio kompleksnijeg upitnika.

Za mjerenje kvalitete života su razvijeni brojni upitnici, međutim nijedan nije standardan i primjeren za upotrebu u svim situacijama. Izbor najprimjerenijeg upitnika je ovisan o populaciji te o ishodu koji nas zanima.

Neki od njih su primjereni za ocjenjivanje kvalitete života povezane sa zdravljem u različitim bolestima, neki su specifični za pojedine skupine bolesnika. Može se reći da nema »zlatnog standarda« za mjerenje kvalitete života (95).

Specifični upitnik koji ocjenjuje sa zdravljem povezanu kvalitetu života onkoloških bolesnika je EORTC QLQ – C 30 (eng. European Organization for the Research of Cancer QLQ – C 30) (101). Preveden je na više od 80 jezika i do sada je bio upotrijebljen u više od 3000 istraživanja te je najčešće upotrebljavani instrument u istraživanjima kvalitete života povezane sa zdravljem u onkologiji (102). Pokazuje zadovoljive do odlične psihometrijske osobitosti, a rezultati dosadašnjih istraživanja potvrđuju činjenicu da je vrlo pouzdan instrument za mjerenje kvalitete života.

Upitnik je jednostavan, razumljiv i većina ga ispuni vrlo brzo (u prosjeku za 11 minuta). Sastoji se od 30 pitanja koja su podijeljena na 5 funkcionalnih sklopova: tjelesno, poslovno, kognitivno, emocionalno socijalno funkcioniranje, zatim na 3 sklopa simptoma: umor, bol, mučnina/povraćanje, sklop općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života i šest individualnih simptoma najčešće povezanih s malignim bolestima: teškoće disanja, gubitak apetita, poremećaji spavanja, zatvor, proljev i financijske teškoće kao posljedica bolesti i liječenja. Svi simptomi se boduju na Likertovoj ljestvici od 4 stupnja u rasponu od 1 (nimalo) do 4 (izrazito). Što je veći broj bodova to je funkcioniranje lošije, odnosno više je simptoma. Jedino pri sklopu općeg zdravstvenog stanja i kvalitete života veći broj znači bolji rezultat.

Procjena kvalitete života i općeg zdravstvenog stanja odnosi se na 7 dana koji su prethodili ispunjavanju upitnika.

S navedenim upitnikom možemo jednostavno procjenjivati kvalitetu života prije i nakon onkološkog liječenja te vrednovati rane i kasne posljedice liječenja (103, 104).

1.3.2. Prognostička uloga ocjene kvalitete života

Psihološki učinak dijagnoze raka te fizički učinci bolesti i liječenja imaju značajni utjecaj na bolesnikovu kvalitetu života. Liječenje ima toksične učinke koje je bolesnik obično spreman prihvatiti zbog mogućnosti ozdravljenja.

Važno je naglasiti i kako u onkologiji ocjena kvalitete života prije početka liječenja i pogoršanje iste tijekom liječenja te praćenja značajno koreliraju s prognozom bolesti (100, 105, 106).

2 Hipoteza i ciljevi istraživanja

2.1 Hipoteza

Nakon poslijeoperacijske radiokemoterapije s kapecitabinom zbog karcinoma želuca dolazi do oštećenja bubrežne funkcije koje nije klinički značajno, a kvaliteta života ovako liječenih bolesnika nije značajnije narušena.

2.2 Ciljevi istraživanja

2.2.1 Opći cilj

1. Ispitati kvalitetu života bolesnika nakon poslijeoperacijske radiokemoterapije s kapecitabinom zbog karcinoma želuca u stadiju od IB – IIIC

2.2.2 Specifični ciljevi

1. Definirati incidenciju, dinamiku pojavljivanja i stupanj oštećenja bubrežne funkcije prema različitim formulama za procjenu GF
2. Utvrditi povezanost između kvalitete živote bolesnika i stupnja oštećenja bubrežne funkcije

3 Ispitanici i metode

3.1 Ispitanici

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna kohortna klinička studija. Provodilo se na Onkološkom inštitutu u Ljubljani, u Sektoru radioterapije.

Ispitanike smo uključivali u istraživanje od studenog 2009. godine do ožujka 2013. godine.

U istraživanje smo uspjeli uključiti 118 bolesnika nakon radikalne resekcije zbog karcinoma želuca u stadiju Ib-IIIc. Svi bolesnici su bili operirani u Republici Sloveniji, većina u Kliničkom bolničkom centru u Ljubljani i na Onkološkom inštitutu u Ljubljani, zatim u Kliničkom bolničkom centru u Mariboru i nekolicina u općim bolnicama u Izoli, Celju i Novom mestu. Medicinska dokumentacija svih bolesnika je bila predstavljena na multidisciplinarnom konziliju u sastavu abdominalni kirurg, internistički onkolog i specijalist radioterapije i onkologije. Indiciran je bio nastavak liječenja na Onkološkom inštitutu u Ljubljani zbog potrebe po poslijeoperacijskom, adjuvantnom liječenju.

Kriteriji uključanja u istraživanje:

- stariji od 18 godina
- stanje nakon radikalne operacije zbog adenokarcinoma želuca
- patohistološki stadij bolesti od Ib-IIIc
- indikacija za adjuvantnu radiokemoterapiju s kapecitabinom postavljena na multidisciplinarnom konziliju
- PS \leq 2
- potpisan dobrovoljni pristanak za sudjelovanje u istraživanju

Kriteriji isključenja iz istraživanja

- R2 resekcija karcinoma želuca
- lokalna ili lokoregionalna progresija bolesti
- progresija bolesti u obliku udaljenih metastaza
- nedolaženje ispitanika na kontrolne preglede
- smrt ispitanika

3.2 Metode rada

Sve bolesnike je na Onkološkom inštitutu pregledao specijalist onkologije i radioterapije te nakon opširnog prvog pregleda koji je obuhvaćao anamnezu i klinički status se bolesniku predstavila dodatna mogućnost uključivanja u istraživanje.

Na pregledu smo dobili podatke o obiteljskoj anamnezi, pregledu dosadašnjih bolesti, detaljni opis sadašnje bolesti, način na koji je postavljena dijagnoza, opis operacije, patohistološki opis po operaciji, TNM stadij bolesti, podatke o lijekovima, alergijama, funkcijama, navikama, tjelesnu težinu, tjelesnu visinu, krvni tlak, ocjena stanja po ECOG WHO ljestvici (tablica 7) i klinički status po organskim sustavima.

Tablica 7. ECOG (eng. Eastern Cooperative Oncology Group) ljestvica (107)

ECOG	
0	Asimptomatski, sposoban obavljati sve aktivnosti kojima se i prije bavio
1	Simptomatski, ograničen u napornim fizičkim aktivnostima, ali sposoban nastaviti posao koji je sjedilački i nije pretjerano zahtjevan
2	Simptomatski, < 50 % vremena tijekom dana provodi u krevetu, sposoban je sam brinuti se za sebe, ali je nesposoban izvršavati bilo kakve radne aktivnosti
3	Simptomatski, > 50 % vremena provodi u krevetu, ali nije u potpunosti vezan za krevet, sposoban je ograničeno brinuti se za sebe
4	U potpunosti vezan za krevet, potpuno onemogućen i ne može se brinuti o sebi

Na kraju prvog pregleda ako je liječnik specijalist radioterapije i onkologije ocijenio kako je bolesnik sposoban za poslijeoperacijsku radiokemoterapiju te ako je bolesnik pristao na liječenje, isti je bio upućen u laboratorij.

Ispitaniku je uzeto 8 ml krvi, a kontrolirali smo sljedeće laboratorijske parametre: hemogram s diferencijalnom krvnom slikom, kreatinin, ureju, elektrolite (kalij, natrij, klor, magnezij, kalcij), urate, jetrene enzime (AST, ALT, GGT, LDH), željezo, transferin, feritin, vitamin B12, folnu kiselinu, CRP i tumorske biljege CEA, CA 19-9, CA 72-4.

Nakon toga je bolesnik dao urin zbog osnovne urinske analize koja uključuje: glukozu, bilirubin, ketone, relativnu gustoću, hemoglobin, pH, proteine, urobilinogen, nitrite i leukocite. Ispitanik je s liječenjem u pravilu započeo tjedan dana nakon prvog pregleda. Započeo je s kemoterapijom s kapecitabinom. Lijek se uzimao u dozi od 1250 mg/m² 2 puta na dan tijekom 14 dana. Ciklusi su se izmjenjivali na tri tjedna.

Drugom, trećem ili četvrtom (ovisno o slobodnim terminima na linearnim akceleratorima) ciklusu kemoterapije se po protokolu priključilo zračenje ležišta želuca, anastomoze i pripadajućih limfnih čvorova. Približno dva tjedna prije početka zračenja je napravljena priprema na CT simulatoru u istom položaju i s istim fiksacijskim materijalom kao i kasnije tijekom samog zračenja. Priprema je bila izvedena u supinacijskom položaju, s rukama iznad glave. Bolesnik je prije CT simulacije popio kontrastno sredstvo (barijev kontrast), zbog bolje vidljivosti anastomoze po operaciji. Bolesnik je u pravilu bio slikan na CT simulatoru od bifurkacije traheje do zdjelice. CT rezove (na 3 mm) je bilo potrebno uvesti u sistem za konturiranje – Focal. Konturirale su se sljedeće konture (108):

- CTV je klinički ciljni volumen koji je obuhvaćao ležište ili bataljak želuca, anastomozu i pripadajuće limfne čvorove
- PTV je planirani ciljni volumen, a to je u ovom slučaju CTV izotropno uvećan za 1cm.
- OAR ili rizični organi koji okružuju volumen koji želimo zračiti, a to su : pluća, jetra, srce, kralješnična moždina, lijevi i desni bubreg.

Zračenje se provodilo na linearnom akceleratoru s fotonskim snopovima energije 15 MV po propisanom protokolu Onkološkog instituta.

Nakon što je liječnik specijalist onkologije i radioterapije iskonturirao ciljne volumene i rizične organe medicinski fizičar izrađuje plan ili nacrt zračenja. Doza se prepisuje na 100 % izodozu. PTV je potrebno zračiti dozom od 95 % do 105 % prepisane doze.

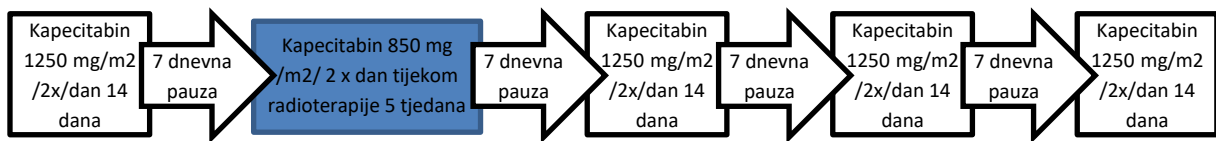
Rizični organi koji su bili konturirani kako bi mogli biti zaštićeni tijekom zračenja moraju primiti što nižu dozu. Pri tome se poštuju doze tolerancije (podnošljivosti) za svaki pojedini organ temeljene na EORTC ROG smjernicama za zračenje karcinoma želuca iz 2009. godine (109). D_{max} na kralješničnu moždinu < 45 Gy, za oba plućna krila je $V_{20 Gy} < 20 \%$, za srce V_{40} (češće desni) < 30 Gy.

S obzirom na to da je bubreg paralelni organ i s obzirom na kompenzacijski potencijal bubrega, potrebno je poštivati i dozu za oba bubrega. To znači da osim što se konturirao lijevi i desni bubreg, bilo je potrebno konturirati i oba bubrega zajedno te ih definirati kao jedan organ odnosno bilateralni bubreg. Pri tome se poštuju sljedeće doze tolerancije $V_{12 Gy} < 55\%$, $V_{20 Gy} < 32 \%$, srednja doza ili $D_{mean} < 18$ Gy. Konturiran je bio bubrežni parenhim koji se vrlo dobro vidi na CT slikama. Odvodni sistem bubrega nije bio konturiran.

U kliničkoj praksi nije uvijek moguće ostvariti homogenost unutar ciljnog volumena i zadovoljiti doze tolerancije za kritične organa. Često je potreban kompromis ovih dviju

komponenti radioterapijskog plana. Bolesnici su zračeni od ponedjeljka do petka dnevnom dozom od 1.8 Gy u 25 frakcija do ukupne tumorske doze od 45 Gy.

Tijekom zračenja su uzimali kapecitabin u dozi od 850 mg/m² na 12 sati. Prva dozu su uzeli 1 sat prije zračenja, a drugu nakon 12 sati. Lijek su uzimali i tijekom vikenda. Nakon završene konkomitantne radiokemoterapije su nastavljali s još dva ili tri ciklusa kemoterapije s kapecitabinom (ovisno kojem je ciklusu bilo pridruženo zračenje) u dozi od 1250mg/m² na 12 sati.



Slika 7. Prikaz protokola liječenja

Prije svakog novog ciklusa kemoterapije i svaki tjedan tijekom konkomitantne radiokemoterapije bolesnik je bio na pregledu kod liječnika specijaliste radioterapije i onkologije. Prije pregleda je napravljena laboratorijska kontrola krvnih parametara. Bilježeni su akutni toksični učinci liječenja u skladu s Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), verzija 4.0. (110).

Za svakog pojedinog ispitanika su na temelju plana zračenja i dozno-volumnog histograma, a nakon završene poslijeoperacijske radiokemoterapije bili dodatno izračunati sljedeće parametri:

- $V_{12\text{ Gy}}$ na lijevi bubreg
- $V_{20\text{ Gy}}$ na lijevi bubreg
- D_{mean} lijevog bubrega,
- $V_{12\text{ Gy}}$ na desni bubreg
- $V_{20\text{ Gy}}$ na desni bubreg
- D_{mean} desnog bubrega
- $V_{12\text{ Gy}}$ na oba bubrega
- $V_{20\text{ Gy}}$ na oba bubreg
- D_{mean} oba bubrega

Nakon završene poslijeoperacijske radiokemoterapije i sistemske kemoterapije slijedili su redoviti kontrolni pregledi u prve dvije godine svakih 6 mjeseci, a nakon toga još tri godine

jednom godišnje. Izmjenično s nama je bolesnike pratio i kirurg operater prve dvije godine svakih 6 mjeseci, a zatim jednom godišnje.

Prilikom svakog dolaska je učinjen kompletan klinički pregled bolesnika s anamnezom i kliničkim statusom, izmjerena tjelesna težina i krvni tlak. Kontrolirani su laboratorijski parametri iz uzetih 8 ml krvi: hemogram s diferencijalnom krvnom slikom, kreatinin, urea, elektroliti (kalij, natrij, klor, kalcij, magnezij), urati, jetreni enzimi, željezo, transferin, feritin, B12, folna kiselina, CRP, tumorski biljezi CEA; CA 19-9 i CA 72-4.

Nakon toga bolesnik je dao urin zbog osnovne urinske analize koja uključuje: glukozu, bilirubin, ketone, relativnu gustoću, hemoglobin, pH, proteine, urobilinogen, nitrite i leukocite. Uzorci krvi i urina analizirani su u laboratoriju na Onkološkom inštitutu u Ljubljani.

Učinjen UZV trbuha i RTG prsnog koša u dvije projekcije napravljen je na Onkološkom inštitutu u Ljubljani ili je bolesnik nalaze učinjenih pretraga donio sa sobom (u prve dvije godine 2 puta, a u zadnje tri 1 puta godišnje). Po potrebi se dodatno radila CT pretraga trbuha i prsnog koša.

Na temelju prikupljenih podataka za svakog je dolaska izračunata vrijednost GF kao pokazatelja bubrežne funkcije s tri ranije opisane formule: CG, MDRD i CKD-EPI.

1) Cockcroft – Gaultova (CG) formula

$GF [ml/min] = (140-dob) \times tjelesna\ masa [kg] / serumski\ kreatinin [\mu mol/l]$
(za muškarce pomnožiti s faktorom 1.2)

2) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula

$eGFR [mL/min/1.73m^2] = 175 \times (SCr / 88.4)^{-1.154} \times (dob)^{-0.203} \times 0.742 (\text{žene}) \times 1.212$
(Afroamerikanci)

3) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD – EPI) formula

$eGFR = 141 \times \min (Scr / \kappa, 1)^\alpha \times \max (Scr / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993$ godine

*pomnožiti s 1.018 za žene

*pomnožiti s 1.159 za Afroamerikance

* $\kappa = 0.7$ za žene

* κ = 0.9 za muškarce

* α = -0.329 za žene

* α = -0.411 za muškarce

*min = minimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1

*max = maksimalni serumski kreatinin (mg/dL) / κ ili 1

Ako nije došlo do progresije bolesti, smrti bolesnika ili nedolaženja na kontrole, do kraja pete godine provedeno je ukupno 7 kontrolnih pregleda.

Uzimajući u obzir sve navedene podatke o bolesnicima prije, tijekom i nakon završenog liječenja kreirana je bila velika baza podataka gdje je kao zadnji podatak bio naveden vitalni status, za umrle i uzrok smrti. Ti podatci su dobiveni iz Registra raka Republike Slovenije.

Nakon 1., 3. i 5. godine (odnosno tijekom 2., 4. i 7. kontrolnog pregleda) od zaključenog adjuvantnog liječenja bolesnici su ispunjavali EORTC QLQ C 30 upitnik o kvaliteti života. Te podatke smo unosili u drugu bazu podataka, u skladu s EORTC smjernicama i pravilima.

Informirani pristanci

Istraživanje je bilo odobreno pred Etičkom komisijom Onkološkog inštituta u Ljubljani, a zatim i pred Komisijom Republike Slovenije za medicinsku etiku. Odobreno je i od Komisije za protokole kliničkih studija Onkološkoga instituta te od Stručnog odbora Onkološkog inštituta. Istraživanje je bilo predstavljeno te odobreno i od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Obvezali smo se da ćemo se pridržavati etičkih načela Helsinško – Tokijske deklaracije i Kodeksa etike zdravstvenih djelatnika.

Dobili smo odobrenje za upotrebu standardiziranog EORTC upitnika o kvaliteti života QLQ C 30 iz Belgije.

Svi bolesnici/ispitanici su potpisali dobrovoljni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Prije toga im je usmeno, ali i u pisanom obliku objašnjeno o kakvom se istraživanju radi tako da su gotovo svi bolesnici kojima je bilo ponuđeno sudjelovanje u studiji i dali pismeni pristanak. Obrasci u izvornom obliku na slovenskom jeziku te prevedeni na hrvatski jezik se nalaze na kraju ovog rada.

4 Statistička obrada

Opći podatci s početka istraživanja opisani su frekvencijskim tablicama (broj i postotak bolesnika). Raspodjela bolesnika prema pojedinim stadijima i kontrolnim pregledima opisana je kontingencijskim tablicama (broj i postotak bolesnika po pojedinom stadiju i pojedinom kontrolnom pregledu). Vrijednosti mjerenih parametara kod kontrolnih pregleda opisane su deskriptivnom statistikom (prosječna vrijednost, standardna devijacija).

Razlike između vrijednosti izmjerenih parametara kod kontrolnih pregleda testirane su analizom varijance (ANOVA) i Fisher LSD post hoc testom u okviru analize varijance.

Razlike između eGFR vrijednosti računatih po različitim formulama testirane su t-testom za zavisne uzorke.

Razlike između vrijednosti dozno-volumnih parametara kod bolesnika bez bubrežne bolesti i bolesnika s bubrežnom bolesti testirane su t-testom za nezavisne uzorke.

Povezanost dva izmjerena parametra testirana je linearnom regresijskom analizom i korelacijom.

Preživljenje bolesnika analizirano je analizom preživljenja u okviru koje su korišteni Kaplan-Meier metoda, Gehan`s Wilcoxon test za testiranje razlike u preživljenu između dvije skupine i hi-kvadrat test za testiranje razlike u preživljenju između tri ili više skupina.

5 Rezultati

5.1 Opći podatci s početka istraživanja – opisni podatci

Bolesnici su uključivani u istraživanje od 16. studenog 2009. godine do 18. ožujka 2013. godine. U istraživanje je bilo uključeno 118 bolesnika. 6 bolesnika nije započelo s liječenjem, troje zbog progresije bolesti otkrivene već na prvom pregledu, a troje se samovoljno odlučilo kako ne žele adjuvantno liječenje, stoga je statistička obrada provedena na 112 bolesnika.

Tablica 8. Raspodjela bolesnika po spolu

Spol	Broj bolesnika	%
Ž	46	41.1
M	66	58.9
UKUPNO	112	100

Svi bolesnici su primarno bili operativno liječeni. Šezdeset i dva bolesnika (55.4%) su bila podvrgnuta totalnoj gastrektomiji, 44 (39.3%) subtotalnoj, dok ih je 6-oro (5.4%) bilo podvrgnuto multivisceralnoj operaciji.

Tablica 9. Raspodjela bolesnika s obzirom na tip operacije

Tip operacije	Broj bolesnika	%
Totalna gastrektomija	62	55.4
Subtotalna gastrektomija	44	39.2
Multivisceralna operacija	6	5.4
UKUPNO	112	100

Prosječna dob bolesnika u vrijeme operacije je bila 59.5 (+/-10) godina, najmlađi operirani bolesnik je bio star 30.2 godina, a najstariji 78.5 godina.

U istraživanje su bili uključeni bolesnici od stadija bolesti I B do III C.

U sljedećoj tablici prikazana je raspodjela bolesnika s obzirom na stadij bolesti (tablica10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika s obzirom na stadij bolesti

Stadij	Broj	%
IB	13	11.5
IIA	21	18.8
IIB	24	21.4
IIIA	33	29.5
IIIB+IIIC	21	18.8
UKUPNO	112	100.0

Poslije operacije, liječenje se najprije nastavljalo kemoterapijom, a zatim se 2., 3. ili 4. ciklusu kemoterapije priključilo zračenje. Zračenje je najčešće bilo pridruženo 2. ciklusu kemoterapije (kod 64 bolesnika ili u 57.1%), zatim 3. ciklusu kemoterapije (kod 46 bolesnika ili u 41.1 %) te kod 2 bolesnika (1.8 %) 4. ciklusu. Kemoterapija je u prosjeku započela nakon 41.5 dana od operacije, a zračenje 75 dana nakon operacije.

Ukupnu dozu zračenja od 45 Gy je primilo 106 od 112 bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje. 6 bolesnika je primilo nižu dozu od predviđenih 45 Gy zbog toksičnih učinaka samog liječenja. Od tih 6 bolesnika, 2 su primila dozu od 41.4 Gy, jedan bolesnik 37.8 Gy, jedan 21.6 Gy, jedan 17 Gy i jedan samo 5.4 Gy.

Šezdest i devet bolesnika (61.6 %) tijekom 25 dnevnog trajanja terapije sa zračenjem nije imalo prekid terapije dok je jednodnevni prekid imalo 18 bolesnika (16.1 %), a dvodnevni 16 bolesnika (14.3 %) i to zbog redovitog servisa aparata.

Devet bolesnika (8 %) je imalo dulji prekid (najdulje 7 dana) zbog akutnih toksičnih učinaka kombiniranog radiokemoterapijskog liječenja.

Sedamdeset i osam bolesnika (69.6 %) je liječenje s kemoterapijom završilo prema protokolu i primilo je svih 6 ciklusa kemoterapije s kapecitabinom dok je kod ostalih bolesnika liječenje s kemoterapijom bilo prijevremeno zaključeno. Jedanaest bolesnika (9.8 %) je primilo 5 ciklusa kemoterapije, 7 bolesnika (6.3 %) 4 ciklusa, 11 bolesnika (9.8 %) 3 ciklusa, 4 bolesnika (3.6 %) 2 ciklusa, dok je samo 1 ciklus kemoterapije primio 1 bolesnik (0.9 %).

Tablica 11. Raspodjelu bolesnika s obzirom na broj primljenih ciklusa kemoterapije:

Broj ciklusa	Broj bolesnika	%
1	1	0.9
2	4	3.6
3	11	9.8
4	7	6.3
5	11	9.8
6	78	69.6

Pauzu u liječenju s kemoterapijom nije imalo 64 bolesnika (57.1 %), dok ih je 48 (42.9 %) imalo pauzu tijekom liječenja.

U trideset i jednog bolesnika (27.7 %) je primarno izračunata doza kemoterapije bila snižena, dok je 81 bolesnik (72.3 %) bio liječen s nepromijenjenom dozom lijeka od prvog do zadnjeg ciklusa.

5.2 Akutni toksični učinci adjuvantnog liječenja

Tijekom adjuvantnog liječenja smo bilježili sljedeće akutne toksične učinke liječenja:

1. Gubitak tjelesne težine tijekom liječenja

U prosjeku su bolesnici tijekom adjuvantnog liječenja izgubili 4.2 kg (+/-3.9) s rasponom od 0 do 20 kg. Dvadeset i devet bolesnika (25.9 %) tijekom adjuvantnog liječenja nije izgubilo na tjelesnoj težini, a jedan bolesnik je izgubio čak 20 kg.

2. Dijareja (proljevi)

Devedeset i osam bolesnika (87.5 %) nije imalo simptome dijareje tijekom adjuvantnog liječenja, 12-ero (10.7 %) je imalo dijareju gradusa 1, dok je dvoje (1.8 %) imalo dijareju gradusa 2.

3. Disfagija (otežano gutanje)

Simptome disfagije nije osjetilo 67 bolesnika (60.7 %), 39 (33.9 %) je izrazilo simptome disfagije gradusa 1, a 6-ero (5.4%) gradusa 2.

4. Nauzeja (mučnina)

Nauzeja nije bila izražena u 39 bolesnika (34.8 %), 59 (52.7 %) je imalo nauzeju gradusa 1, a 14 (12.5 %) nauzeju gradusa 2.

5. Alopecija

Alopecija je bila primijećena u samo 3 bolesnika (2.7 %).

6. Palmoplantarni eritem

Palmoplantarni eritem se nije manifestirao u 88 bolesnika (78.6 %) , u 9-ero (8 %) se pojavio u obliku gradusa 1, u 4-ero (3.6 %) u obliku gradusa 2, dok je u 11 bolesnika (9.8 %) došlo do razvoja gradusa 3.

7. Neutropenija

Neutropenija gradusa 1 je zabilježena u 8 bolesnika (7.2 %), gradusa 2 u 20 (17.8 %), gradusa 3 u 2 (1.8 %) te gradusa 4 u 1 bolesnika (0.9 %).

8. Trombocitopenija

Trombocitopenija gradusa 1 je zabilježena u 69 bolesnika (61.6 %), gradusa 2 u 7-ero bolesnika (6.3 %), a gradusa 3 u 2 bolesnika (1.8 %).

9. Anemija

Anemija gradusa 1 je zabilježena u 36 bolesnika (78.3%), a gradusa 2 u 5 bolesnika (10.9 %). Anemija gradusa 1 u muških bolesnika je zabilježena u 61 bolesnika (92.4 %), a gradusa 2 u 5 bolesnika (7.6 %).

Tablica 12. Raspodjelu bolesnika s obzirom na najčešće akutne toksične učinke liječenja

Gradus	0		1		2		3		4	
Akutna toksičnost	Broj*	%**	Broj*	%**	Broj*	%**	Broj*	%**	Broj*	%**
Dijareja	98	87.5	12	10.7	2	1.8	0	0	0	0
Disfagija	67	60.7	39	33.9	6	5.4	0	0	0	0
Nauzeja	39	34.8	59	52.7	14	12.5	0	0	0	0
Palmoplantarni eritem	88	78.6	9	8.0	4	3.6	11	9.8	0	0
Neutropenija	81	72.3	8	7.2	20	17.8	2	1.8	1	0.9
Trombocitopenija	34	30.3	69	61.6	7	6.3	2	1.8	0	0
Anemija	5	4.5	97	86.6	10	8.9	0	0	0	0

* broj bolesnika

** udio bolesnika

Zbog komplikacija tijekom adjuvantnog liječenja je 30 bolesnika (26.8 %) moralo biti hospitalizirano, dok je kod ostalih bolesnika (73.2 %) cjelokupno adjuvantno liječenje bilo ambulantno.

5.3 Izračun dozno volumnih parametara za bubrege kao rizični organ

Za svakog pojedinog bolesnika je pregledan plan zračenja i dozno–volumni histogrami te su izračunati sljedeći parametri:

D_{mean} ili srednja doza na desni bubrege, lijevi bubrege i oba bubrega zajedno-doza u Gy.

$V_{12 \text{ Gy}}$ postotak desnog, lijevog i oba bubrega zajedno koji je primio TD od 12 Gy

$V_{20 \text{ Gy}}$ postotak desnog, lijevog i oba bubrega zajedno koji je primio TD od 20 Gy

D_{mean} desnog bubrega prosječno je iznosila 12.15 Gy (+/- 4), a kretala se u rasponu od 4.2 do 30.9 Gy.

V_{12 Gy} desnog bubrega prosječno je iznosila 38.85 % (+/- 18), a kretala se u rasponu od 2.6 % do 96 %, dok je **V_{20Gy} desnog bubrega** prosječno iznosila 20.3 % (+/- 13), a kretala se u rasponu od 0% do 70 %.

D_{mean} lijevog bubrega prosječno je iznosila 21.34 Gy (+/- 4), a kretala se u rasponu od 6.5 do 31.2 Gy.

V_{12 Gy} lijevog bubrega prosječno je iznosila 66.44 % (+/-22), a kretala se u rasponu od 9.0 do 100.0 %, dok je **V_{20 Gy} lijevog bubrega** prosječno iznosila 53.31 % (+/- 20), a kretala se u rasponu od 2.0 % do 100.0 %.

D_{mean} za oba bubrega (bilateralni bubreg) prosječno je iznosila 16.82 Gy (+/-3) i kretala se u rasponu od 9.5 do 23.4 Gy.

V_{12 Gy} na oba bubrega prosječno je iznosila 54.87 % (+/- 13) , a kretala se u rasponu od 17.1 % do 89 %, a **V_{20 Gy}** je prosječno iznosila 37.26 % (+/-11), a kretala se u rasponu od 5.5 % do 62 %.

Tablica 13. Dozno volumski parametri

	D_{mean} (Gy)	V_{12 Gy} (%)	V_{20 Gy} (%)
Desni bubreg	12.15	38.85	20.3
Ljevi bubreg	21.34	66.44	53.31
Bilateralni bubreg	16.82	54.87	37.26

Utvrđili smo kako nema statistički značajne povezanosti između D_{mean} lijevog i D_{mean} desnog bubrega. Isto tako nije bilo statistički značajne povezanosti između V_{12 Gy} i V_{20 Gy} lijevog i desnog bubrega.

5.4 Usporedba različitih parametra tijekom redovitih kontrolnih pregleda

Nakon završenog adjuvantnog liječenja bolesnici su bili praćeni 5 godina izmjenično od strane radioterapeuta onkologa i kirurga.

U prve dvije godine su odlazili na kontrole kod radioterapeuta onkologa svakih 6 mjeseci, a zadnje tri godine jednom godišnje.

Ukupno je bilo 7 redovitih kontrola. Bolesnici kod kojih je bila utvrđena progresija osnovne bolesti, isključeni su iz daljnjih redovitih kontrola.

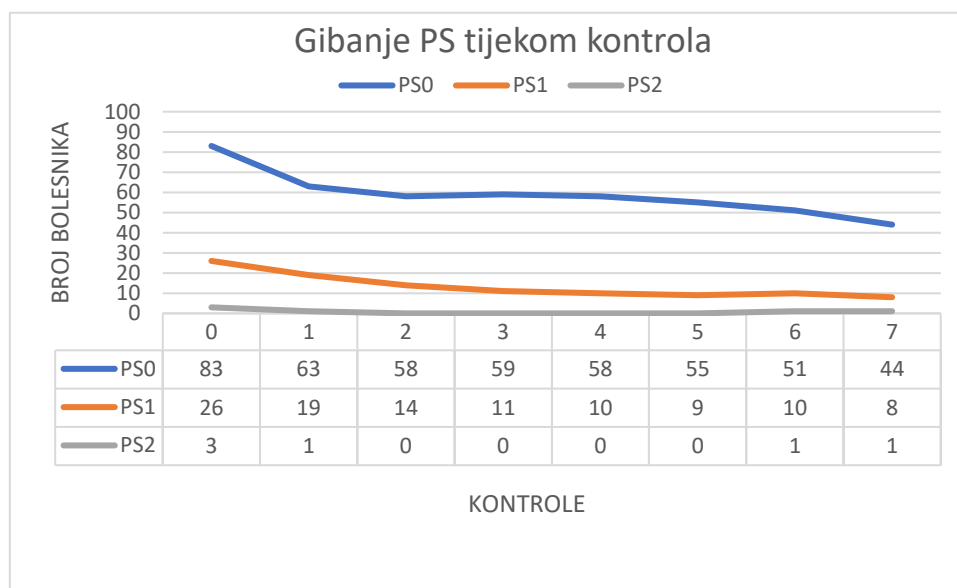
Na redovitim kontrolnim pregledima mjerili smo i međusobno uspoređivali sljedeće parametre:

5.4.1 Procjena općeg tjelesnog stanja bolesnika po ECOG ljestvici.

Ocjena općeg tjelesnog stanje ili PS (Performance Status) po ECOG ljestvici je na prvom pregledu pred početkom liječenja izgledala ovako: za 83 bolesnika (74.11 %) je bilo procijenjeno da je PS 0, za 26-ero (23.21 %) da je PS 1 i za 3 bolesnika (2.68 %) da je PS 2. Na kontrolnim pregledima tijekom pet godina praćenja nije primijećena statistički značajna razlika između 0. i ostalih 7 kontrola.

Tablica 14. Broj i udio bolesnika s PS 0, 1 i 2 tijekom kontrolnih pregleda

	PS0	PS1	PS2
Kontrola 0	83	26	3
%	74.1	23.2	2.7
Kontrola 1	63	19	1
%	75.9	22.9	1.2
Kontrola 2	58	14	0
%	80.6	19.4	0
Kontrola 3	59	11	0
%	84.3	15.7	0
Kontrola 4	58	10	0
%	85.3	14.7	0
Kontrola 5	55	9	0
%	85.9	14.1	0
Kontrola 6	51	10	1
%	82.3	16.1	1.6
Kontrola 7	44	8	1
%	83.0	15.1	1.9



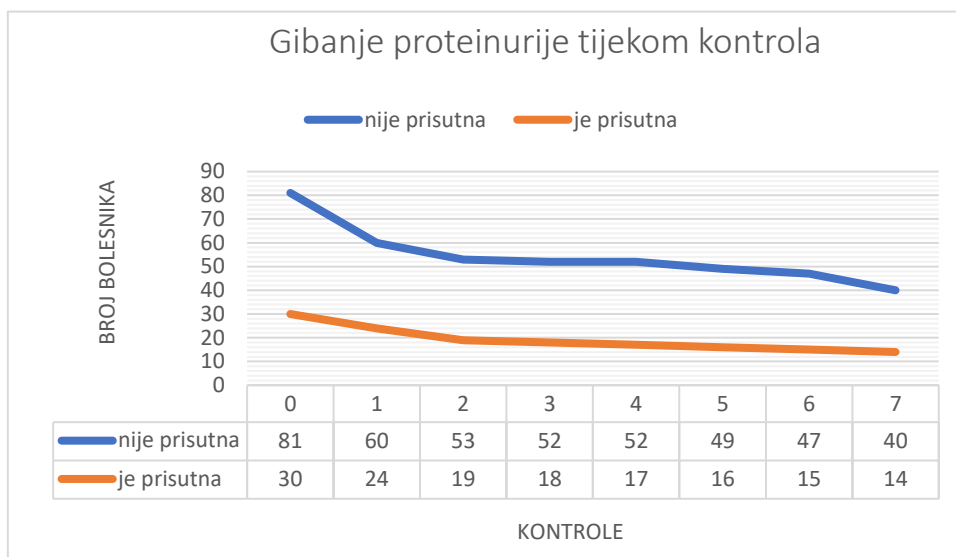
Slika 8. Grafički prikaza gibanja PS tijekom kontrolnih pregleda

5.4.2 Proteinurija

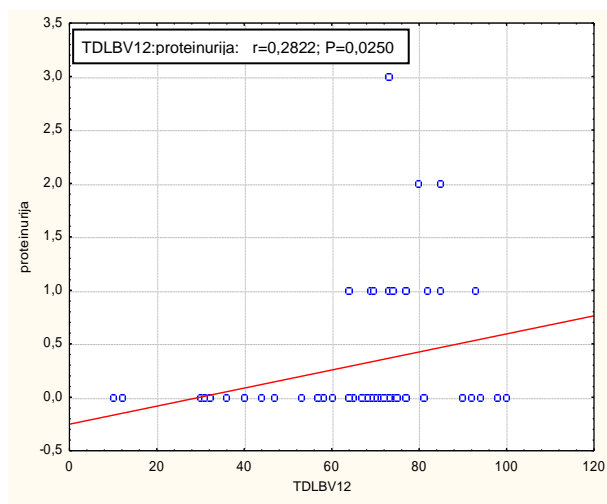
Nije utvrđena statistički značajna razlika između pojedinih kontrola.

Tablica 15. Raspodjela bolesnika s proteinurijom

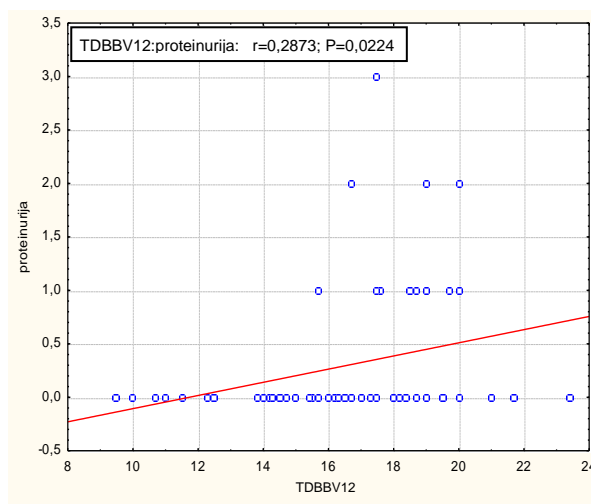
	Proteinurija 0	Proteinurija 1	Proteinurija 2	Proteinurija 3	Proteinurija ukupno
Kontrola_0	81	22	6	2	111
%	72.97%	19.82%	5.41%	1.80%	
Kontrola_1	60	17	5	2	84
%	71.43%	20.24%	5.95%	2.38%	
Kontrola_2	53	14	3	2	72
%	73.61%	19.44%	4.17%	2.78%	
Kontrola_3	52	13	3	2	70
%	74.29%	18.58%	4.29%	2.84%	
Kontrola_4	52	12	3	2	69
%	75.36%	17.39%	4.35%	2.90%	
Kontrola_5	49	11	3	2	65
%	75.38%	16.92%	4.62%	3.08%	
Kontrola_6	47	10	3	2	62
%	75.81%	16.13%	4.84%	3.22%	
Kontrola_7	40	10	2	2	54
%	74.07%	18.53%	3.70%	3.70%	
Sveukupno	434	109	28	16	587



Slika 9. Grafički prikaz gibanja proteinurije tijekom kontrolnih pregleda



a.

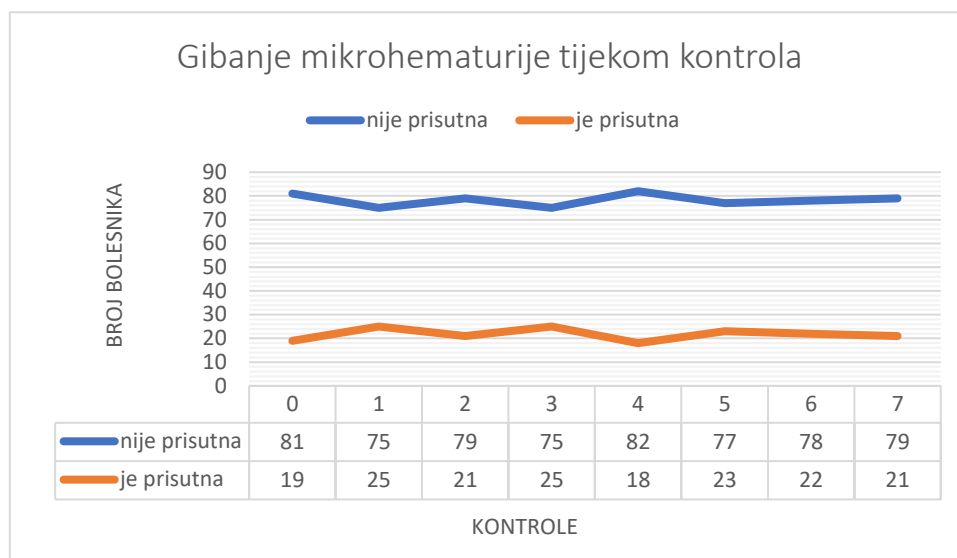


b.

Slika 10. a. i b. Pri proteinuriji je dokazana statistički značajna povezanost između V_{12G} , lijevog bubrega i D_{mean} bilateralnog bubrega što se vidi iz sljedećih grafova. (a, b)

5.4.3 Mikrohematurija

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima od nulte do zadnje kontrole što je prikazano na sljedećem grafu.



Slika 11. Grafički prikaz gibanja mikrohematurije tijekom kontrolnih pregleda

5.4.4 Vrijednost hemoglobina

Pri vrijednosti hemoglobina (Hb) smo primijetili statistički značajnu razliku između nulte i ostalih kontrola. Naime, vrijednost Hb je statistički značajno niža kod nulte kontrole u odnosu na ostale. Kasnije među kontrolama nije bilo statistički značajne razlike.

Tablica 16. Prosječna vrijednost hemoglobina tijekom kontrolnih pregleda

Redni broj kontrolnog pregleda	Prosječna vrijednost Hb	Standardna devijacija(+/-)
0	124.4	9.9
1	128.7	10.3
2	130	12.1
3	129.9	11.4
4	127.9	12.2
5	128.8	12.2
6	128.7	13.1
7	128.3	13.0

5.4.5 Vitamin B12

Nije primijećena statistički značajna razlika u vrijednostima vitamina B12 između pojedinih kontrola.

Tablica 17. Prosječne vrijednosti na pojedinim kontrolama prikazuje tablica

Redni broj Kontrolnog pregleda	Prosječna vrijednost Vitamina B12	Standardna varijacija (+/-)
0	498.1	852.9
1	879.4	3093.7
2	590.8	1016.9
3	645.9	937.6
4	669.2	1376.9
5	651.6	1118.7
6	546.3	729.1
7	697.0	1123.2

5.4.6 Folna kiselina

Nije bilo statistički značajne razlike između pojedinih kontrola.

Tablica 18. Prosječne vrijednosti na pojedinim kontrolama prikazuje tablica

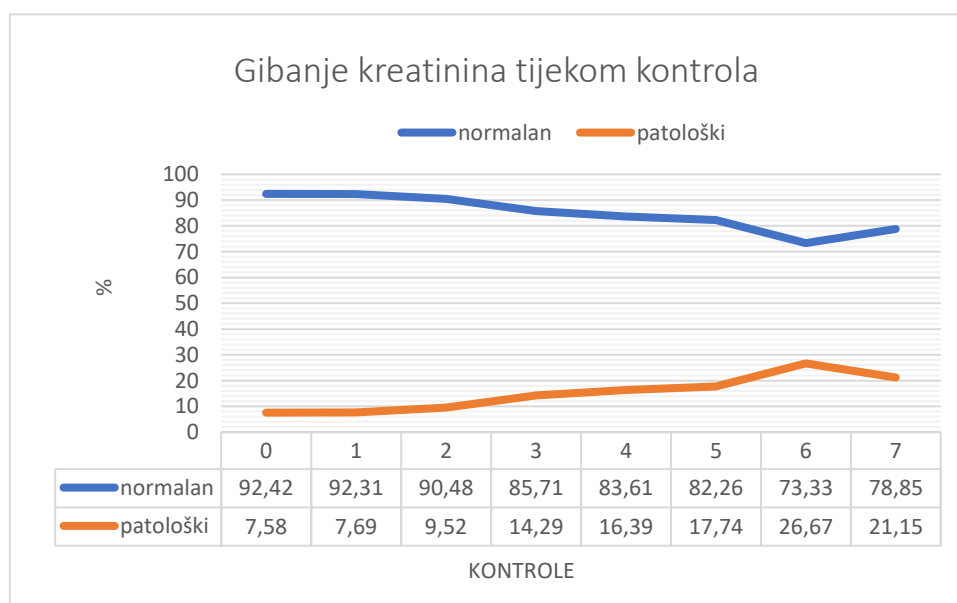
Redni broj Kontrolnog pregleda	Prosječna vrijednost	Standardna varijacija (+/-)
0	18.0	8.8
1	27.4	47.5
2	26.9	30.3
3	31.0	61.8
4	35.9	67.8
5	23.6	8.6
6	24.0	10.4
7	23.9	8.5

5.4.7 Kreatinin

Utvrđena je statistički značajna razlika između 0. i 1. te ostalih kontrola u vrijednosti kreatinina. Hi-kvadrat test pokazuje da kod preživjelih bolesnika postoji statistički značajna razlika između bolesnika koji imaju normalan kreatinin (Ž do 84, M do 104) i bolesnika koji imaju patološke vrijednosti kreatinina kod kontrola ($p < 0.05$). Broj bolesnika koji imaju normalan kreatinin pada, a broj bolesnika koji imaju patološki kreatinin raste od prve do zadnje kontrole.

Tablica 19. Tijekom kontrolnih pregleda opada udio bolesnika s normalnm vrijednostima kreatinina, a udio bolesnika s patološkim vrijednostima raste

Kontrola %	Kreatinin Normalne vrijednosti	Kreatinin Patološke vrijednosti	Ukupan broj bolesnika na svih 7 kontrola
0	61	5	66
%	92.42	7.58	
1	60	5	65
%	92.31	7.69	
2	57	6	63
%	90.48	9.52	
3	54	9	63
%	85.71	14.29	
4	51	10	61
%	83.61	16.39	
5	51	11	62
%	82.26	17.74	
6	44	16	60
%	73.33	26.67	
7	41	11	52
%	78.85	21.15	0



Slika 12. Grafički prikaz gibanja vrijednosti kreatinina tijekom kontrolnih pregleda, postupno opada broj/udio bolesnika s normalnim vrijednostima kreatinina, a raste broj/udio s patološkim vrijednostima

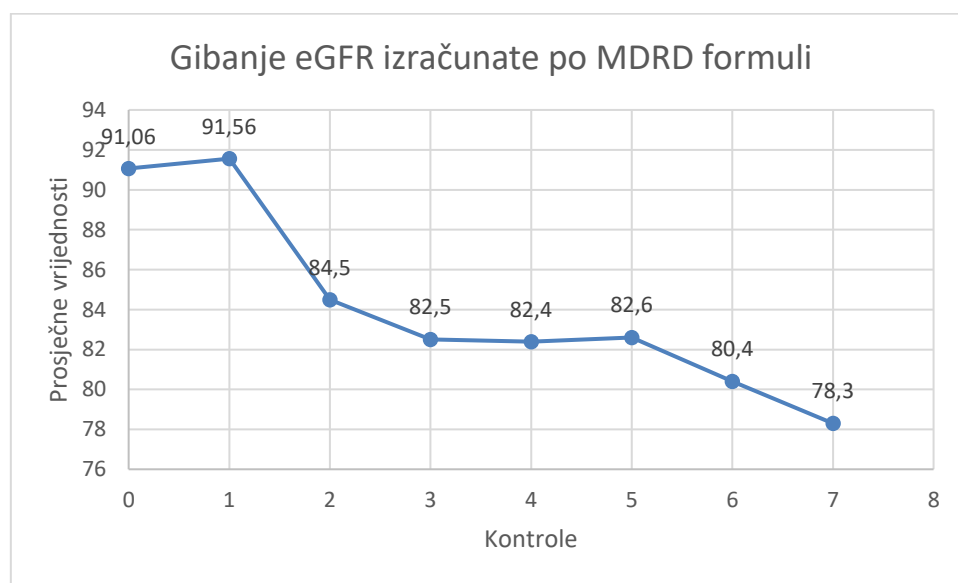
5.4.8 Procijenjene vrijednosti GF izračunate po tri formule

Na prvom pregledu pred početkom adjuvantnog liječenja (0. kontrola) i na svakoj sljedećoj kontroli smo izračunavali vrijednosti eGFR na temelju tri formule (MDRD, CG i CKD-EPI).

a) eGFR po MDRD formuli

Tablica 20. Prosječne vrijednosti eGFR od 0. do 7. kontrole izračunate po MDRD formuli

Kontrola	Broj bolesnika	Prosječna vrijednost MDRD	Stand. devijacija (+/-)
0	112	91.22	19.8
1	83	91.57	19.8
2	72	84.52	15.8
3	69	82.49	18.0
4	66	82.39	18.9
5	64	82.63	19.8
6	61	80.41	21.9
7	52	78.3	21.0



Slika 15. Gibanje vrijednosti eGFR po MDRD formuli

Vidljivo je da se eGFR izračunata po MDRD formuli postupno smanjivala od 1. do 7. kontrole. Na 0. i 1. kontroli je bila približno jednaka.

Posebno su statistički obrađeni bolesnici koji su napravili svih 7 kontrola i utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u padu vrijednosti eGFR izračunate po MDRD formuli.

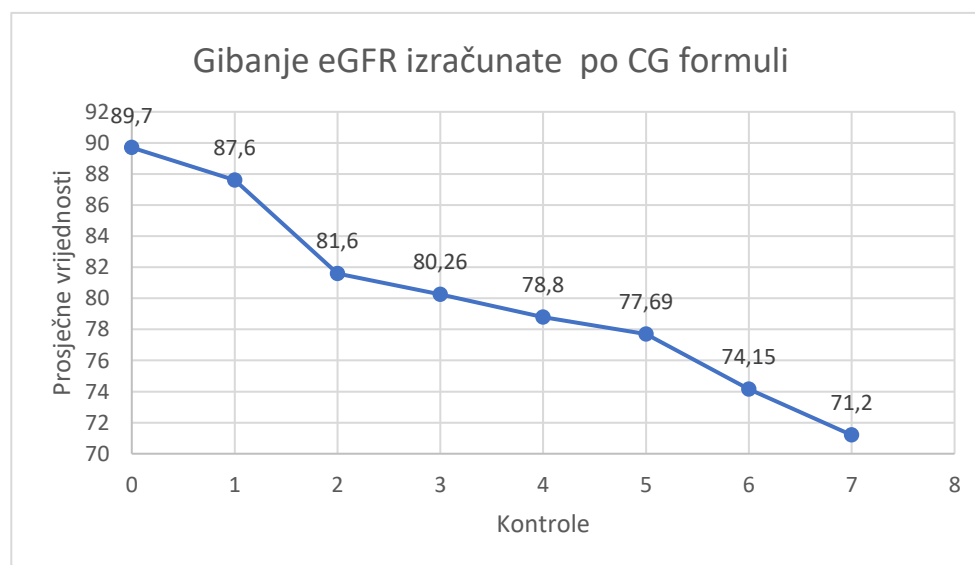
Statistički najznačajnija razlika je prisutna između vrijednosti na 0. i 7. kontroli te na 1. i 7. kontroli gdje je $p < 0.001$.

b) Isto je primijećeno i s eGFR izračunatoj po CG formuli. Vrijednost eGFR po CG formuli se postupno smanjivala od 0. do 7. kontrole kao što prikazuju rezultati u tablici 21.

Tablica 21: Prosječne vrijednosti eGFR od 0. do 7. kontrole izračunate po CG formuli

Kontrola	Broj bolesnika	Prosječna vrijednost eGFR po CG	Standardna Devijacija (+/-)
0	112	89.62	24.8
1	83	87.63	24.5
2	72	81.63	22.7
3	69	80.26	24.6
4	66	78.8	22.9
5	64	77.7	23.0
6	61	74.1	22.3
7	52	71.2	22.5

Vidljiva je statistički značajna razlika u padu eGFR od 0. do 7. kontrole za bolesnike koji su napravili svih 7 kontrola. Statistički najznačajnija razlika s $p < 0.001$ je zabilježena između 0. i 6., zatim 0. i 7. kontrole, te između 1. i 7. kontrole.

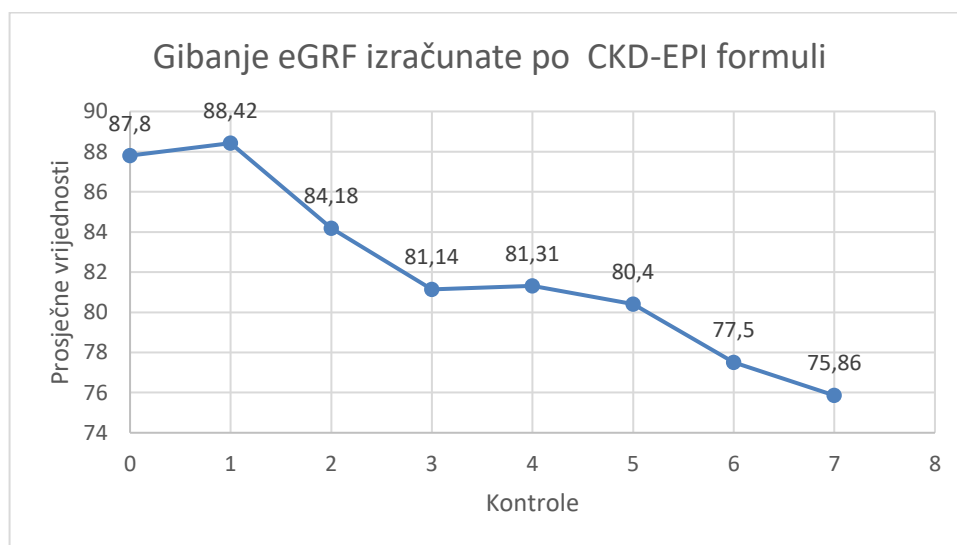


Slika 16. Gibanje vrijednosti eGFR po CG formuli

c) eGFR izračunata po trećoj formuli CKD-EPI također pokazuje tendenciju pada od 0 prema 7-oj kontroli s time da su razlike između 0. i 1. te 3. i 4. kontrole minimalne.

Tablica 22. Prosječne vrijednosti eGFR od 0. do 7.kontrole izračunate po CKD-EPI formuli

Kontrola	Broj bolesnika	Prosječna vrijednost eGFR po CKD	Standardna devijacija (+/-)
0	112	88.0	15.1
1	83	88.4	15.1
2	72	84.2	15.4
3	69	81.1	16.0
4	66	81.3	16.8
5	64	80.4	17.2
6	59	77.5	18.0
7	51	75.9	18.1



Slika 17. Gibanje eGFR izračunate po CKD-EPI formuli

Analizom bolesnika koji su obavili svih 7 kontrola ponovo se potvrdila statistički značajna razlika između 0., 1. i 2. kontrole u odnosu na kasnije kontrole s $p < 0.001$.

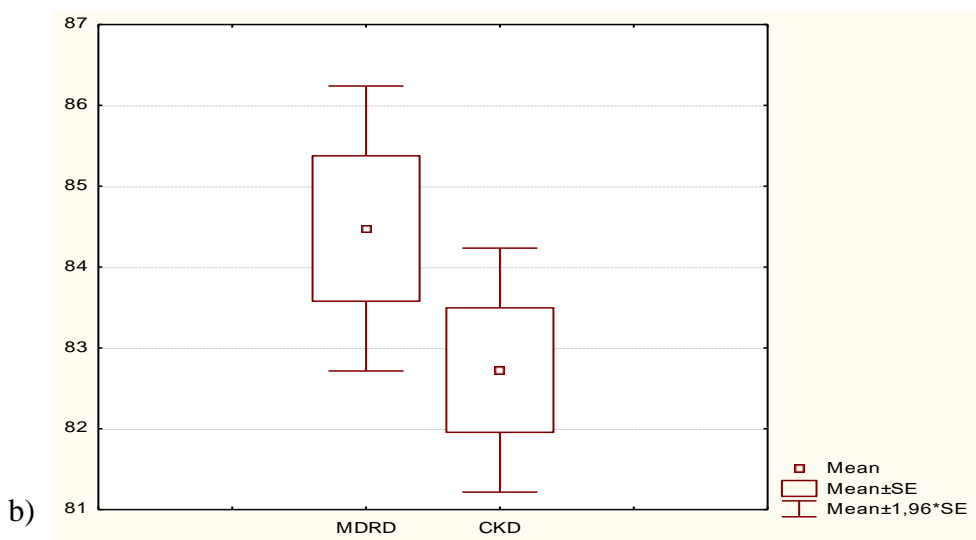
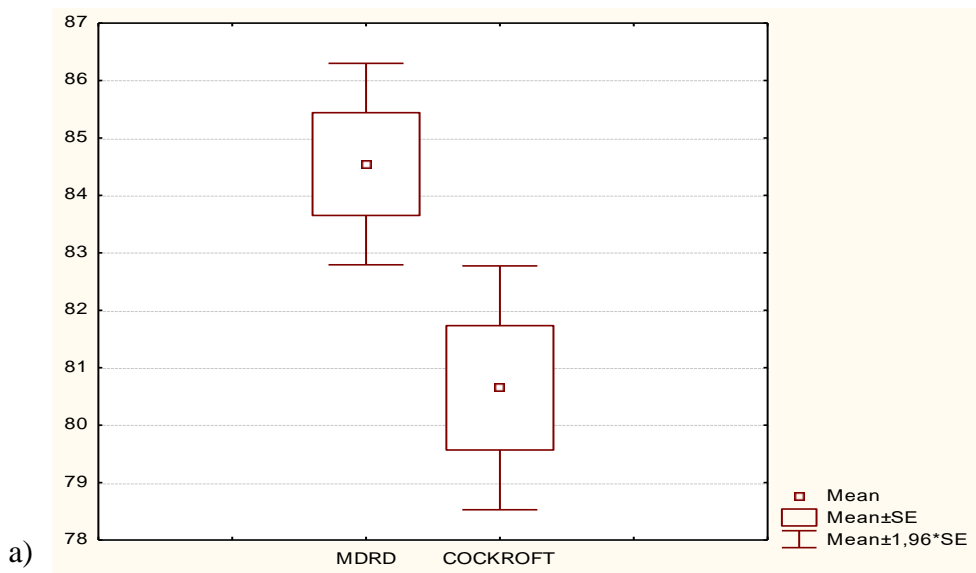
Statistička analiza je pokazala kako se eGFR statistički značajno smanjuje od 0. prema 7. kontroli bez obzira na formulu kojom je izračunata.

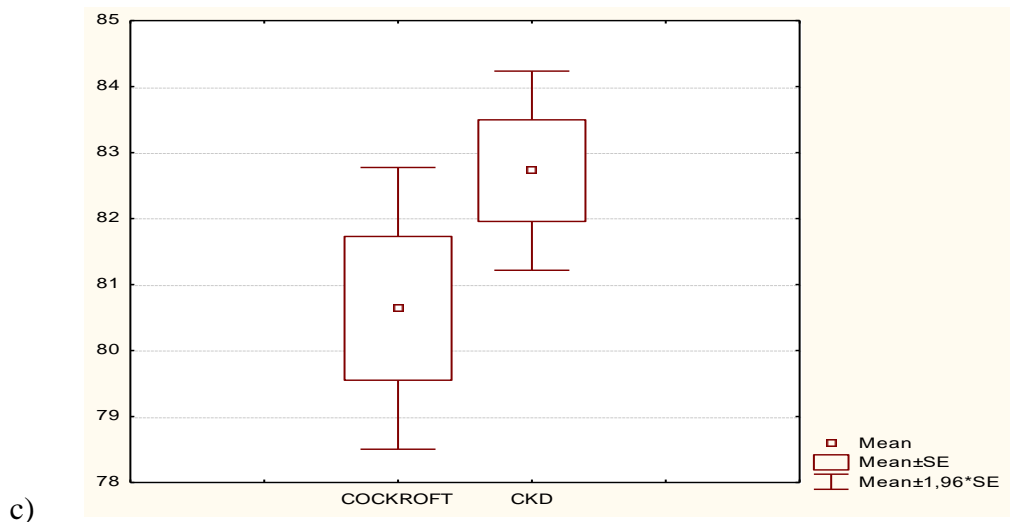
Ipak, između tri analizirane formule postoji statistički značajna razlika koja je utvrđena t-testom.

Najslabiji rezultati za eGFR su dobiveni kada je izračunata po CG formuli, bolji su dobiveni temeljem CKD-EPI formule, a najbolji su po MDRD formuli.

Tablica 23. Srednje vrijednosti eGFR izračunate po tri formule

Formula	Srednja vrijednost eGFR	Standardna Varijacija (+/-)
Cockroft-Gault	80.65	23.9
CKD-EPI	82.73	16.9
MDRD	84.55	19.8



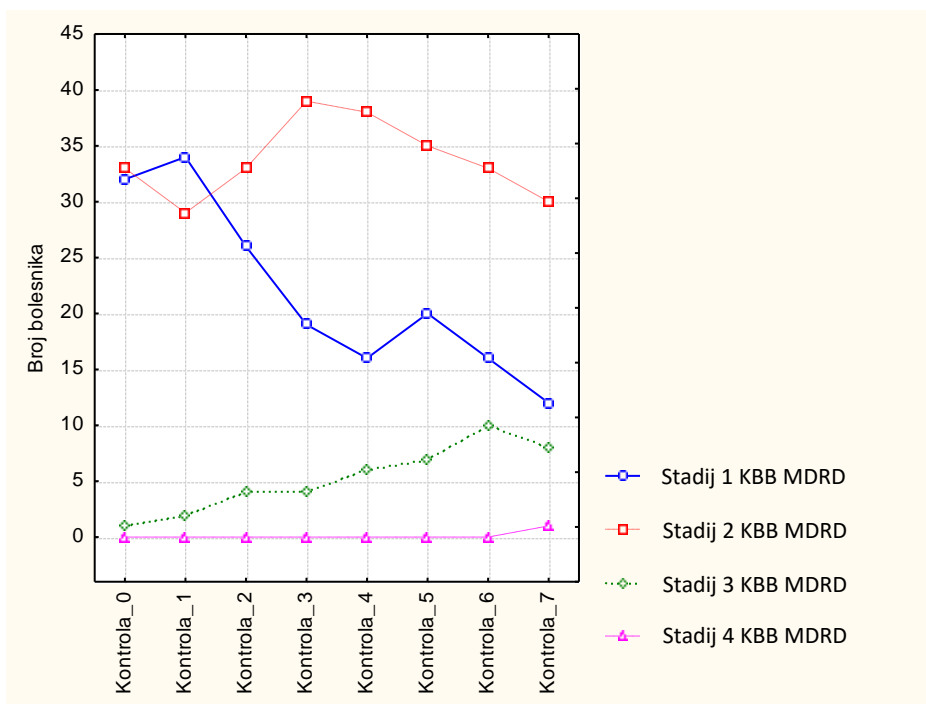


Slika 18. a), b), c). T-testom je utvrđena statistički značajna razlika između triju formula što je vidljivo iz prikazanih grafikona.

S obzirom na vrijednosti eGFR izračunate opisanim formulama, preživjele smo bolesnike rasporedili u 5 stadija uzevši u obzir klasifikaciju KBB prema National Kidney Foundation. U 5. stadiju nije bio niti jedan bolesnik, bez obzira na formulu.

Tablica 24. Raspodjela bolesnika u stadije KBB s obzirom na eGFR po MDRD formuli:

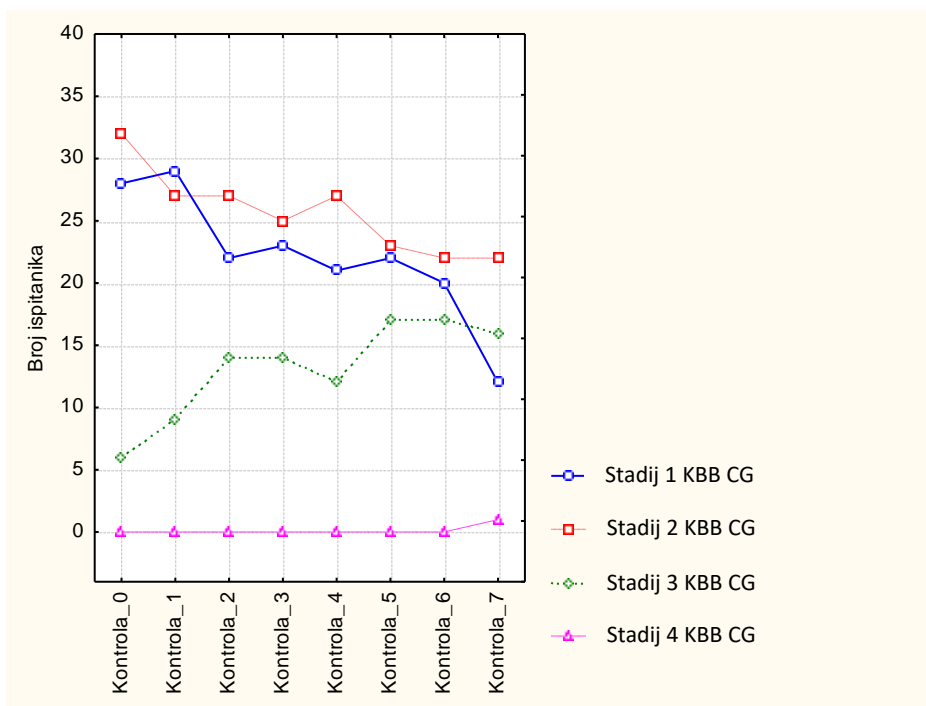
	Stadij 1	Stadij 2	Stadij 3	Stadij 4
Kontrola 0	32	33	1	0
%	48.5	50.0	1.5	0
Kontrola 1	34	29	2	0
%	52.4	44.6	3	0
Kontrola 2	26	33	4	0
%	41.3	52.3	6.4	0
Kontrola 3	19	39	4	0
%	30.6	63	6.4	0
Kontrola 4	16	38	6	0
%	26.7	63.3	10.0	0
Kontrola 5	20	35	7	0
%	32.3	56.4	11.3	0
Kontrola 6	16	33	10	0
%	27.1	55.9	17.0	0
Kontrola 7	12	30	8	1
%	23.5	58.8	15.7	2.0



Slika 19. Udio bolesnika u stadiju 1 opada, a u ostalim stadijima raste. Na 7. kontroli je zabilježen jedan bolesnik (2.0%) u stadiju 4 kronične bubrežne bolesti, a 8 bolesnika (15.7%) u 3. stadiju KBB.

Tablica 25. Raspodjela bolesnika u stadiju KBB s obzirom na eGFR po CG formuli

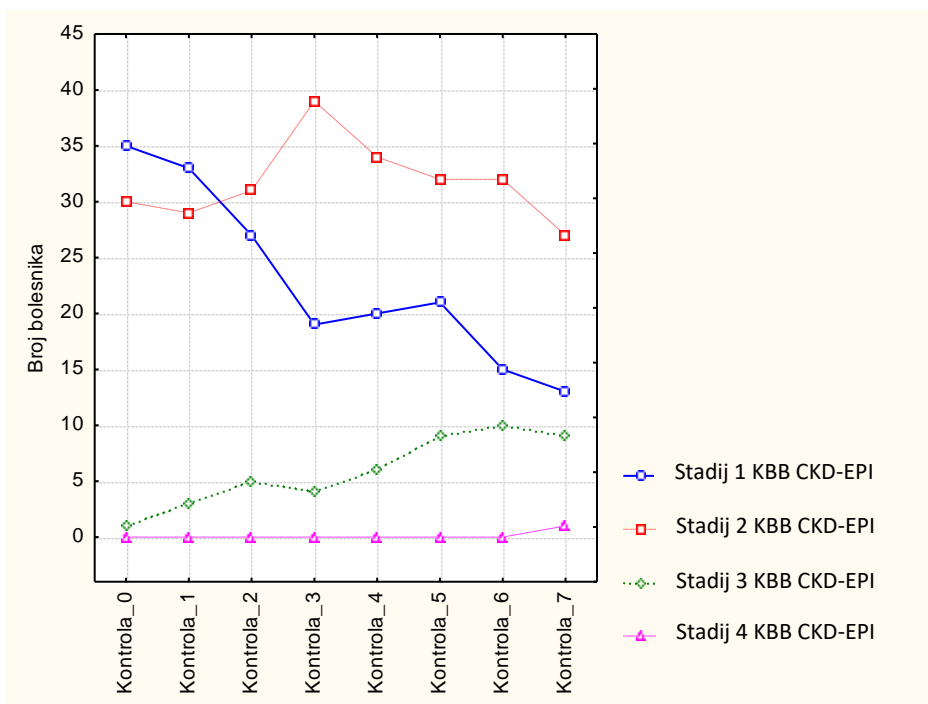
	Stadij 1	Stadij 2	Stadij 3	Stadij 4
Kontrola 0	28	32	6	0
%	42.4	48.5	9.1	0
Kontrola 1	29	27	9	0
%	44.6	41.5	13.9	0
Kontrola 2	22	27	14	0
%	34.9	42.9	22.2	0
Kontrola 3	23	25	14	0
%	37.1	40.3	22.6	0
Kontrola 4	21	27	12	0
%	35.0	45.0	20.0	0
Kontrola 5	22	23	17	0
%	35.5	37.1	27.4	0
Kontrola 6	20	22	17	0
%	33.9	37.3	28.8	0
Kontrola 7	12	22	16	1
%	23.5	43.1	31.4	2.0



Slika 20. Udio bolesnika u 1. stadiju opada. Na 7 kontroli je jedan bolesnik (2.0%) u 4. stadiju KBB, a 16 bolesnika (31.4%) u 3. stadiju KBB.

Tablica 26. Raspodjela bolesnika u stadije KBB s obzirom na eGFR prema CKD-EPI formuli:

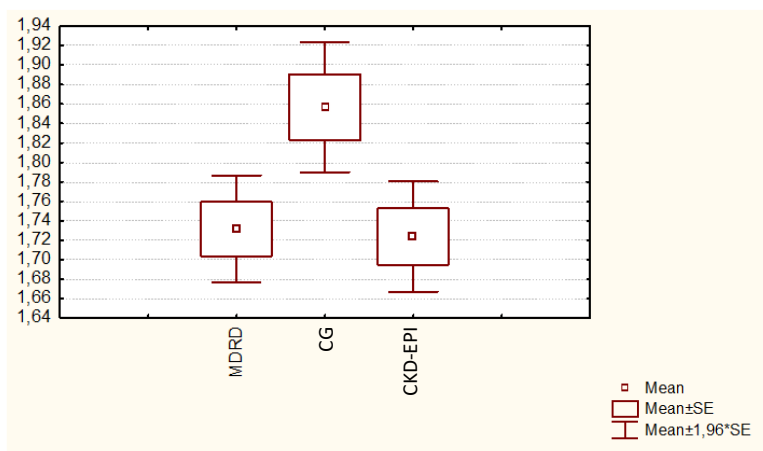
	Stadij 1	Stadij 2	Stadij 3	Stadij 4
Kontrola 0	35	30	1	0
%	53.0	45.5	1.5	0
Kontrola 1	33	29	3	0
%	50.8	44.6	4.6	0
Kontrola 2	27	31	5	0
%	42.9	49.2	7.9	0
Kontrola 3	19	39	4	0
%	30.7	62.9	6.4	0
Kontrola 4	20	34	6	0
%	33.3	56.7	10.0	0
Kontrola 5	21	32	9	0
%	33.9	51.6	14.5	0
Kontrola 6	15	32	10	0
%	26.3	56.1	17.6	0
Kontrola 7	13	27	9	1
%	26	54	18	2



Slika 21. Udio bolesnika u 1. stadiju opada, na zadnjoj kontroli je i po CKD-EPI formuli 1 bolesnik (2.0 %) u stadiju 4, dok ih je 9-ero (18 %) u 3. stadiju.

T-testom je dokazana statistički značajna razlika između CG i MDRD formule te između CG i CKD-EPI formule.

T-testom nije dokazana statistički značajna razlika između CKD-EPI i MDRD formula. eGFR izračunata po CG formuli je najslabije ocijenjena, dok druge dvije formule daju vrlo slične rezultate.



Slika 22. Prikaz statistički značajne razlike između CG formule i ostalih dviju (MDRD i CKD-EPI), između CKD Epi i MDRD statsitički značajna razlika ne postoji

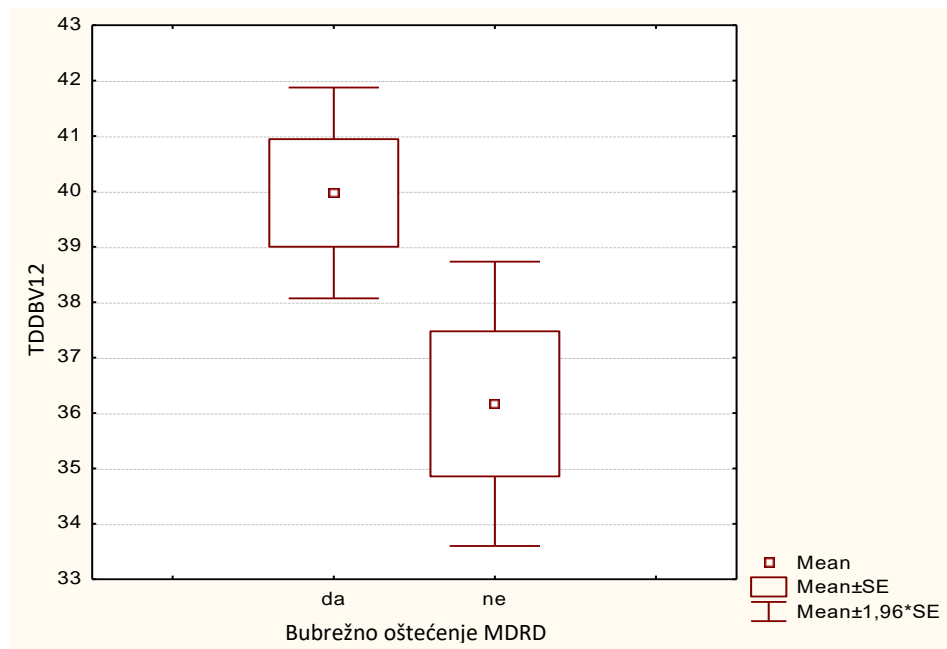
5.5 Korelacija između razvoja kronične bubrežne bolesti i dozno-volumnih parametara

U prvoj skupini smo uspoređivali 9 dozno-volumnih parametara s nastankom bubrežne insuficijencije koristeći MDRD formulu.

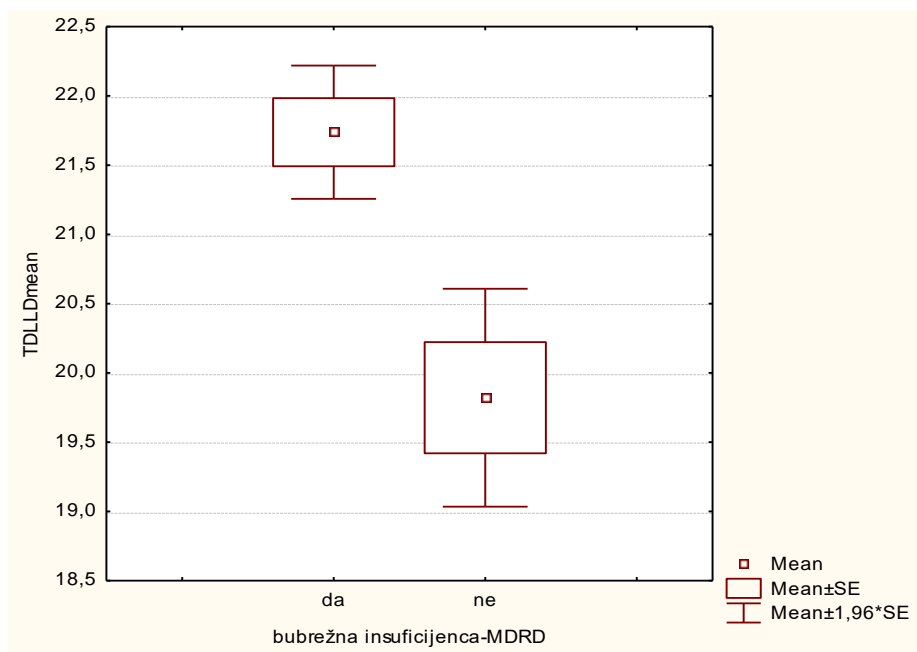
Bolesnike smo grupirali u dvije skupine:

- 1) bolesnici kod kojih je eGFR viša od 90 mL/min/ 1.73 m²
- 2) bolesnici s stadijem 2, 3 ili 4 KBB odnosno oni sa sniženom eGFR

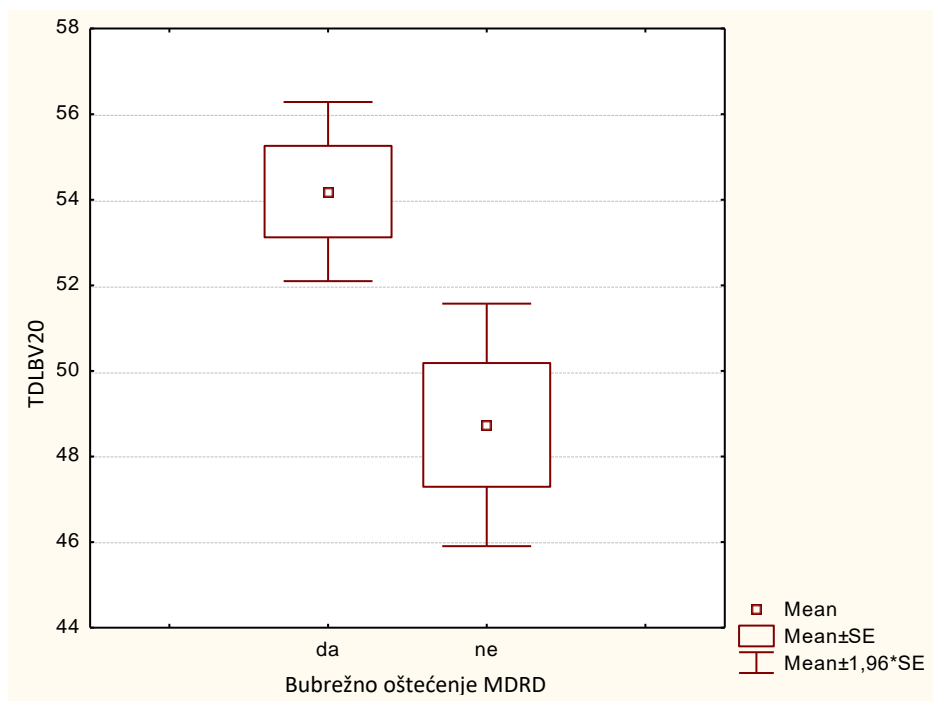
Dokazali smo da postoji statistički značajna razlika između ove dvije skupine bolesnika u odnosu na primljenu dozu zračenja na lijevi, desni ili oba bubrega što je prikazano na slici 23.



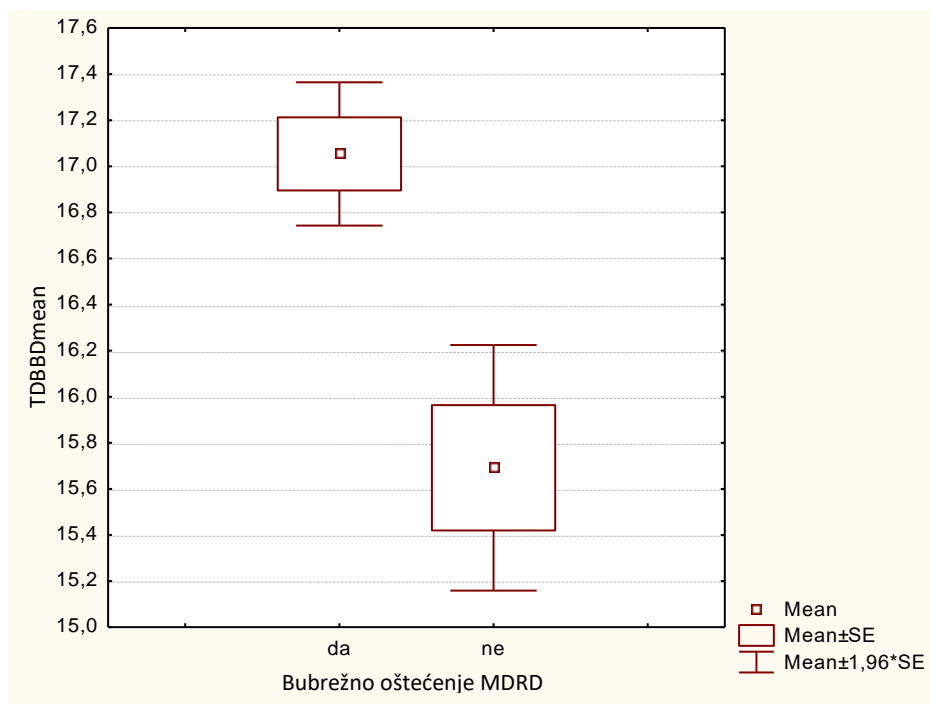
Slika 23.a) Povezanost između $V_{12 \text{ Gy}}$ desnog bubrega i nastanka oštećenja bubrežne funkcije kao što prikazuje graf



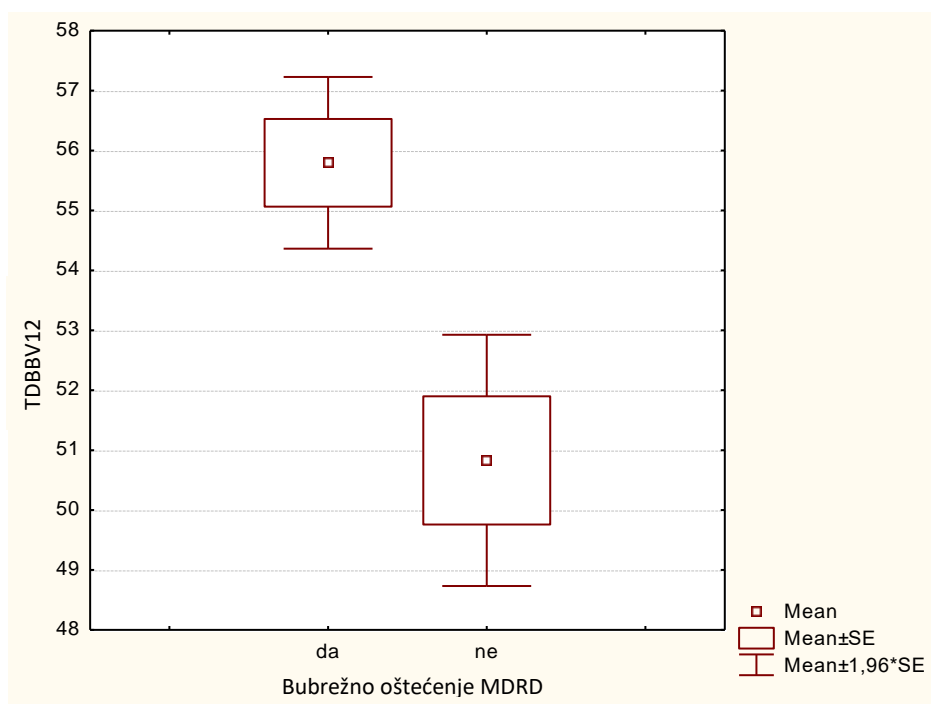
Slika 23.b) D_{mean} za lijevi bubreg i smanjena bubrežna funkcija izračunata prema MDRD formuli kako je prikazano na sljedećem grafu



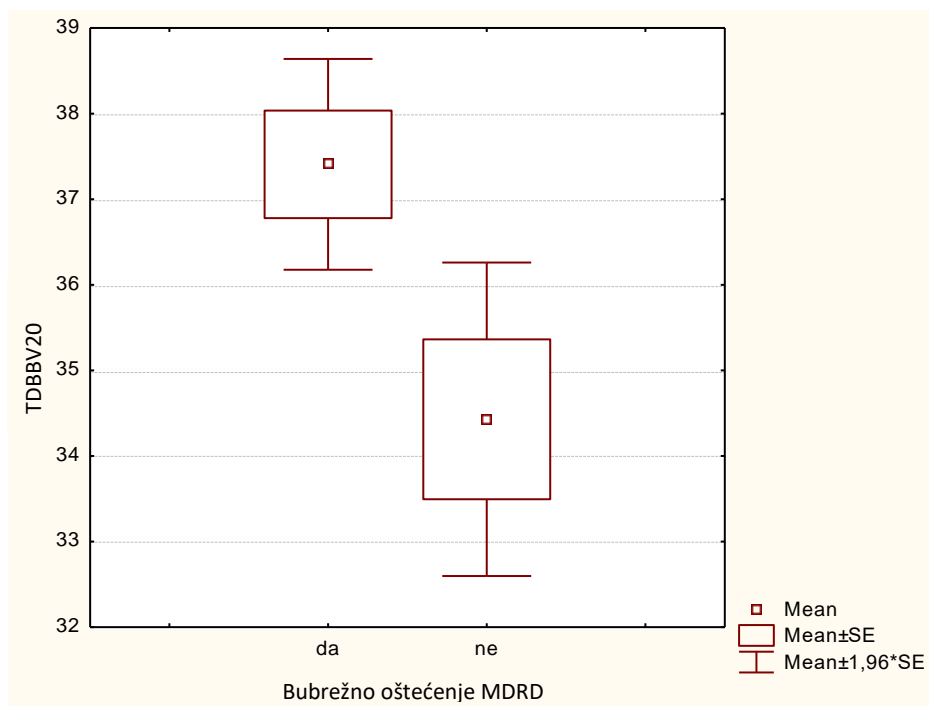
Slika 23.c) Povezanost između $V_{20\text{ Gy}}$ lijevog bubrega i oštećenja bubrežne funkcije s obzirom na eGFR izračunatu po MDRD formuli



Slika 23. d) Povezanost između D_{mean} bilateralnog bubrega i oštećenja bubrežne funkcije s obzirom na eGFR izračunato prema MDRD formuli



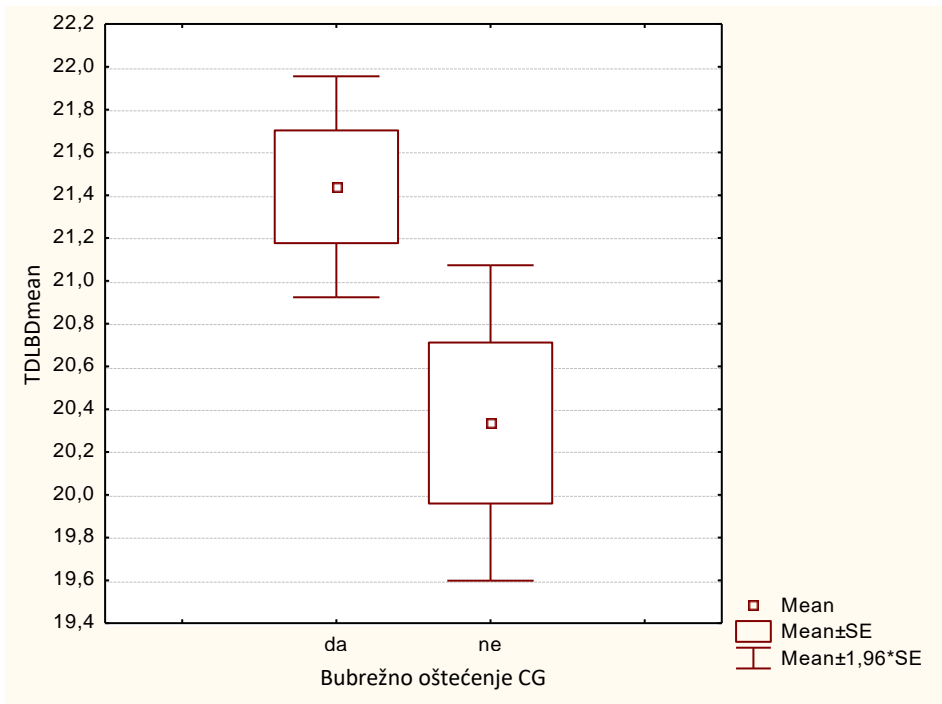
Slika 23. e) Povezanost između V_{12Gy} za oba bubrega i nastanka bubrežnog oštećenja s obzirom na eGFR izračunato prema MDRD formuli



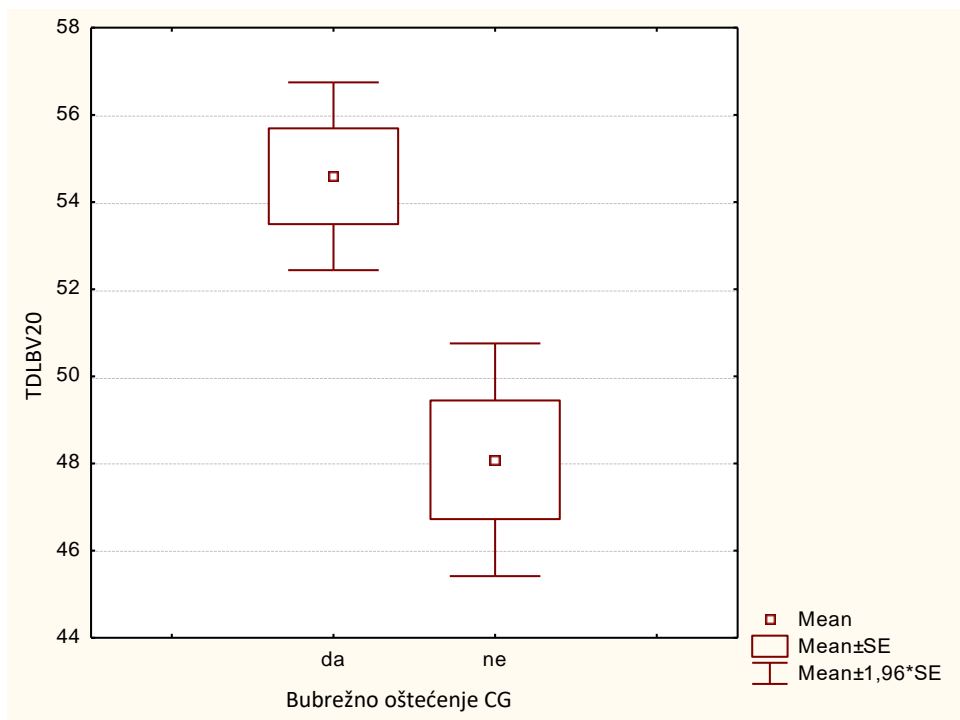
Slika 23. f) Povezanost između $V_{20\text{ Gy}}$ za oba bubrega i nastalog bubrežnog oštećenja s obzirom na eGFR prema MDRD formuli

T-test pokazuje da su bolesnici kod kojih je došlo do nastanka bubrežnog oštećenja dobili statistički značajno višu dozu prvenstveno uzimajući u obzir parametre $V_{12\text{ Gy}}$ desnog bubrega, D_{mean} i $V_{20\text{ Gy}}$ lijevog bubrega te sve tri vrijednosti za bilateralni bubreg, odnosno za oba bubrega zajedno.

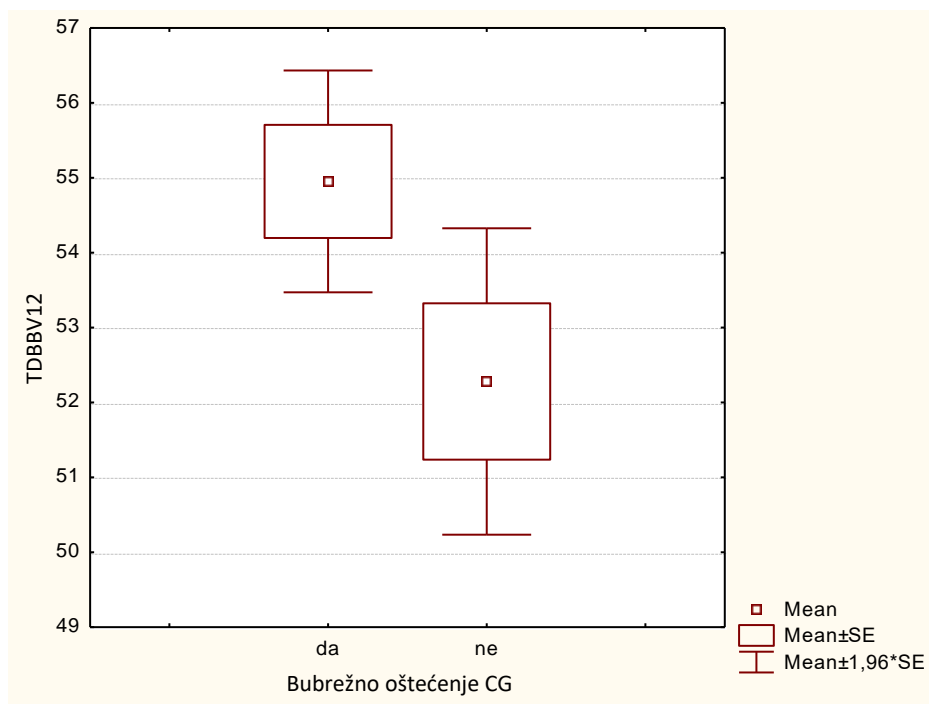
U drugoj skupini smo testirali povezanost između oštećenja bubrežne funkcije s obzirom na eGFR izračunatoj po CG formuli i 9 dozno-volumnih parametra na lijevi, desni i oba bubrega.



Slika 24. a) Povezanost bubrežnog oštećenja s obzirom na izračunatu eGFR po CG formuli i D_{mean} lijevog bubrega



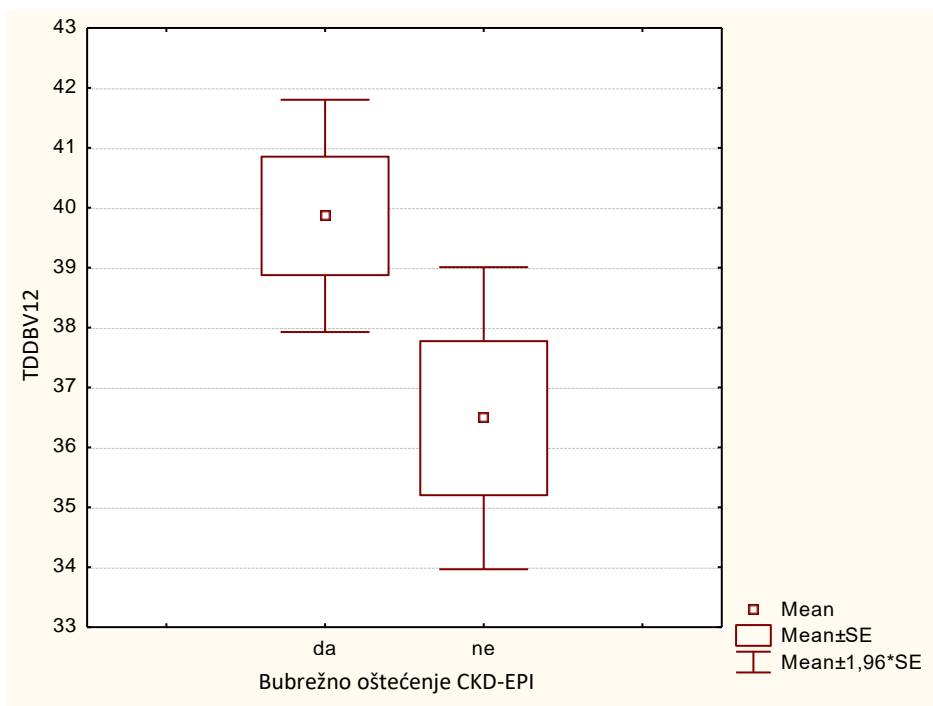
Slika 24. b) Povezanost bubrežnog oštećenja s obzirom na izračunatu eGFR po CG formuli i V_{20} lijevog bubrega



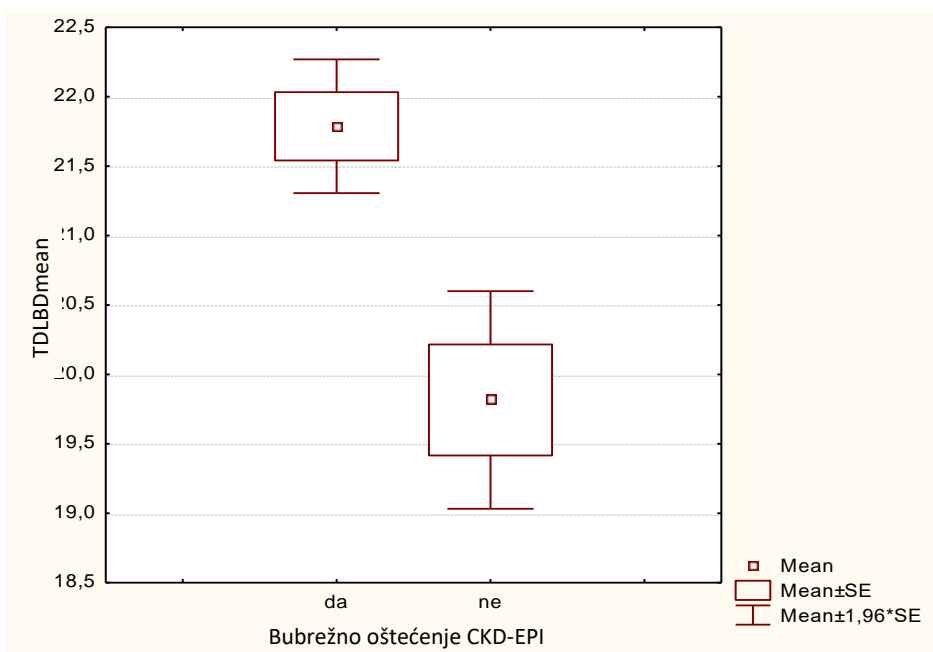
Slika 24. c) Povezanost bubrežnog oštećenja s obzirom na izračunatu eGFR i $V_{12\text{ Gy}}$ za oba bubrega

T–testom smo dokazali da su bolesnici s nastalim bubrežnim oštećenjem dobili statistički značajnu višu dozu zračenja i to posebice uzimajući u obzir parametre: D_{mean} lijevog bubrega, $V_{20\text{ Gy}}$ lijevog bubrega i $V_{12\text{ Gy}}$ za oba bubrega.

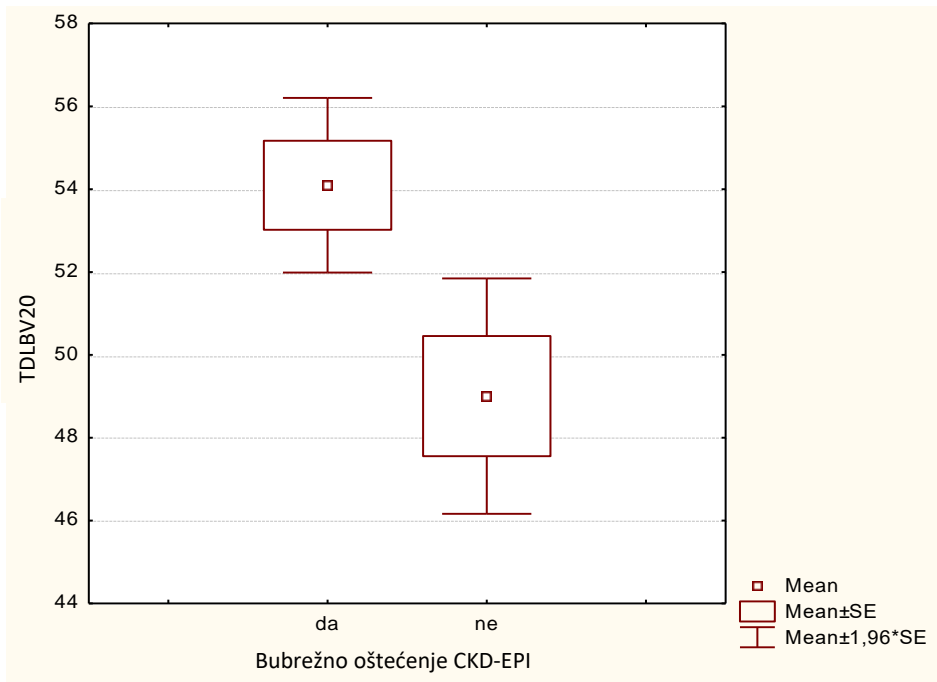
U trećem testiranju smo uspoređivali skupine s oštećenjem bubrežne funkcije s obzirom na vrijednosti eGFR izračunate prema CKD-EPI formuli.



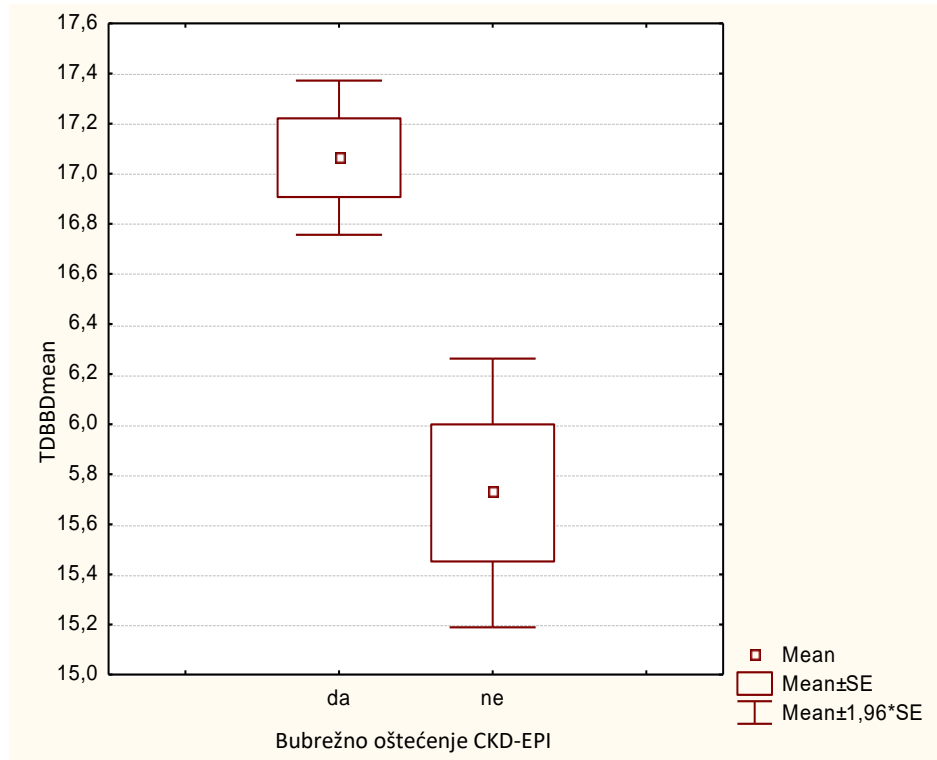
Slika 25. a) Povezanost bubrežnog oštećenja s obzirom na eGFR prema CKD-EPI formuli i V_{12} G_y desnog bubrega



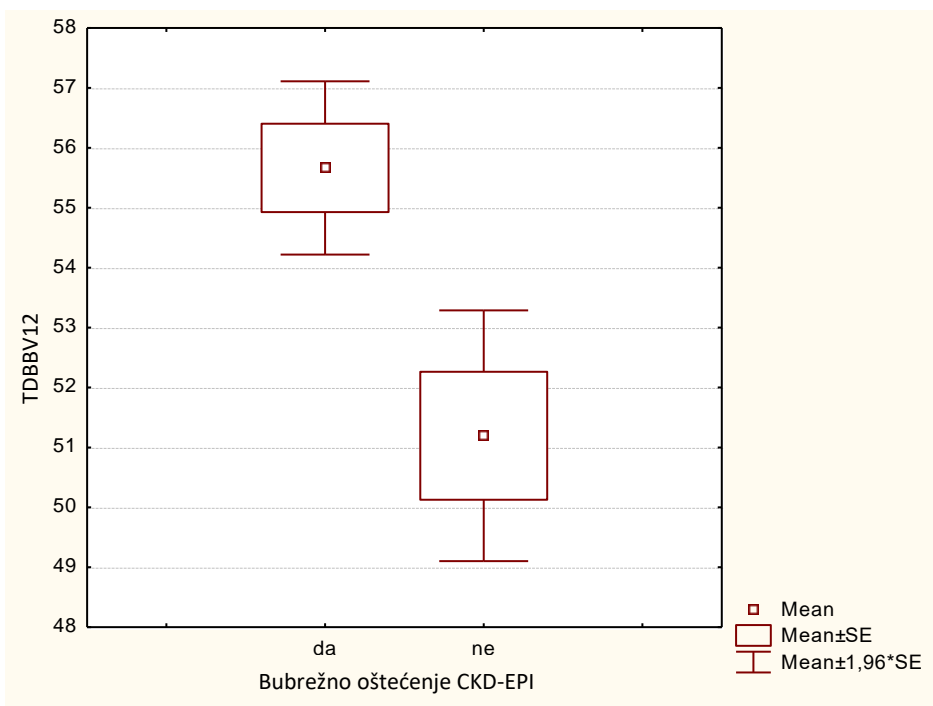
Slika 25. b) Utvrđena je statistički značajna povezanost između D_{mean} lijevog bubrega i oštećenja bubrežne funkcije izračunate po CKD EPI formuli



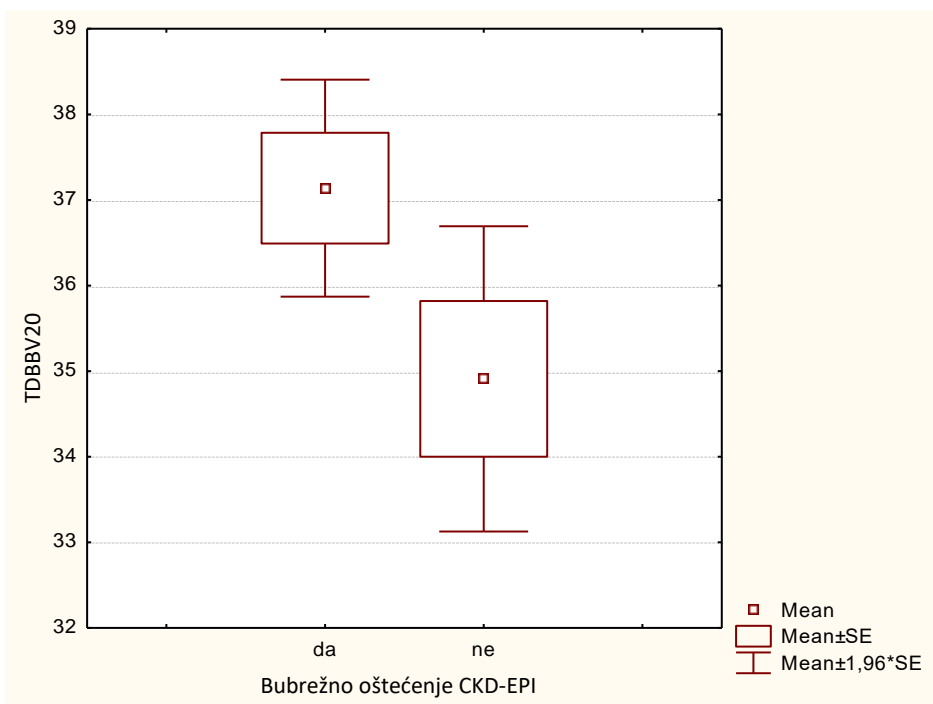
Slika 25. c) Utvrđena je statistički značajna razlika između nastanka bubrežnog oštećenja i V_{20} Gy lijevog bubrega



Slika 25. d) Utvrđena je statistički značajna razlika između nastanka bubrežnog oštećenja s obzirom na izračunatu eGFR prema CKD epi formuli i D_{mean} oba bubrega



Slika 25. e) Utvrđena je statistički značajna razlika u nastanku bubrežnog oštećenja s obzirom na primljenu dozu, a uzimajući u obzir parametar $V_{12\text{ Gy}}$ za oba bubrega



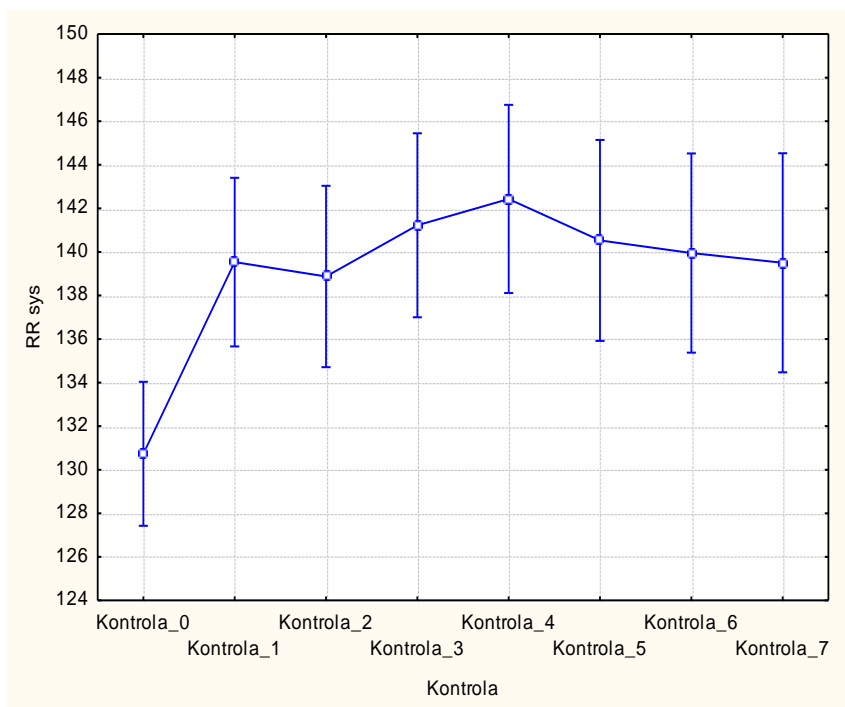
Slika 25. f) Utvrđena je statistički značajna razlika u nastanku bubrežnog oštećenja uzimajući u obzir $V_{20\text{ Gy}}$ za oba bubrega

5.6 Korelacija između razvoja KBB i hipertenzije

Utvrđena je statistički značaja razlika između 0. i ostalih kontrola, odnosno krvni tlak je bio niži na 0. u odnosu na ostalih 7 kontrola. Statistički je razlika bila značajnija za sistoličke nego za dijastoličke vrijednosti. Kasnije među kontrolama nije uočena statistički značajna razlika.

Tablica 27. Prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka tijekom kontrola

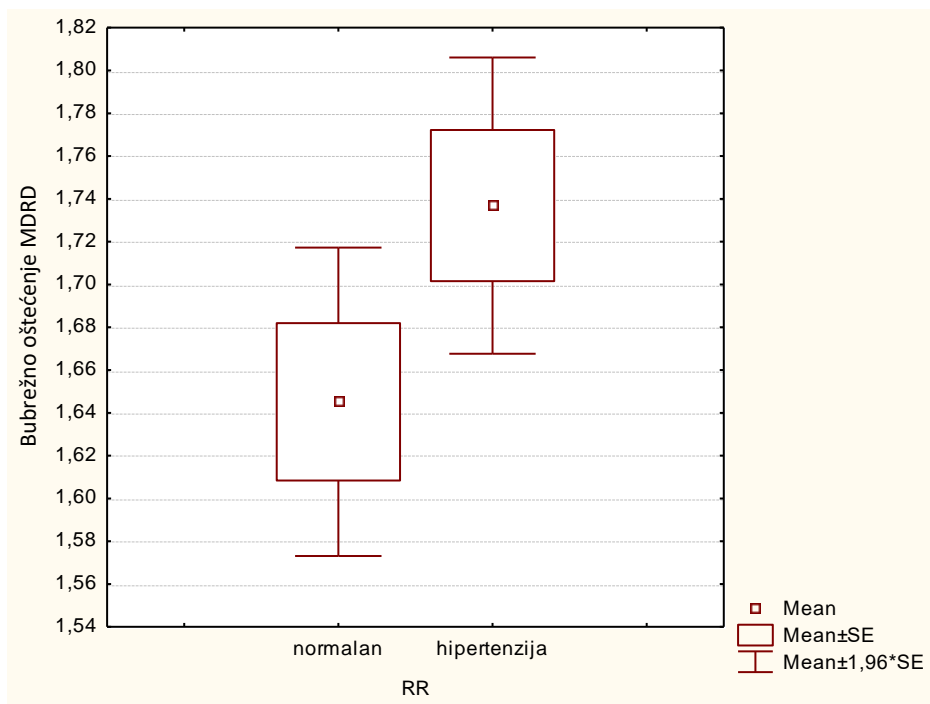
Kontrola	Prosječna vrijednost RR sistolički	Standardna devijacija	Prosječna vrijednost RR dijastolički	Standardna Devijacija (+/-)
0	130	17.7	80	12.7
1	139	19.8	83	10.6
2	138	16.1	85	9.3
3	141	22.0	85	10.6
4	142	17.1	85	9.4
5	140	14.9	85	8.3
6	139	16.1	84	9.8
7	140	14.8	84	8.7



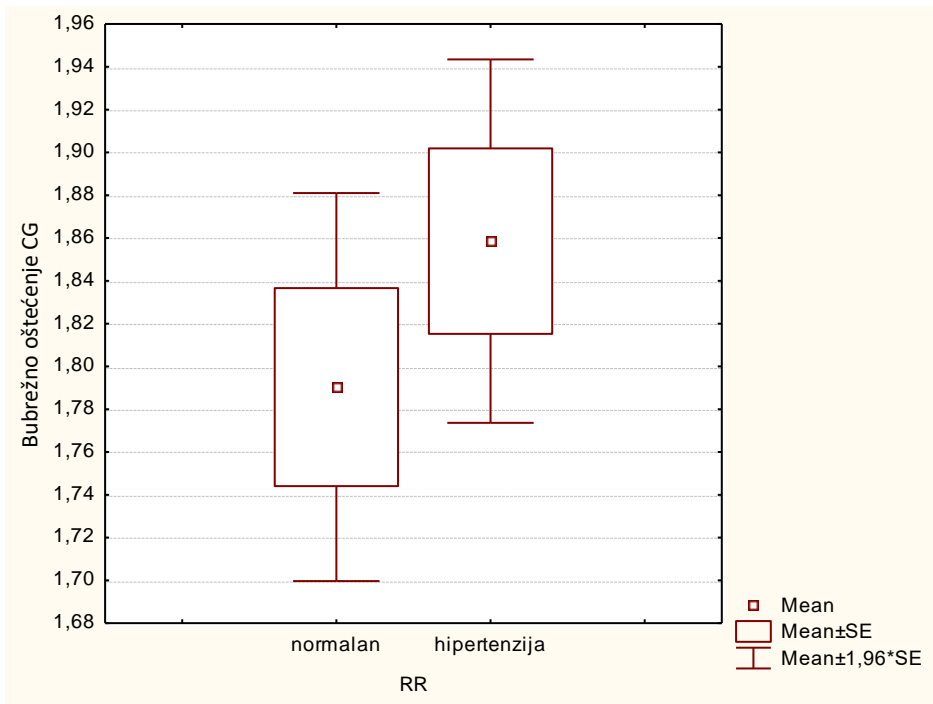
Slika 26. Grafčki prikaz kretanja prosječnih vrijednosti krvnog tlaka

Linearnom regresijom je dokazna statistički značajna povezanost između povišenih vrijednosti krvnoga tlaka i stadija KBB s $p < 0.05$. Porastom krvnoga tlaka povećava se stupanj oštećenja bubrega i obrnuto.

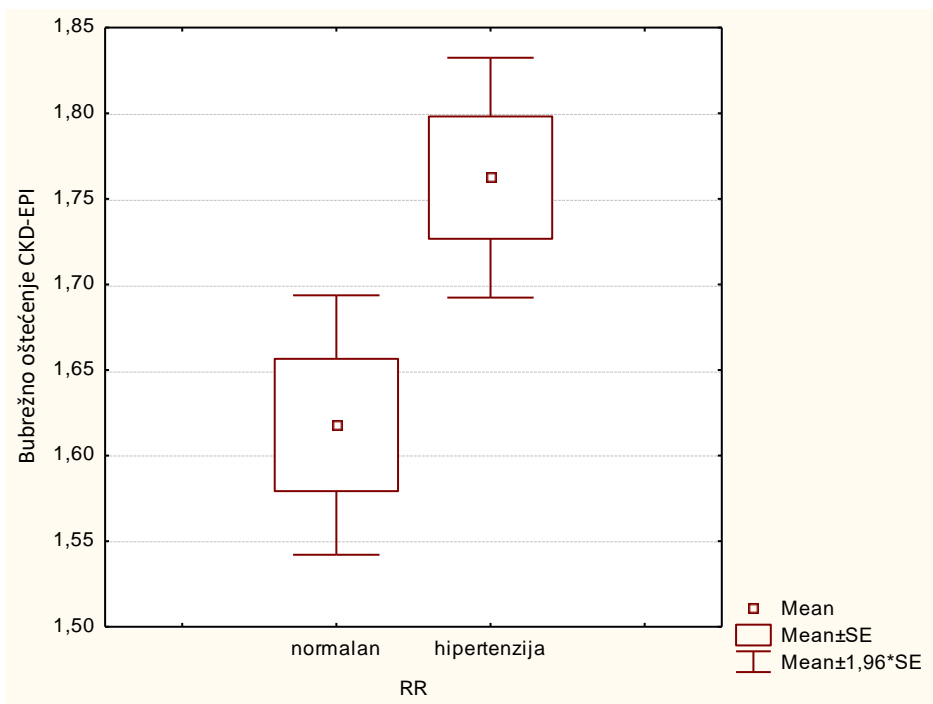
Testirali smo razlike između stadija KBB između bolesnika s normalnim krvnim tlakom i bolesnika s hipertenzijom pomoću t-testa za nezavisne uzorke. T-test za nezavisne uzorke pokazuje da je prosječni stupanj KBB izračunat prema CKD statistički značajno viši kod bolesnika s hipertenzijom ($p = 0.006$) nego kod bolesnika s normalnim krvnim tlakom, dok kod druga dva izračuna (MDRD i CG) ta razlika nije statistički značajna iako je iz grafova vidljivo da je kod sve tri formule prosječni stupanj KBB viši kod bolesnika s hipertenzijom nego kod bolesnika s normalnim krvnim tlakom.



Slika 27. a) Procjena bubrežne funkcije po MDRD formuli i hipertenzija



Slika 27. b) Procjena bubrežne funkcije po CG formuli hipertenzija



Slika 28. c) Procjena bubrežne funkcije po CKD EPI formuli i hipertenzija $p= 0.006$

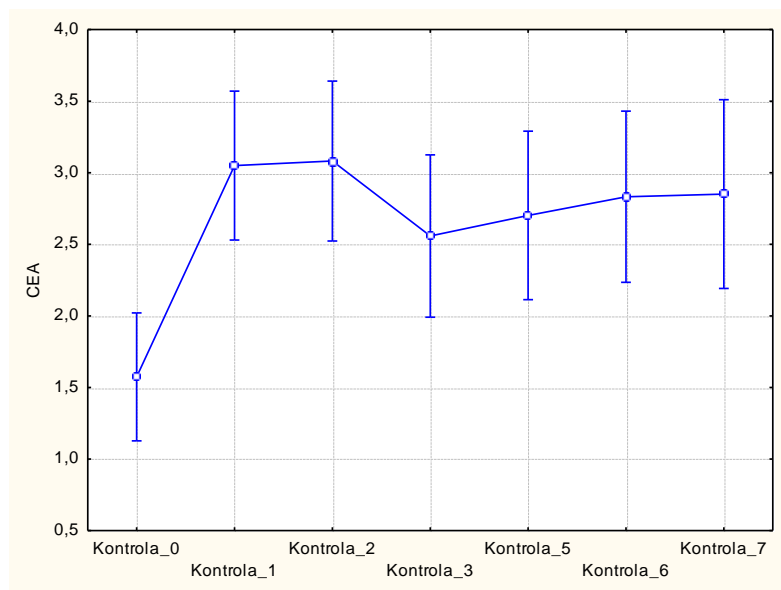
5.7 Tumorski biljezi

Kontrolirali smo tri tumorska biljega: CEA, CA 19-9, CA 72-4.

- a) Tumorski biljeg CEA: postoji statistički značajna razlika između 0. i svih ostalih kontrola, između kasnijih kontrola nema statistički značajne razlike.

Tablica 28: Prosječne vrijednosti prikazane su tablično od 0. do 7. kontrole:

Kontrola	Prosječna vrijednost CEA	Standardna devijacija
0	1.6	1.2
1	3.1	3.9
2	3.1	3.5
3	2.5	1.4
4	2.7	1.8
5	2,8	1.9
6	2.8	1.7
7	2.8	1.7

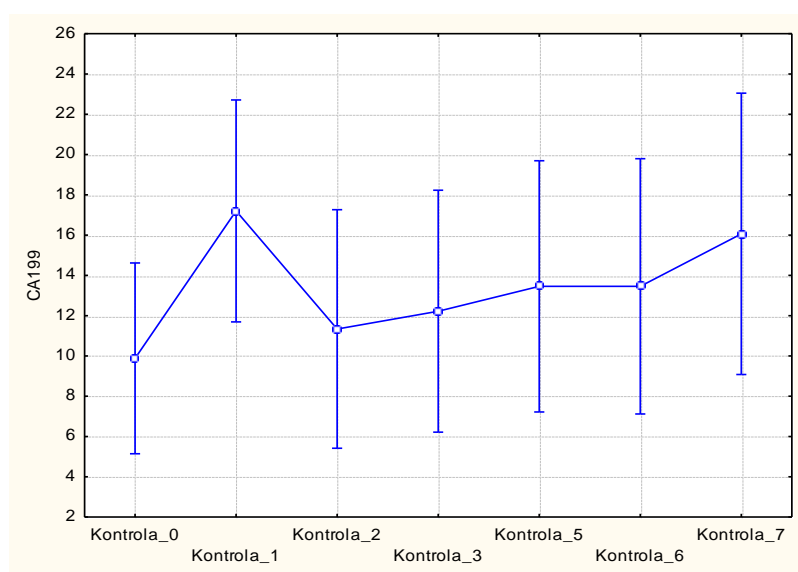


Slika 28. Grafički prikaz kretanja prosječnih vrijednosti CEA tijekom kontrola:

- b) Tumorski biljeg CA 19-9: postoji statistički značajna razlika vrijednosti između 0. i 1. kontrole, kasnije više nema razlike između kontrola.

Tablica 29. Prosječne vrijednosti CA 19-9 prikazane su tablično od 0. do 7. kontrole

Kontrola	Prosječna vrijednost CA 19-9	Standardna devijacija(+/-)
0	9.8	8.9
1	17.1	56.6
2	11.2	9.3
3	12.3	11.8
4	13.5	12.9
5	13.5	14.3
6	16.1	17.1
7	16.0	17.0



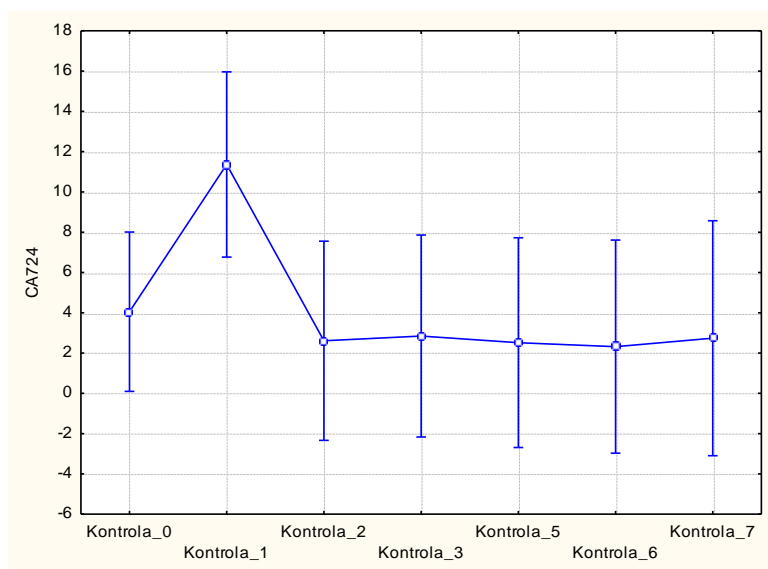
Slika 29. Grafički prikaz kretanja prosječnih vrijednosti CA 19-9 tijekom kontrole

- c) Tumorski biljeg CA 72-4: postoji statistički značajna razlika između vrijednosti na 0. i 1. kontroli, kasnije statistički značajna razlika postoji između 1. i svih ostalih kontrola. Od 2. kontrole dalje ne postoji statistički značajna razlika između vrijednosti.

Tablica 30. Prosječne vrijednosti CA 72-4 prikazane su tablično od 0. do 7. kontrole

Kontrola	Prosječna vrijednost CA 72-4	Standardna devijacija
0	4.1	12.5
1	11.4	50.3
2	2.6	3.1
3	2.8	4.6
4	2.6	3.2
5	2.5	3.2

6	2.3	3.2
7	2.7	3.7

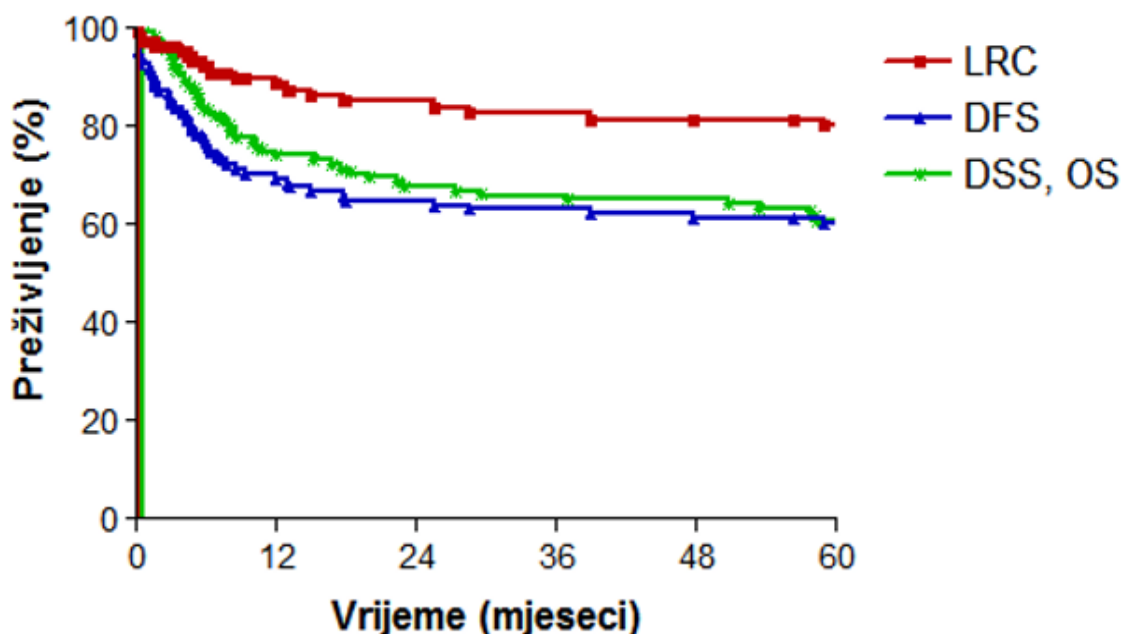


Slika 30. Grafčki prikaz kretanja prosječnih vrijednosti CA 72-4 tijekom kontrolnih pregleda:

5.8 Analiza preživljenja

Za analizu preživljenja bilo je potrebno pridobiti podatke o vitalnom statusu bolesnika iz Registra za rak Republike Slovenije. Analiza preživljenja napravljena je na uzorku od 112 bolesnika, 6 bolesnika koji nisu započeli liječenje isključeno je iz analize.

Dana 01. rujna 2018. godine je 65 bolesnika (60.7 %) još uvijek bilo živo. Svi bolesnici su umrli zbog progresije osnovne bolesti tako da je cjelokupno petogodišnje preživljenje (eng. Overall Survival; OS) jednako za bolest specifičnom preživljenju (eng. Disease Specific Survival; DSS) i iznosilo je 60.7 %. Petogodišnje razdoblje bez bolesti (eng. Disease Free Survival; DFS) je iznosilo 60.3 %. Petogodišnja lokoregionalna kontrola (eng. Locoregional Control; LRC) je iznosila 81.6 %.



Slika 31. Grafički prikaz petogodišnjeg cjelokupnog preživljenja (OS), za bolest specifičnoga preživljenja (DSS), razdoblja bez bolesti (DFS) te lokoregionalne kontrole (LRC).

5.9 Analiza povezanosti između oštećenja bubrežne funkcije i kvalitete života bolesnika

Na kraju statističke analize napravljeno je testiranje razlike u kvaliteti života između bolesnika u stadiju 1 i bolesnika u stadijima 2, 3 i 4 KBB.

T-testom za nezavisne uzorke je dokazano kako nema statistički značajne razlike u kvaliteti života procijenjenoj EORTC upitnikom između bolesnika u stadiju 1, dakle s normalnom ili povećanom GF te bolesnika u ostalim stadijima KBB.

U drugom dijelu analize smo bolesnike podijeli na grupu u kojoj su bili bolesnici u 1. i 2. stadiju (GF nad 60 ml/min/1.73 m²), a u drugoj grupi bolesnici u 3. i 4. stadiju (GF pod 60 ml/min/1.73 m²). Niti ova razdioba bolesnika nije dovela do statistički značajne razlike u kvaliteti života procijenjenoj na temelju EORTC upitnika.

5.10 EORTC upitnici - statistička obrada

EORTC upitnik ispitanici su popunjavali na prvom pregledu (0. kontrola), zatim nakon jedne godine od završenog adjuvantnog liječenja te nakon 3. i 5. godine od završenog adjuvantnog liječenja.

Odgovore koji su bili zabilježeni na upitnicima smo pretvorili u dimenzije ili sklopove s kojima se povezuje kvaliteta života. Pojedine dimenzije su sastavljene od više odgovora, a u pojedinima je uključen samo jedan kategorički odgovor (104).

SKLOP / DIMENZIJA 1 – Opće zdravstveno stanje / Kvaliteta života (Global health status / QL 2)

29. Kako biste ocijenili Vaše opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna?

30. Kako biste ocijenili Vašu kvalitetu života tijekom prošlog tjedna?

SKLOP / DIMENZIJA 2 – Tjelesno funkcioniranje (eng. Physical functioning; PF2)

1. Imate li bilo kakvih poteškoća za vrijeme napornih aktivnosti poput nošenja teške torbe nakon kupovine ili teškog kovčega?

2. Osjećate li bilo koje teškoće prilikom duge šetnje?

3. Osjećate li bilo koje teškoće prilikom kratke šetnje izvan kuće?

4. Morate li ostati u krevetu ili naslonjaču tijekom dana?

5. Trebate li nečiju pomoć kad se hranite, oblačite, perete ili obavljate nuždu?

SKLOP / DIMENZIJA 3- Poslovno funkcioniranje (eng. Role functioning; FR2)

6. Jeste li bili ograničeni u obavljanju Vašeg posla ili drugih dnevnih aktivnosti?

7. Jeste li bili ograničeni u bavljenju Vašim hobijima ili drugim slobodnim aktivnostima?

SKLOP / DIMENZIJA 4– Emocionalno funkcioniranje (eng. Emotional functioning; EF)

21. Jeste li osjećali napetost?

22. Jeste li bili zabrinuti?

23. Jeste li se osjećali razdražljivom/im?

24. Jeste li se osjećali depresivno?

SKLOP /DIMENZIJA 5 - Kognitivno funkcioniranje (eng. Cognitive functioning; CF)

20. Jeste li imali smetnje koncentracije, npr. prilikom čitanja novina ili gledanja televizije?

25. Jeste li imali teškoća s pamćenjem?

SKLOP / DIMENZIJA 6 – Socijalno funkcioniranje (eng. Social functioning; EF)

26. Jesu li su Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali Vaš obiteljski život?

27. Jesu li su Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali Vaše društvene aktivnosti?

SKLOP / DIMENZIJA 7 – Umor (eng. Fatigue; FA)

10. Jeste li trebali odmor?

12. Jeste li se osjećali slabo?

18. Jeste li bili umorni?

SKLOP / DIMENZIJA 8 – Mučnina/ Povraćanje (eng. Nausea and Vomiting; NV)

14. Jeste li osjećali mučninu?

15. Jeste li povraćali?

SKLOP / DIMENZIJA 9 – Bol (eng. Pain; PA)

9. Jeste li imali bolove?

19. Je li bol utjecala na Vaše svakodnevne aktivnosti?

Pojedinačna pitanja:

8. Jeste li gubili dah? (DY)

11. Jeste li imali teškoća sa spavanjem? (SL)

13. Jeste li izgubili apetit? (AP)

16. Jeste li imali zatvor? (CO)

17. Jeste li imali proljev? (DI)

28. Jesu li su Vam vaše fizičko stanje ili liječenje prouzročili novčane neprilike? (FI)

Tablica 31. Ocjenjivanje EORTC QLQ – C30 upitnika (104)

Pojedine dimenzije / sklopovi	Broj pitanja u dimenziji / sklopu	Raspon	Redni broj pitanja u upitniku	Specifična dimenzija kvalitete života
Opće zdravstveno stanje QL2	2	6	29, 30	
Tjelesno funkcioniranje PF2	5	3	1 do 5	+
Poslovno funkcioniranje RF2	2	3	6,7	+
Emocionalno funkcioniranje EF	4	3	21 do 24	+
Kognitivno funkcioniranje CF	2	3	20, 25	+
Socijalno funkcioniranje SF	2	3	26, 27	+
Umor FA	3	3	10, 12, 18	
Mučnina / povraćanje NV	2	3	14, 15	
Bol PA	1	3	9, 19	
Dispneja DY	1	3	8	
Nesanica SL	1	3	11	
Gubitak apetita AP	1	3	13	
Zatvor CO	1	3	16	
Proljev DI	1	3	17	
Financijske teškoće FI	1	3	28	

Princip ocjenjivanja je jednak za sklopove / dimenzije i za samostalna pitanja.

1. Izračuna se prosječna vrijednost svih pitanja (I1, I2,do In) za pojedini sklop i tako se dobije stvarna vrijednost (eng, Raw Score; RS)

$$RS = (I1, I2, \dots \text{ do } In) / n$$

2. Zbog lakše standardizacije i interpretacije rezultata svi se linearno transformiraju u ljestvicu od 0 do 100 i dobijemo ocjenu. Za izračun ocjena slijedimo donje jednadžbe, za funkcionalne sklopove se ocjena malo razlikuje od ocjena simptoma ili općeg zdravstvenog stanja i kvalitete života. Viša vrijednost ocjene znači bolju razinu funkcioniranja i KŽ ili pak više simptoma i teškoća kada ocjenjujemo pojedine simptome.

Jednadžbe:

Funkcionalni sklopovi: ocjena = $[1 - (RS-1) / \text{raspon}] \times 100$

Sklopovi pitanja ili samostalna ocjena = $[(RS-1) / \text{raspon}] \times 100$

pitanja o simptomima

Opće zdravstveno stanje / kvaliteta života ocjena = $[(RS-1) / \text{raspon}] \times 100$

Raspon je razlika između najviše i najniže moguće vrijednosti odgovora. EORTC QLQ – C30 upitnik je osmišljen tako da sva pitanja jednog sklopa imaju jednaki raspon. Na većinu pitanja je mogući odgovor od 1 do 4, znači da je raspon 3. Jedino na pitanja o općem zdravstvenom stanju i kvaliteti života su mogući odgovori od 1 do 7, dakle raspon je 6.

Veća vrijednost opće i specifične dimenzije kvalitete znači i bolju kvalitetu života dok viša vrijednost za simptome i pojedine sklopove znači više simptoma i teškoća.

Statistička obrada i analiza podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoft inc. 1983-2003 (Serial number AGA304B211928E61). Statističko testiranje je provedeno na razini statističke pouzdanosti od 95%, odnosno statistički značajne razlike su one razlike čija je pripadajuća p-vrijednost $p \leq 0.05$.

Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (tabelarno).

Dobna struktura bolesnika i pojedine dimenzije/sklopova upitnika opisani su deskriptivnom statistikom (prosječna vrijednost i standardna devijacija).

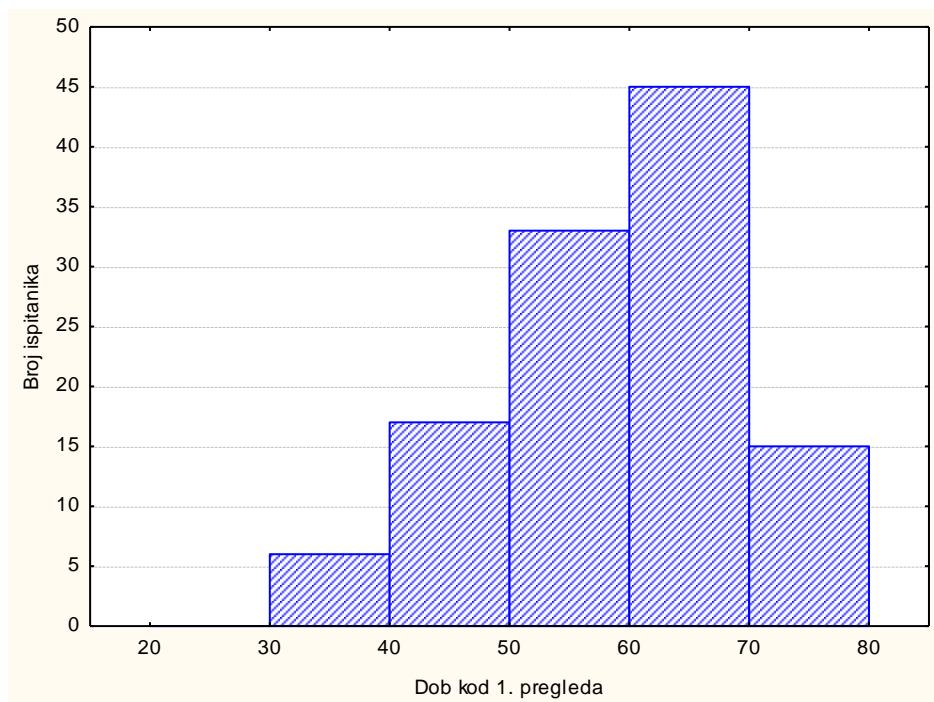
Za testiranje razlike između odgovora u četiri vremenske točke korišten je Fisher LSD post hoc test u okviru analize varijance (ANOVA).

Unutarnju dosljednost dimenzije u kojima je u linearnu transformaciju uključenih više odgovora smo provjerili s Cronbach–ovim koeficijentom pouzdanosti (111).

Vrijednosti iznad 0.6 su dovoljne, iznad 0.7 dobre, a iznad 0.9 odlične.

Rezultati statističke obrade:

Na prvom pregledu upitnik je ispunilo 116 bolesnika. Nakon 1.godine 76, nakon 3. godine 67, a nakon 5. godine 61.



Slika 31. Dobna struktura bolesnika kod 1. pregleda, ukupno je bilo 116 bolesnika

Na 2. kontroli, dakle jednu godinu nakon završenog adjuvantnog liječenja upitnik je ispunilo 76 bolesnika, na 3. kontroli nakon 3 godine od završenog liječenja upitnik je ispunilo 67 bolesnika, dok je na zadnjoj 4. kontroli nakon 5 godina od završenog adjuvantnog liječenja upitnik ispunio 61 bolesnik.

Tablica 32. Raspodjela bolesnika s obzirom na dob tijekom 4 pregleda

Ukupni broj bolesnika	Pregled	Prosječna starost (godine)
116	Prije početka liječenja	59.4 +/- 10.4
76	Nakon 1 godine	59.7 +/- 10.5
67	Nakon 3 godine	62.1 +/- 10.8
61	Nakon 5.godine	64.9 +/- 10.4

5.10.1 Određivanje povezanosti i konzistentnosti između dimenzija upitnika

Povezanost i konzistentnost između dimenzija s više odgovora je provedena za dvije grupe dimenzija/sklopova koje su međusobno pozitivno povezane:

1.grupa: PF2, RF2, CF, EF, SF i QL2

2.grupa: FA, NV i PA

Sve dimenzije koje su opisane s više odgovora pokazale su dobru međusobnu dosljednost.

Tablica 33. Vrijednosti Cronbach alfa za dvije grupe dimenzije koje imaju više odgovora

Dimenzija	Cronbach alfa koeficijent
1.grupa	
Opće zdravstveno stanje / kvaliteta života QL2	0.83
Tjelesno funkcioniranje PF2	
Poslovno funkcioniranje RF2	
Emocionalno funkcioniranje EF	
Kognitivno funkcioniranje CF	
Socijalno funkcioniranje SF	
2.grupa	
Umor FA	0.78
Mučnina / povraćanje NV	
Bol PA	

5.10.2 Određivanje povezanosti i konzistentnosti pitanja unutar pojedine dimenzije

Tablica 34. Povezanost i konzistentnost između pitanja unutar pojedine dimenzije provedena je za dimenzije s tri ili više pitanja, a Cronbach alfa koeficijent pokazuje dobru unutarnju dosljednost.

Dimenzija	Cronbach alfa koeficijent
Tjelesno funkcioniranje PF2	0,75
Emocionalno funkcioniranje EF	0,85
Umor FA	0,80

5.10.3 Prosječne vrijednosti dimenzija prikazane tablično tijekom praćenja kroz 4 kontrole

Tablica 35. Prosječne vrijednosti dimenzija / sklopova na 1. kontroli (prije početka adjuvantnog liječenja)

Pojedine dimenzije / sklopovi	Prosječna vrijednost mean	Standardna devijacija
Opće zdravstveno stanje QL2	54.4	20.1
Tjelesno funkcioniranje PF2	78.9	17.3
Poslovno funkcioniranje RF2	56.3	33.9
Emocionalno funkcioniranje EF	75.4	22.3
Kognitivno funkcioniranje CF	85.8	16.6
Socijalno funkcioniranje SF	70.7	23.7
Umor FA	36.8	22.8
Mučnina / povraćanje NV	11.1	17.4
Bol PA	28.0	24.3
Dispneja DY	5.1	14.3
Nesanica SL	25.9	27.7
Gubitak apetita AP	28.2	32.1
Zatvor CO	25.3	34.1
Proljevi DI	14.9	21.7
Financijske teškoće FI	25.3	29.4

Tablica 36. Prosječne vrijednosti pojedinih dimenzija/ sklopova na 2. kontroli (jednu godinu nakon završenog adjuvantnog liječenja)

Pojedine dimenzije / sklopovi	Prosječna vrijednost mean	Standardna devijacija
Opće zdravstveno stanje QL2	65.2	20.88
Tjelesno funkcioniranje PF2	85.0	13.9
Poslovno funkcioniranje RF2	77.3	25.6
Emocionalno funkcioniranje EF	80.3	18.4
Kognitivno funkcioniranje CF	84.6	16.6
Socijalno funkcioniranje SF	79.2	21.1
Umor FA	28.7	19.5
Mučnina / povraćanje NV	9.5	16.8
Bol PA	18.4	21.6
Dispneja DY	4.8	15.02
Nesanica SL	24.2	26.3
Gubitak apetita AP	12.1	20.9

Zatvor CO	3.3	10.3
Proljevi DI	8.7	15.7
Financijske teškoće FI	26.0	28.4

Tablica 37. Prosječne vrijednosti pojedinih dimenzija / sklopova na 3. kontroli (3 godine nakon završenog adjuvantnog liječenja)

Pojedine dimenzije / sklopovi	Prosječna vrijednost mean	Standardna devijacija
Opće zdravstveno stanje QL2	68.8	19.1
Tjelesno funkcioniranje PF2	86.4	12.2
Poslovno funkcioniranje RF2	80.6	20.2
Emocionalno funkcioniranje EF	79.3	15.8
Kognitivno funkcioniranje CF	82.1	17.1
Socijalno funkcioniranje SF	81.1	18.5
Umor FA	26.6	15.1
Mučnina / povraćanje NV	7.1	14.7
Bol PA	15.7	16.5
Dispneja DY	5.1	16.8
Nesanica SL	24.7	25.7
Gubitak apetita AP	10.1	19.4
Zatvor CO	2.0	8.1
Proljevi DI	7.6	14.1
Financijske teškoće FI	33.3	27.3

Tablica 38. Prosječne vrijednosti pojedinih dimenzija / sklopova na 4. kontroli (5 godina nakon završenog adjuvantnog liječenja)

Pojedine dimenzije / sklopovi	Prosječna vrijednost mean	Standardna devijacija
Opće zdravstveno stanje QL2	72.6	21.1
Tjelesno funkcioniranje PF2	87.0	11.2
Poslovno funkcioniranje RF2	79.2	22.1
Emocionalno funkcioniranje EF	81.1	17.7
Kognitivno funkcioniranje CF	85.1	16.7
Socijalno funkcioniranje SF	81.8	19.4
Umor FA	27.7	20.6
Mučnina / povraćanje NV	7.9	15.5
Bol PA	14.9	20.6
Dispneja DY	2.9	11.4

Nesanica SL	22.2	21.2
Gubitak apetita AP	11.1	23.0
Zatvor CO	0.0	0
Proljevi DI	11.3	24.9
Financijske teškoće FI	20.8	27.4

Statistički značajne razlike su nađene pri sljedećim dimenzijama/ skalama:

1. Opće zdravstveno stanje / kvaliteta života / (QL2)

- između 1. i 2. kontrole $p = 0.001$
- između 1. i 3. kontrole $p < 0.001$
- između 1. i 4. kontrole $p < 0.001$

2. Fizičko funkcioniranje (PF2)

- između 1. i 2. kontrole $p = 0.008$
- između 1. i 3. kontrole $p = 0.002$
- između 1. i 4. kontrole $p = 0.001$

3. Poslovno funkcioniranje (RF)

- između 1. i 2. kontrole $p < 0.001$
- između 1. i 3. kontrole $p < 0.001$
- između 1. i 4. kontrole $p < 0.001$

4. Socijalno funkcioniranje (SF)

- između 1. i 3. kontrole $p = 0.012$
- između 1. i 4. kontrole $p = 0.009$

5. Umor (FA)

- između 1. i 2. kontrole $p = 0.020$
- između 1. i 3. kontrole $p = 0.006$
- između 1. i 4. kontrole $p = 0.007$

6. Mučnina/ povraćanje (NV)

- između 1. i 4. kontrole $p = 0.032$
- između 2. i 4. kontrole $p = 0.010$

7. Bol (PA)

- između 1. i 3. kontrole $p = 0.017$
- između 1. i 4. kontrole $p = 0.007$

8. Gubitak apetita (AP)

- između 1. i 2. kontrole $p < 0.001$
- između 1. i 3. kontrole $p < 0.001$
- između 1. i 4. kontrole $p < 0.001$

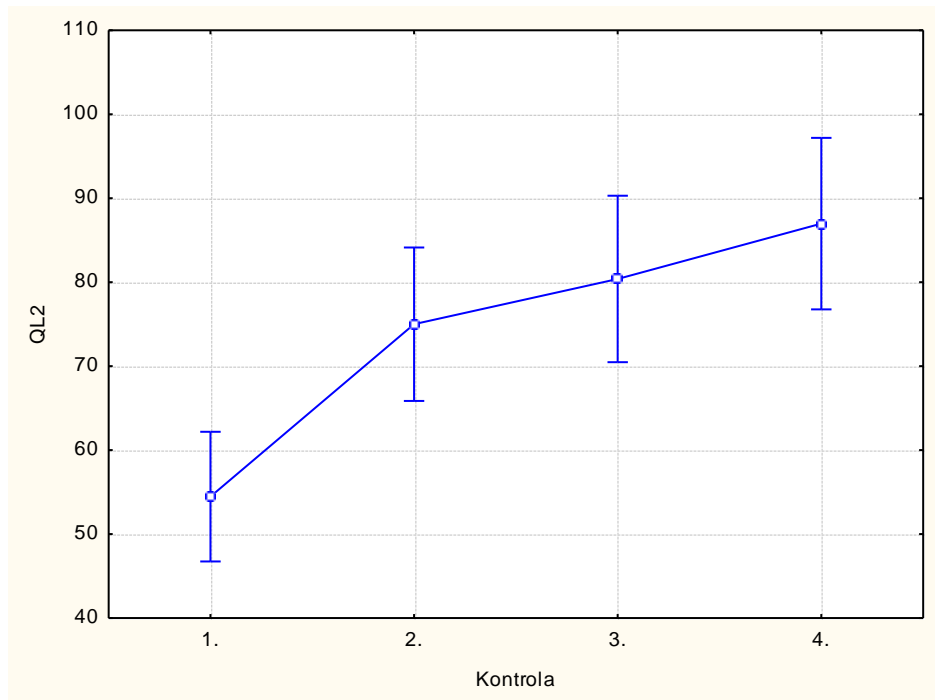
9. Zatvor (CO)

- između 1 i 2. kontrole $p = 0.001$
- između 1. i 3. kontrole $p = 0.001$
- između 1. i 4. kontrole $p < 0.001$

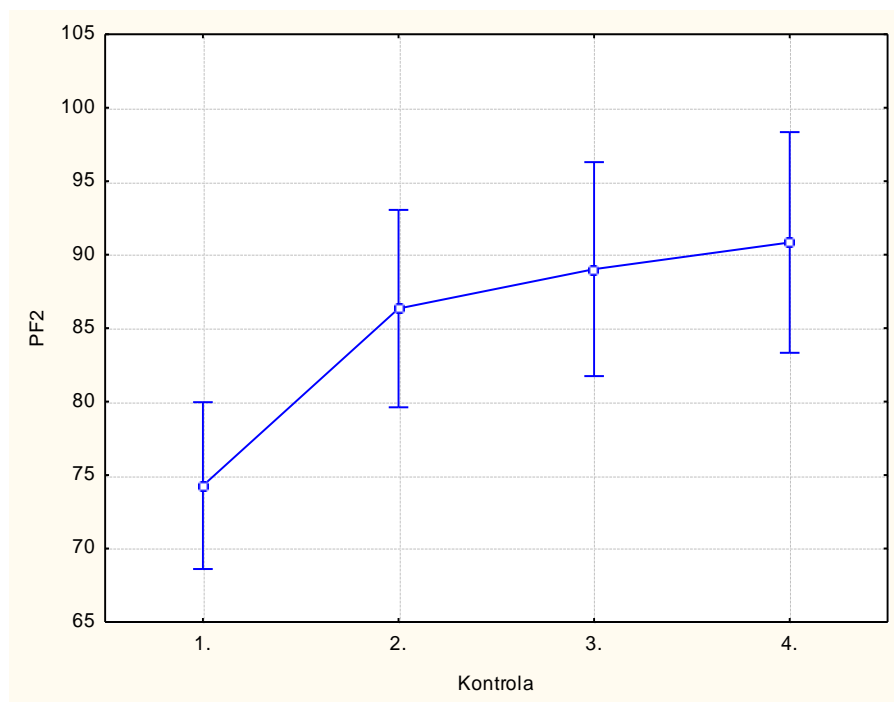
10. Proljevi (DI)

- između 1. i 3. kontrole $p = 0.040$
- između 1. i 4. kontrole $p = 0.050$

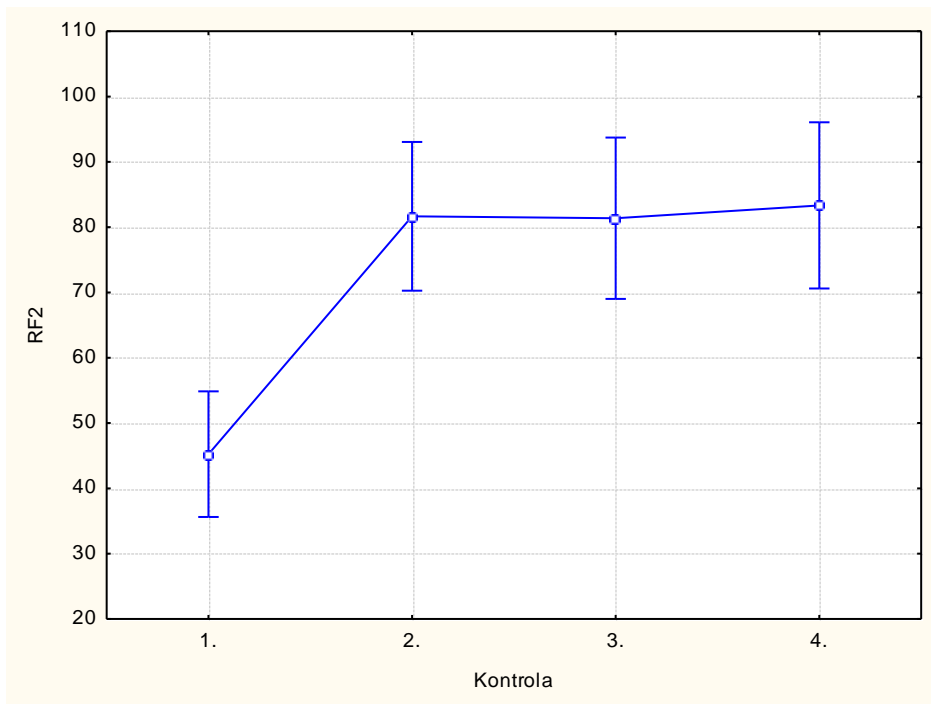
Prosječne vrijednosti dimenzija gdje je utvrđena statistički značajna razlika između pojedinih kontrola, prikazane su grafički. Okomite linije na grafovima prikazuju 95% interval pouzdanosti oko prosječne vrijednosti.



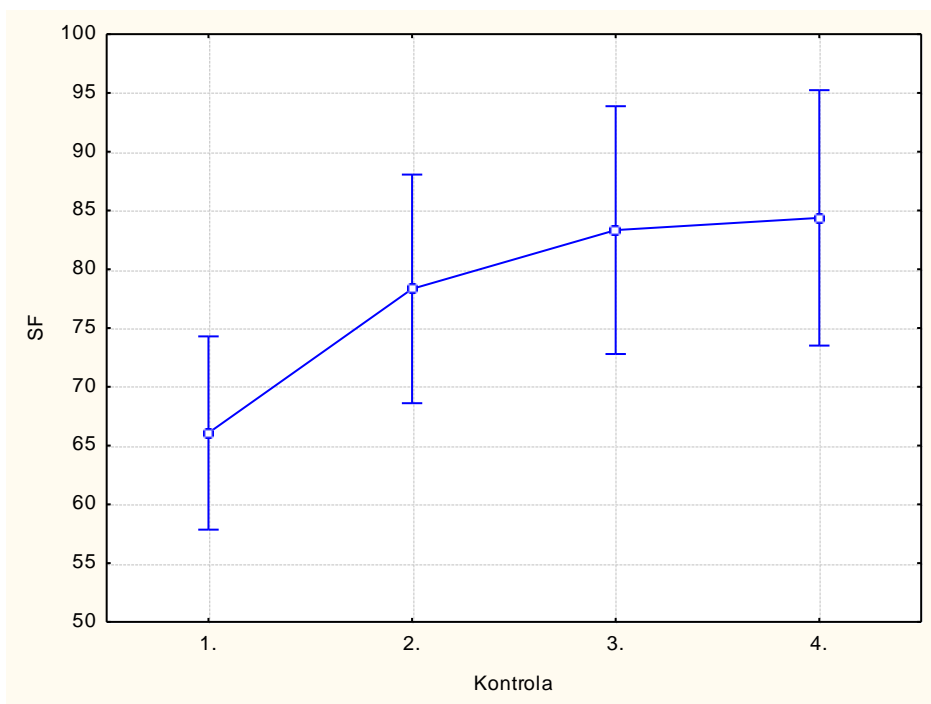
Slika 33. a) Prosječna vrijednost dimenzije Opće zdravstveno stanje / kvaliteta života tijekom kontrola



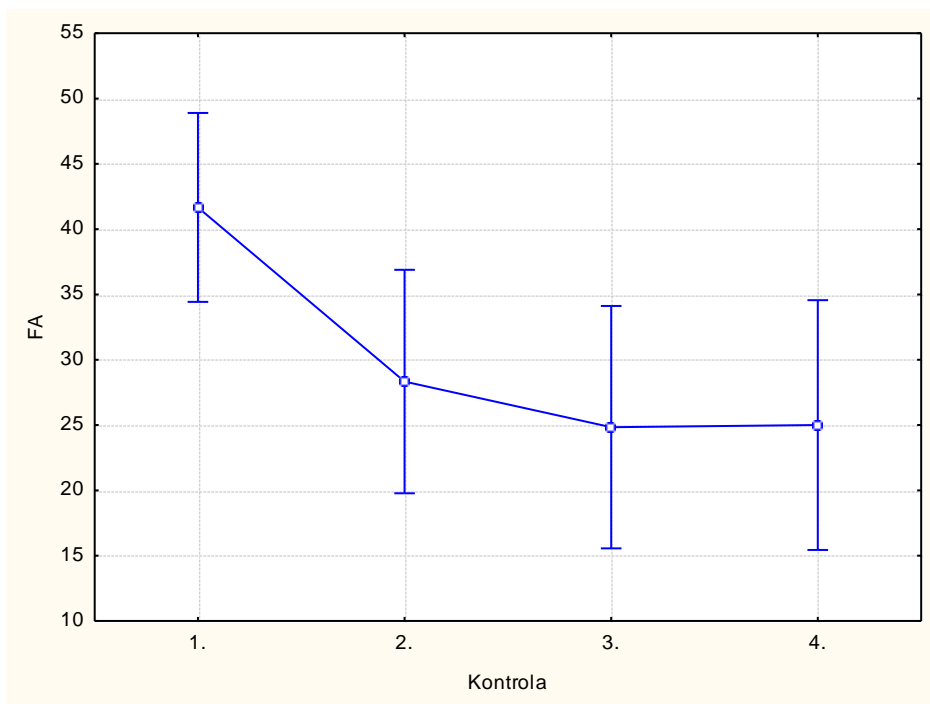
Slika 33. b) Prosječna vrijednost dimenzije Fizičko funkcioniranje (PF2) tijekom kontrola



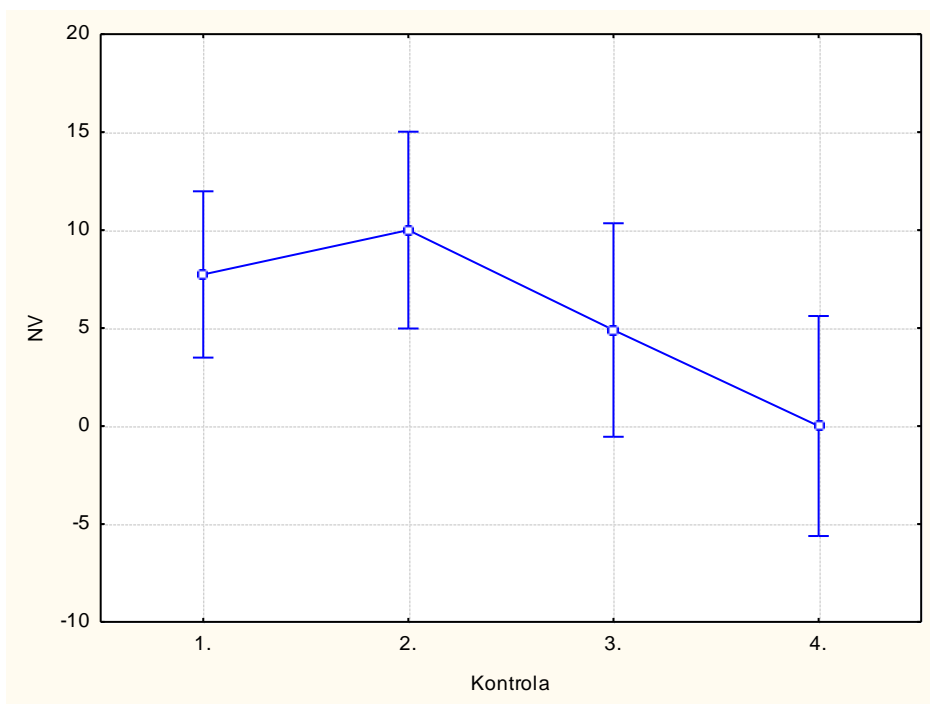
Slika 33. c) Prosječna vrijednost dimenzije Poslovno funkcioniranje (RF)



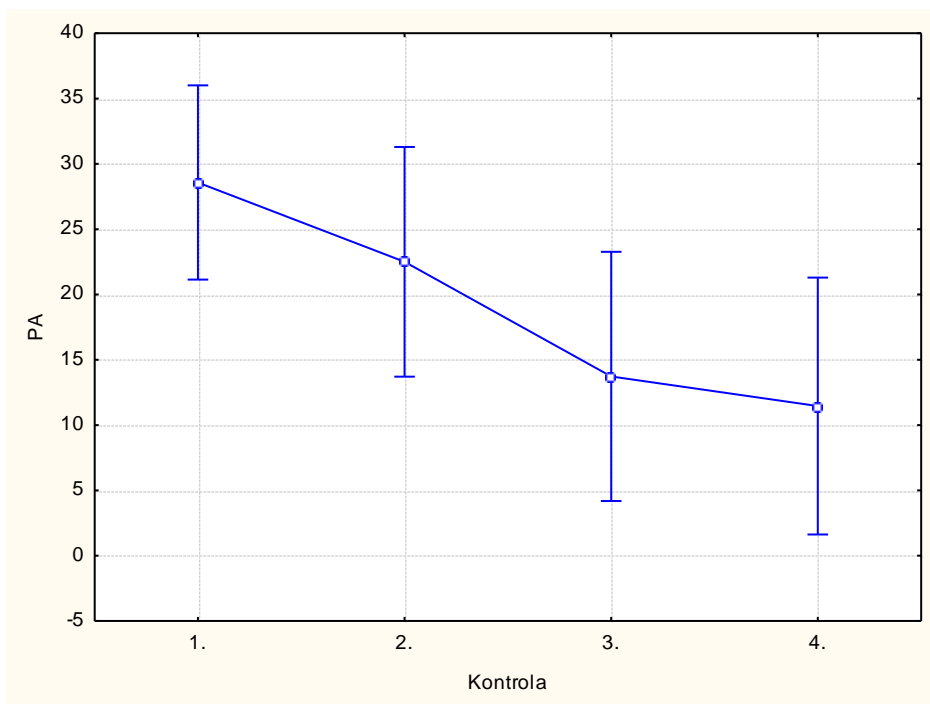
Slika 33. d) Prosječna vrijednost dimenzije Socijalno funkcioniranje (SF)



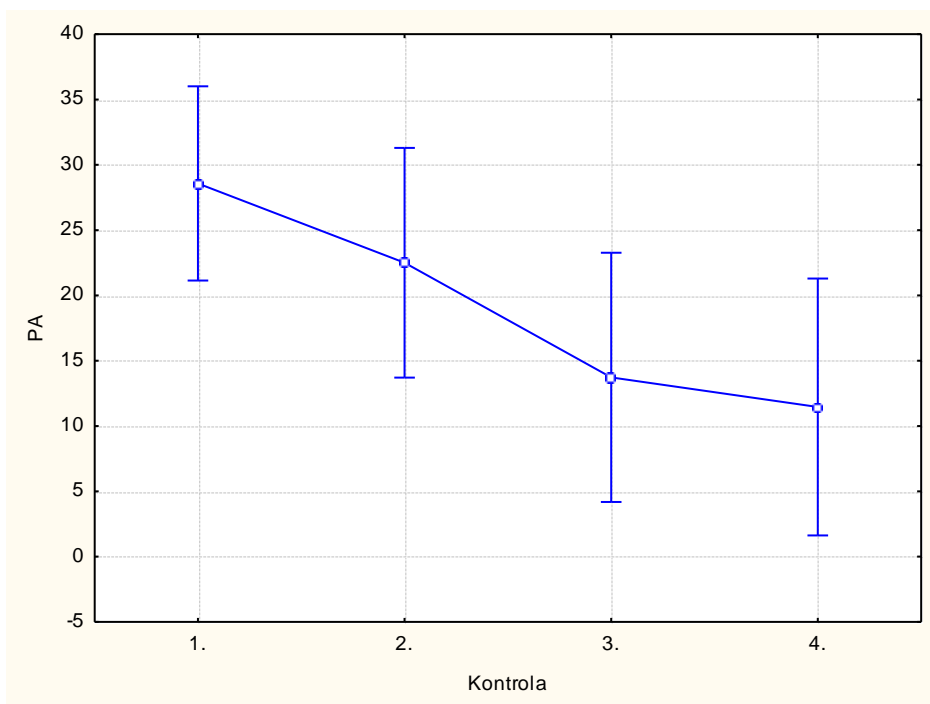
Slika 33. e) Prosječna vrijednost dimenzije Umor (FA):



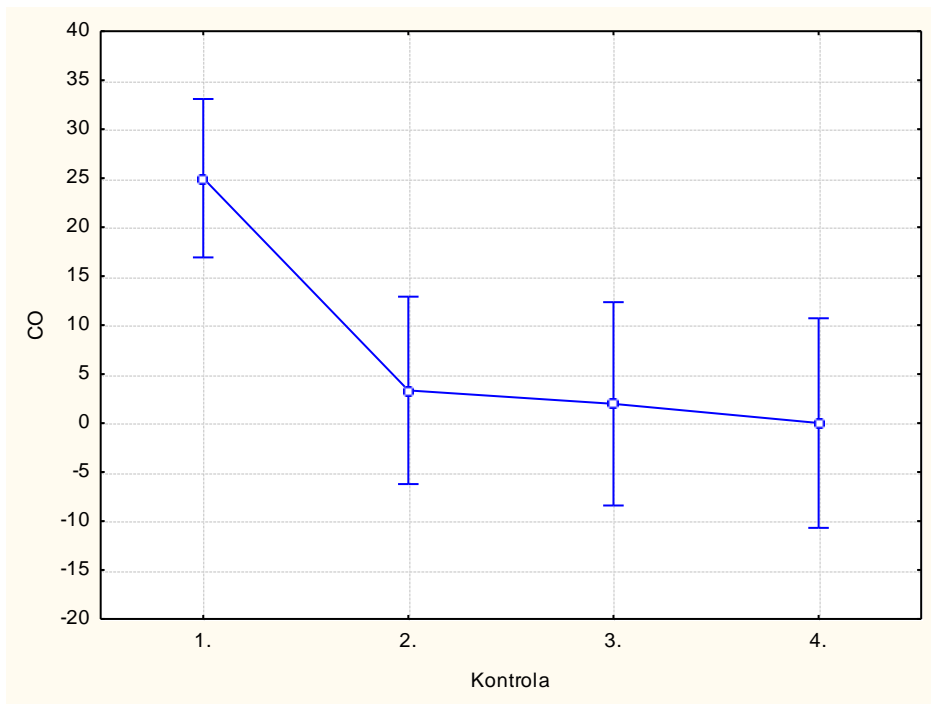
Slika 33. f) Prosječna vrijednost dimenzije Mučnina / povraćanje (NV):



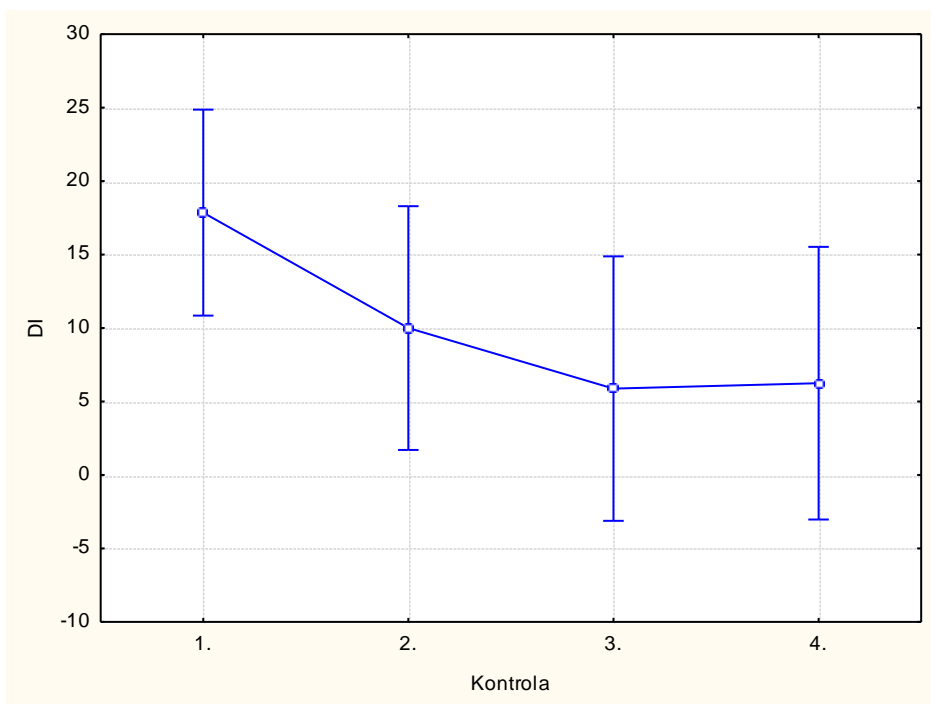
Slika 33. g) Prosječna vrijednost dimenzije Bol (PA):



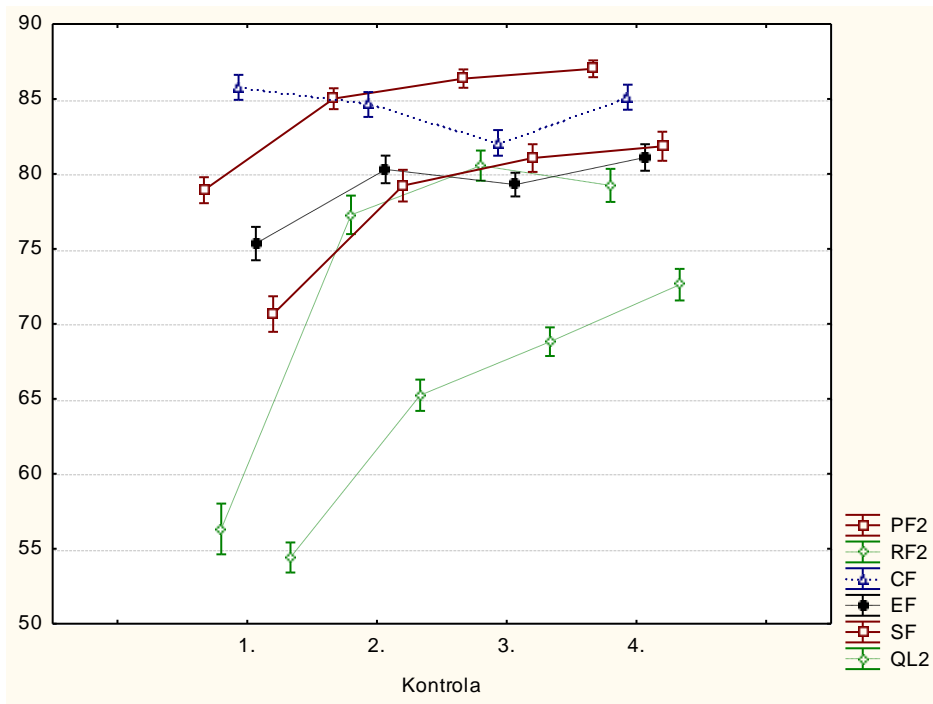
Slika 33.h) Prosječna vrijednost dimenzije Gubitak apetita (AP)



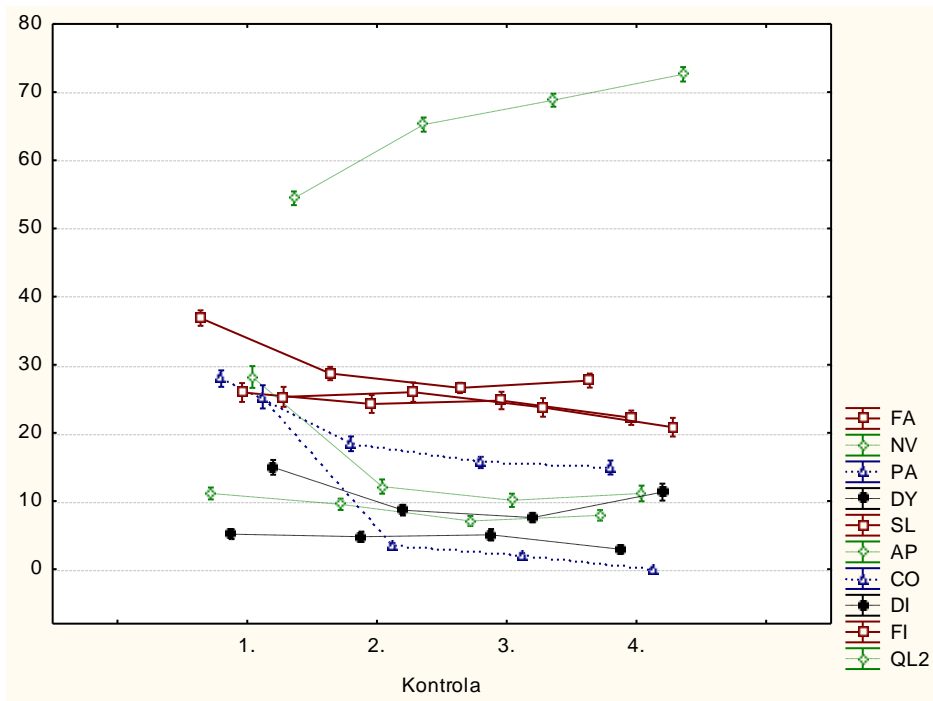
Slika 33. i) Prosječna vrijednost dimenzije Zatvor (CO) tijekom 4 kontrole



Slika 33. j) Prosječna vrijednost dimenzije Proljev (DY) tijekom 4 kontrole



Slika 34. Usporedni prikaz dimenzija kod kojih veća vrijednost znači bolje funkcioniranje – prikazano zajedno s dimenzijom općeg zdravstvenog stanja / kvalitete života



Slika 35. Usporedni prikaz dimenzija kod kojih veća vrijednost znači više simptoma i teškoća prikazano zajedno s dimenzijom općeg zdravstvenog stanja / kvalitete života

Statističko testiranje razlike između odgovora kod četiri kontrole pokazuje da opće zdravstveno stanje i KŽ te pojedine specifične dimenzije KŽ ispitanika statistički značajno rastu u razdoblju između prve i ostale tri kontrole. Pored općeg zdravstvenog stanja / kvalitete života (QL2), statistički se značajno poboljšalo tjelesno funkcioniranje (PF2), poslovno funkcioniranje (RF) i socijalno funkcioniranje (SF). Najznačajniji rast je zabilježen kod tjelesnog funkcioniranja (PF2) i poslovnog funkcioniranja (RF2).

Statistički značajna razlika između odgovora kod četiri kontrole pokazuje da dimenzije odnosno simptomi umora (FA), mučnine / povraćanja (NV), boli (PA), gubitka apetita (AP), opstipacije (CO) i proljeva (DI) statistički značajno padaju u razdoblju između prve i ostale tri kontrole. Najznačajniji pad je kod dimenzije odnosno simptoma gubitka apetita (PA) i simptoma zatvora. (CO).

6 Rasprava

6.1 Adjuvantna radiokemoterapija pri adenokarcinomu želuca

Iako incidencija raka želuca iz godine u godinu opada, mortalitet ostaje visok. Treći je vodeći uzrok smrti među onkološkim bolesnicima u svijetu. Glavnu ulogu u liječenju još uvijek ima kirurško liječenje. Međutim, unatoč kirurškom liječenju bolest se ponovi u 75% slučajeva od toga je u 40-65 % lokoregionalna (112). Dodatkom poslijeoperacijskog, adjuvantnog liječenja dolazi do poboljšanja cjelokupnog preživljenja i lokalne kontrole bolesti što je dokazano 2001. godine u velikoj MacDonalldovoj studiji - Intergroup 0116 (41). Nakon toga su i brojne druge studije dokazale dobiti provođenja adjuvantnog liječenja nakon kirurškog liječenja. Istraživani su različiti kemoterapeutici (43, 48).

U našem istraživanju smo provodili adjuvantno radiokemoterapijsko liječenje s kapecitabinom. U studiju smo uključili 118 bolesnika u razdoblju od studenog 2009. godine do ožujka 2013. godine. Većinom smo uključili sve bolesnike kod kojih je bilo indicirano adjuvantno liječenje, dakle one sa stadijem bolesti od Ib do IIIC. To je značilo 30-ak bolesnika godišnje, odnosno prosječno 13 % svih bolesnika koji se razbole zbog raka želuca. Godišnje je u Sloveniji oko 450 novooboljelih (2). Drugi bolesnici s nemetastatskom bolešću liječe se po drugim protokolima (113).

Znano je kako od raka želuca češće oboljevaju muškarci, što su potvrdili i naši rezultati jer je u našem istraživanju bilo više oboljelih muškaraca (57.6 %) u odnosu na žene.

Prosječna dob bolesnika uključenih u studiju u trenutku operacije je bila 59.6 godina. Dakle, naši bolesnici su bili u prosjeku 8 godina mlađi od prosječne dobi obolijevanja od raka želuca koja je oko 68 godine (114). To možemo objasniti činjenicom kako je jedan od kriterija uključivanja u istraživanje bio $PS \leq 2$, a uspjevali su ga zadovoljiti mlađi bolesnici.

Liječenje je započelo prosječno 41.5 dana od operacije što je u skladu sa smjernicama adjuvantnog liječenja (115).

Šestero bolesnika nije započelo sa zračenjem tako da smo njih isključili iz daljnje statističke obrade. Od 112 bolesnika je njih čak 106 (94.6 %) primilo ukupno dozu zračenja od 45 Gy dok je 78 (69.6 %) bolesnika završilo liječenje prema protokolu i dobilo svih 6 ciklusa kemoterapije.

Akutni toksični učinci adjuvantne radiokemoterapije s kapecitabinom bilježeni su u skladu s CTCAE kriterijima (110). Dobiveni rezultati su usporedivi s rezultatima iz dosadašnjih istraživanja i dobro su poznati stručnoj javnosti (55, 116).

Kasni učinci ovakovog načina liječenja su još uvijek nedovoljno istraženi, osobito na bubrežnu funkciju. Kako bismo mogli govoriti o utjecaju poslijeoperacijske adjuvantne radiokemoterapije na bubrežnu funkciju bilo je potrebno proučiti DVH svakog pojedinog bolesnika.

6.2 Dozno volumni histogram

DVH prikazuje koliki udio pojedinih organa (struktura) dobije određenu dozu u Gy. DVH je pokazatelj kvalitete radioterapijskog plana (117).

Najniži parametri su dobiveni na desnom bubregu: srednja doza ili D_{mean} je prosječno iznosila 12.15 Gy, $V_{12 \text{ Gy}}$ ili udio desnog bubrega koji dobije dozu od 12 Gy je prosječno iznosio 38.85 % i na kraju $V_{20 \text{ Gy}}$ ili udio desnog bubrega koji dobije dozu od 20 Gy je prosječno iznosio 20.3 %.

Očekivano s obzirom na anatomske smještaj znatno višu dozu je dobio parenhim lijevog bubrega: srednja doza ili D_{mean} je prosječno iznosila 21.34 Gy, $V_{12 \text{ Gy}}$ ili udio lijevog bubrega koji je dobio dozu od 12 Gy prosječno je iznosio 66.44 %, a $V_{20 \text{ Gy}}$ ili udio lijevog bubrega koji je dobio dozu od 20 Gy 53.31 %.

S obzirom na novija istraživanja, najvažniji dozno volumni parametri se odnose na oba bubrega (80). Naime lijevi i desni bubreg su združeni u jednu strukturu nazvanu bilateralni bubreg. QUANTEC-ove preporuke objavljene u ožujku 2010. godine savjetuju poštivanje dozno volumnih parametara upravo na oba bubrega zajedno, odnosno na bilateralni bubreg. Ovdje je potrebno ponovo naglasiti da bubreg ima paralelnu organizaciju funkcionalnih jedinica - nefrona zbog čega manji dio organa može podnijeti više doze zračenja jer će preostali parenhim kompenzirati nastalo oštećenje (118). Srednja doza na bilateralni bubreg je prosječno iznosila 16.82 Gy, $V_{12 \text{ Gy}}$ ili udio oba bubrega koji je dobio 12 Gy prosječno je iznosio 54.87 %, dok je $V_{20 \text{ Gy}}$ odnosno udio oba bubrega koji je dobio dozu od 20 Gy iznosio 37.26 %.

Ovim istraživanjem smo objektivizirali utjecaj volumena ozračenog bubrega i primljene doze na bubrežnu funkciju, odnosno na razvoj KBB.

6.3 Kronična bubrežna bolest

KBB predstavlja jedan od najvećih javno zdravstvenih problema današnjice zbog porasta incidencije i velikih troškova liječenja (119, 120). Podijeljena je na 5 stupnjeva (3. stupanj je podijeljen na a i b, ali za potrebe ovog istraživanja i s obzirom na mali broj bolesnika u 3. stadiju sve bolesnike u 3. stadiju smo analizirali zajedno) koji se temelje prvenstveno na procjeni GF, a u obzir se uzimaju i laboratorijski parametri bubrežnog oštećenja, kao što su proteinurija i hematurija te oštećenja bubrega dijagnosticirana slikovnim metodama (77). Istraživali smo populaciju koja je pod povećanim rizikom nastanka KBB zbog oštećenja bubrežne funkcije zračenjem, odnosno zbog nastanka radijacijske nefropatije (121). Još uvijek najbolje mjerilo bubrežne funkcije predstavlja GF. GF je smanjena prije pojave prvih kliničkih simptoma, iako dođe li do gubitka/oštećenja bubrežnog tkiva povećava se GF, tubularna reapsorpcija i/ili sekrecija u preostalim nefronima. Stoga, smanjenje GF nije proporcionalno gubitku bubrežnog tkiva.

Kao mjerilo GF najčešće upotrebljavamo serumski kreatinin. Postoji nelinearna i obrnuto proporcionalna povezanost između kreatinina i GF, koja pak ne odražava manje promjene GF, osobito u ranim oblicima bubrežne bolesti (60, 78).

U našem istraživanju je utvrđena statistički značajna razlika između 0. i 1. te ostalih kontrola u vrijednosti kreatinina, odnosno zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti kreatinina. Isto tako, utvrđeno je da broj bolesnika koji imaju normalne vrijednosti kreatinina (Ž do 84 $\mu\text{mol/l}$, M do 104 $\mu\text{mol/l}$) pada, a da se udio bolesnika s patološkim kreatininom povećava. Naime, na prvom pregledu prije početka liječenja je 92.42 % ispitanika imalo normalne vrijednosti kreatinina, a 7.58 % patološke. Na zadnjoj (7. kontroli) je udio bolesnika s normalnim kreatininom pao na 78.85 % dok se udio bolesnika s patološkim kreatininom povećao na 21.15 %. U retrospektivnoj studiji Maya i sur.objavljenom 2010. godine također je utvrđeno kako nakon radiokemoterapije s 5-fluorouracilom ili kapecitabinom na području abdomena postupno dolazi do porasta vrijednosti kreatinina. Bolesnike su pratili 17.5 mjeseci dok su naši bolesnici bili praćeni 60 mjeseci (92).

U našoj populaciji bolesnika koja ima nižu tjelesnu masu od prosjeka (Ž 64.7 kg, M 74.8 kg) sam serumski kreatinin nije dovoljan pokazatelj mogućeg oštećenja bubrega i smanjenja bubrežne funkcije jer precjenjuje vrijednost bubrežne funkcije (122).

Regresijskom analizom podataka može se uspostaviti povezanost između koncentracije serumskog kreatinina i GF, i tako, a uzimajući u obzir i druge faktore (starost, spol, rasa, tjelesna težina) dobijemo procijenjenu GF ili eGFR. Postoji više od 40 različitih formula, a mi smo upotrijebili tri formule koje su obrazložene u uvodnom dijelu : MDRD, CG i CKD-EPI .

Ocijenjena GF se po sve tri formule statistički značajno smanjivala od 0. prema kasnijim kontrolama, a najveće razlike su primijećene između 0. i 7. kontrole. Kao razlog bismo naveli teoriju o dugom periodu latencije između nastanka oštećenja bubrega i razvoja patoloških laboratorijskih parametara koji procjenjuju nastalo oštećenje (123).

Najslabije rezultate odnosno najniže vrijednosti GF odnosno klirensa kreatinina su dobivene po CG formuli. Na zadnjoj kontroli je prosječna vrijednost izračunata po CG formuli iznosila 71.2 ml/min/1.73 m². Za ostale dvije formule su dobivene sličnije vrijednosti za MDRD 78.3 ml/min/1.73 m², a za CKD-EPI 75.9 ml/min/1.73 m². Između formula postoji statistički značajna razlika. Vjerojatno je CG dala najniže rezultate zbog relativno visoke životne dobi bolesnika, naime prosječna dob je iznosila 59.5 (+/-10) godina prilikom uključanja u studiju. Međutim, na zadnjem kontrolnom pregledu je prosječna životna dob naših ispitanika bila 64.8 (+/- 9). S obzirom na rezultate studije iz 2010. godine Helou i sur. CG formula je još uvijek bolja od ostalih dviju uzimajući u obzir starije osobe (124).

Uspoređujemo li srednje vrijednosti triju formula tijekom svih kontrola, najbolje vrijednosti su dobivene računanjem GF po MDRD formuli (84.6 mL/min/1.73 m²), zatim po CKD-EPI formuli (82.7 mL /min /1.73 m²), dok najslabije rezultate ponovo dobivamo po CG formuli (80.7 mL/min/1.73 m²). Iz ovoga proizlazi kako je upravo CG formula najosjetljivija u detekciji bubrežnog oštećenja na našoj populaciji ispitanika.

S obzirom na vrijednosti GF izračunate po tri opisane formule, preživjele ispitanike smo rasporedili u stadije uzevši u obzir klasifikaciju KBB prema National Kidney Foundation. GF nižu od 60 ml/min/1.73 m² prema CG formuli je imalo 33.4 % bolesnika, prema CKD- EPI formuli 20 % bolesnika, dok je prema MDRD formuli 17.7 % bolesnika.

T-testom smo dokazali statistički značajnu razliku između CG i MDRD formule te između CG i CKD-EPI formule, dok između CKD-EPI i MDRD formule nije uočena statistički značajna razlika.

Uočeno je kako patološke vrijednosti kreatinina bolje koreliraju s GF izračunatoj po CKD-EPI i MDRD formuli, nego po CG formuli. Obrazloženje vjerojatno leži u činjenici da jedino CG formula u obzir uzima tjelesnu težinu i tjelesnu visinu pacijenta, odnosno bolesnici s nižom tjelesnom težinom i visinom (a to su karakteristike naših bolesnika) imat će niže vrijednosti GF odnosno klirensa kreatinina (125).

6.4 Povezanost između razvoja kronične bubrežne bolesti i dozno volumnih parametara

Posebno smo istražili kako pojedini dozno volumni parametri koreliraju s razvojem oštećenja bubrežne funkcije. Bolesnike smo podijelili u dvije skupine: u prvoj skupini su bili bolesnici kod kojih je procijenjena GF viša od 90 ml/min /1.73 m², a u drugoj oni kod koji je vrijednost niža od 90 ml/min /1.73 m².

Najprije su analizirane vrijednosti dobivene po MDRD formuli. Utvrđena je statistički značajna povezanost ($p < 0.05$) između $V_{12 \text{ Gy}}$ desnog bubrega koja je prosječno iznosila 38.85 % i oštećenja bubrežne funkcije. Kod druga dva parametra ($V_{20 \text{ Gy}}$ i D_{mean}) statistički značajna povezanost nije utvrđena.

Pri lijevom bubregu je utvrđena statistički značajna povezanost između parametra $V_{20 \text{ Gy}}$ koji je iznosio 53.31 % i pri D_{mean} 21.34 Gy.

Pri analizi dozno volumnih parametara za oba bubrega je nađena povezanost između sva tri parametra i oštećenja bubrežne funkcije. Potpuno ista raspodjela povezanosti dozno volumnih parametara i razvoja oštećenja bubrežne funkcije je dobivena kada su u obzir uzete vrijednosti GF izračunate prema CKD-EPI formuli.

U izračunima dobivenim po CG formuli nije nađena statistička povezanost između nijednog dozno volumnog parametra desnog bubrega. Pri lijevom bubregu su statistički značajne povezanosti utvrđene između $V_{20 \text{ Gy}}$ i D_{mean} , a pri bilateralnom bubregu samo $V_{12 \text{ Gy}}$.

Iz naših podataka možemo zaključiti da je najosjetljiviji dozno volumni parametar koji može predvidjeti nastanak oštećenja bubrežne funkcije upravo $V_{12 \text{ Gy}}$ za bilateralni bubreg. Slične

podatke dobili su u istraživanju Welz i sur. 2007. godine. U njihovoj studiji je uz radioterapiju kao prvu nefrotoksičnu noksu bio upotrebljen i cisplatin kao druga nefotoksična noksa, tako da su zaključili da $V_{12\text{ Gy}}$ mora biti pod 37.5 % (126). U QUANTEC-ovim preporukama, $V_{12\text{ Gy}}$ mora biti pod 55 %. (80) U našem istraživanju je prosječna $V_{12\text{ Gy}}$ za bilateralni bubreg bila 54 % .

Druga dva dozno volumna parametra koja su u izrazitoj korelaciji s oštećenjem bubrežne funkcije odnose se na lijevi bubreg koji je zbog anatomije bliži ciljnom volumenu kojeg želimo zračiti i stoga izložen višoj tumorskoj dozi. Dva parametra koja su zajednička za sve formule su $V_{20\text{ Gy}}$ i D_{mean} . $V_{20\text{ Gy}}$ ili volumen bubrega koji je dobio 20 Gy u našem istraživanju iznosi 53.3% što je još uvijek ispod preporuka Willeta i sur koji su u svojoj studiji pokazali da klirens kreatinina pada ako 50 % jednog bubrega dobije dozu od 26 Gy (127). Diavolitsis i sur. su u svojoj studiji pokazali da klirens kreatinina izrazito korelira sa parametrom $V_{20\text{ Gy}}$ iako su istraživali i druge dozno volumne parametre $V_{5\text{ Gy}}$ i $V_{10\text{ Gy}}$ (128).

Srednja doza ili D_{mean} na lijevi bubreg je u našem istraživanju iznosila 21.34 Gy. Preporuke nađene u literaturi koje se odnose na parcijalnu iradijaciju bubrega su poštivanje D_{mean} na bilateralni bubreg pod 18 Gy (u našem istraživanju je vrijednost D_{mean} bila 16.82 Gy). Objašnjava se činjenicom kako neozračeni dio bubrega (ili točnije manje ozračeni dio bubrega) hipertrofira i stoga se kompenzatorno povećava glomerularna filtracija u preostalom i naravno kontralateralnom bubregu (129).

Potrebno je istaknuti kako se samo pri jednom bolesniku razvilo oštećenje bubrega s GF pod 30 ml/min, dakle KBB stadija 4 s time da je već prije početka liječenja bolesnik imao slabiju bubrežnu funkciju. Dosadašnja istraživanja govore o povezanosti bazalne bubrežne funkcije i radijacijske nefropatije (130). Procijenjena GF prije početka liječenja je kod njega iznosila 60 ml/min/1.73 m² (MDRD), 57 ml/min/1.73 m² (CG) te 61 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI). Na zadnjoj kontroli 5 godina po završetku liječenja su te vrijednosti iznosile 26 ml/min/1.73 m² (MDRD) 26 ml/min/1.73 m² (CG) i 25 ml/min /1.73.m² (CKD-EPI). Turska studija Ibrahimova i sur. iz 2016. godine je slično kao i naša pokazala da je vrlo važna bazalna funkcija bubrega prije početka adjuvantnog liječenja, odnosno da je oštećenje funkcije češće i prominentnije kod bolesnika koji imaju bazalno slabiju bubrežnu funkciju s vrijednostima GF od 60-90 ml/min (131). Isto tako, u obzir je potrebno uzeti i druge komorbiditetne čimbenike koji pridonose nastanku oštećenja bubrega, a to su pored dobi u prvom redu arterijska hipertenzija i šećerna bolest. Tim bolesnicima je potrebno pažljivije pristupati tijekom planiranja radioterapije.

Kod spomenutog bolesnika je radiološkim metodama (UZV i CT trbuha) vidljivo stanjenje bubrežnog parenhima te radiološki izgled parenhimskog oštećenja bubrega. Sličan radiološki nalaz je nađen kod još troje bolesnika s KLB 3 stadija.

6.5 Povezanost između razvoja kronične bubrežne bolesti i drugih izmjerenih parametra

6.5.1 Proteinurija

Proteinurija u KBB nastaje zbog oštećenja glomerularne bazalne membrane i povećanog filtracijskog tlaka u glomerulima. Može se pak privremeno pojaviti u određenim fiziološkim stanjima, kao što je npr. tjelesni napor ili povišena tjelesna temperatura. Nađemo li u urinu više od 150 mg bjelancevina na dan, govorimo o patološkoj proteinuriji (78).

Patološka proteinurija je rana manifestacija bubrežne bolesti i prisutna je dok je bubrežna funkcija još u granicama normale. Ujedno je važan prognostički čimbenik u ocjeni napredovanja KBB. Brzina napredovanja KBB je proporcionalna s veličinom proteinurije.

Proteinurija je također pokazatelj sistemskog oštećenja žilnog endotela, a time i većeg rizika za nastanak srčano-žilnih bolesti, što znači da je ocjena proteinurije vrlo važna i za ocjenu kroničnog srčano-žilnog rizika (132).

U našem istraživanju je podjednaki udio proteinurije bio zabilježen na početku istraživanja i na kraju istraživanja, proteinurija je bila prisutna u oko 25 % ispitanika i nije bilo statistički značajne razlike između pojedinih kontrola. U analizi povezanosti proteinurije s dozno volumnim parametrima je nađena statistički značajna povezanost jedino između V_{12Gy} lijevog bubrega ($p=0.025$) i D_{mean} oba bubrega ($p=0.022$), tako da možemo zaključiti kako je i ovdje D_{mean} bilateralnog bubrega najvažniji dozno volumni parametar oštećenja bubrežne funkcije. V_{12Gy} je pri praćenju proteinurije osjetljiviji od $V_{20 Gy}$ i D_{mean} lijevog bubrega za razliku od korelacije s GF, gdje su se druga dva parametra pokazala osjetljivijima. Proteinuriju je kao posljedicu radijacijske nefropatije promatrao još Luxton davne 1953. godine (87).

6.5.2 Mikrohematurija

O mikrohematuriji govorimo nađemo li 5 ili više eritrocita u vidnom polju svjetlosnog mikroskopa svježeg centrifugiranog urina. Eritrociti mogu biti znak »urološke« bolesti (ako su izomorfni) ili glomerularnoga porijekla (dismorfni) (132).

U našem istraživanju je mikrohematurija bila nađena u oko 15 % bolesnika i taj udio se nije statistički značajno mijenjao tijekom kontrola, tako da ne možemo govoriti o povezanosti između hematurije i razvoja KBB.

6.5.3 Anemija

Anemija se često pojavljuje uz KBB. Definirana je kao vrijednost hemoglobina (Hb) < 130 g/l za muškarce i < 120 g/l za žene. Može se manifestirati već u 3. stadiju KBB pri GF < 60 ml/min /1.73 m², iako je češća i izrazitija u 4. stadiju KBB kada je GF < 30 ml/min. Anemija pri KBB je hipoproliferativna, normocitna, normokromna i pogoršava se s napredovanjem bubrežne bolesti (133).

Kod naših bolesnika je anemija bila izraženija prije početka liječenja zbog stanja po operaciji karcinoma želudaca. Kasnije je tijekom kontrola vrijednost Hb bila podjednaka te se nije pogoršavala. To je i za očekivati s obzirom na to da je samo jedan bolesnik bio u 4. stadiju KBB. Kod njega se vrijednost Hb postupno smanjivala (na 1. kontroli po završetku adjuvantnog liječenja je bila 143 g/l, a na 7. zadnjoj kontroli 128 g/l).

6.5.4 Arterijska hipertenzija

Pored činjenice da arterijska hipertenzija sama uzrokuje oštećenje bubrega i KBB vrijedi i obratno, naime, bolest bubrega (akutna ili kronična) uzrokuje nastanak arterijske hipertenzije. To je jedan od najčešćih sekundarnih oblika arterijske hipertenzije i imenuje se renoparenhimska arterijska hipertenzija. Mogući mehanizmi nastanka su sljedeći: - napredovanjem bubrežne bolesti dolazi do viška soli i vode u tijelu i hipervolemije, a zbog ishemije pojedinih glomerula i preglomerularnog fibroplastičnog zadebljanja arteriola te veće krutosti žilnog sistema aktivira se sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Općenito je pri KBB povećan tonus simpatikusa, a signali koji do toga dovode izviru iz samih bubrega i prenose se po aferentnim živcima do vazomotoričkog centra. Centralna aktivnost simpatikusa može povećati i angiotenzin II koji nastaje u bubrežima. Angiotenzin II k tome utječe i na izlučivanje citokina koji pridonose nastanku fibroze (134, 135, 136).

U našem istraživanju smo dokazali kako postoji statistički značajna povezanost $p < 0.05$ između vrijednosti krvnog tlaka i stupnjeva KBB. Porastom krvnog tlaka povećava se stupanj KBB i obrnuto. Statistički je značajnija korelacija između sistoličkih, nego dijastoličkih vrijednosti.

Statistički značajna razlika je najizrazitija ako se GF računa po CKD EPI formuli što smo dokazali t-testom za nezavisne uzorke.

6.5.5 Opći status

Za ocjenu općeg statusa bolesnika smo upotrijebili ECOG ljestvicu koju koristi i Svjetska zdravstvena organizacija (107, 137). Tijekom istraživanja opći status bolesnika se nije bitno mijenjao, najveći udio bolesnika i na početku i na kraju istraživanje je bio ocijenjen kao PS 0 (74.11 % pred početkom liječenja i 83.02 % na kraju praćenja). Nije nađena statistički značajna razlika između pojedinih kontrola. $P2 \leq 2$ je osnovni uvjet prije početka adjuvantnog liječenja. Naime, bolesnici s višim PS nisu kandidati za adjuvantno liječenje jer je rizik komplikacija liječenja vrlo visok (138).

6.6 Tumorski biljezi i analiza preživljenja

Tumorske biljege smo kontrolirali pred početkom adjuvantnog liječenja i kasnije na svakoj kontroli. Na prvoj kontroli smo zabilježili statistički značajan porast sva tri markera. Takav rezultat je očekivan s obzirom na to da se najveći broj relapsa bolesti dogodi upravo u prvoj godini nakon zaključenog liječenja. (139). Kasnije više nije bilo statistički značajnih razlika između vrijednosti jer su se i progresije osnovne bolesti pojavljivale sporadično.

6.6.1 Analiza preživljenja

Svi bolesnici tijekom istraživanja su umrli zbog progresije osnovne bolesti tako da je cjelokupno petogodišnje preživljenje (OS) jednako bolest specifičnom preživljenju (DSS) i iznosilo je 60.7 %. Petogodišnje razdoblje bez bolesti (DFS) je iznosilo 60.3 % a lokoregionalna kontrola (LRC) 81.6 %.

Rezultate možemo usporediti s rezultatima drugih ustanova odnosno s našim već objavljenim rezultatima. U svakom slučaju naši rezultati su bolji od rezultata velike MacDonalddove studije najvjerojatnije zbog suvremenijih operativnih tehnika, ali i modernije radioterapije (51,140).

6.7 Procjena kvalitete života

Naš cilj je bio ispitati kvalitetu života bolesnika liječenih adjuvantnom radiokemoterapijom s kapecitabinom odnosno utvrditi kako je i je li ovaj oblik liječenja utjecao na kvalitetu života. Posebno su analizirali bolesnici kod kojih je pronađeno oštećenje bubrežne funkcije jer nas je zanimalo je li nastalo oštećenje utjecalo na kvalitetu života ovih bolesnika. Željeli smo primjereno vrednovati uspješnost te moguće negativne učinke našeg liječenja, ali ne samo s našeg stajališta, već i sa stajališta bolesnika. Procjena stupnja, opsega negativnih učinaka liječenja i same bolesti na bolesnika nepotpuna je ako je postavljena isključivo sa stajališta liječnika ili nalazima dijagnostičkih pretraga (141).

Upotrijebljen je bio EORTC QLQ C30 upitnik koji je ujedno i najčešće upotrebljavan upitnik u istraživanjima kvalitete života temeljene na zdravlju u onkologiji.

Bolesnici su ispunjavali EORTC upitnik QLQ C30 prije početka adjuvantnog liječenja, nakon 1. godine od završetka liječenja te nakon 3. i 5. godine.

Upitnici su analizirani u skladu s EORTC preporukama kako je detaljno obrazloženo u prethodnom poglavlju.

Statistička analiza je dokazala kako opće zdravstveno stanje i kvaliteta života bolesnika značajno rastu od 1. prema zadnjoj kontroli. Pored toga se statistički značajno poboljšala razina tjelesnog, poslovnog i socijalnog funkcioniranja. Tijekom kontrola se smanjila izraženost sljedećih simptoma: umor, mučnina/povraćanje, bol, gubitak apetita, opstipacija i proljev.

Potrebno je naglasiti da je prvo ispunjavanje upitnika slijedilo nekoliko tjedana po operaciji karcinoma želuca znači praktično tijekom postoperativnog oporavka. Operativni zahvat ima privremeni negativni utjecaj na većinu dimenzija kvalitete života i oporavak traje oko 6 mjeseci ili više (142). Ne treba zanemariti činjenicu da su se bolesnici malo prije prvog ispunjavanja upitnika suočili s dijagnozom maligne bolesti i shvatili da je njihova budućnost neizvjesna. Stoga, ne čudi kako je kvaliteta života tada bila najslabije ocijenjena. Slični rezultati dobiveni su i u drugim istraživanjima na sličnoj populaciji ispitanika (143). Poboljšanje rezultata tijekom

kontrola reflektira bolesnikovo »preoblikovanje« nakon što se suočio s malignom bolešću te se njegov koncept kvalitete života mijenja. Općenito ovi pojedinci životu pristupaju optimističnije. Isto tako, bolesnici se postupno navikavaju i adaptiraju na moguća ograničenja koja su povezana s bolešću i terapijskim modalitetima (144).

Kong i sur. su pokazali kako tjelesno i poslovno funkcioniranje imaju najslabije rezultate nakon operacije, a nakon jedne godine od operativnog zahvata dolazi do oporavka. Isto se dogodilo u našem istraživanju, tako da je statistički najznačajniji rast primijećen upravo kod ove dvije dimenzije (145). Postupno se poboljšavala i dimenzija socijalnog funkcioniranja. Bitno je da zdravstveno osoblje uvidi važnost socijalizacije bolesnika nakon operacije i onkološkog liječenja te da ga u tome potiče i ohrabruje.

U našem istraživanju se dimenzije emotivnog i kognitivnog funkcioniranja statistički značajno ne mijenjaju tijekom kontrolnih pregleda, iako se kod emotivnog funkcioniranja pokazuje poboljšanje između 1. i 2. kontrole, potom stagnacija do 4. kontrole (pet godina nakon završetka liječenja). Kognitivno funkcioniranje stagnira između 1. i 2. kontrole, na 3. se vidi pad u kognitivnom funkcioniranju što možemo protumačiti starenjem naših bolesnika.

Umor je vrlo čest simptom kod onkoloških bolesnika. Većina bolesnika navodi određenu razinu umora tijekom liječenja, a njih oko 30 % navodi perzistentni umor i više godina nakon liječenja (146). Isto tako, umor se tretira kao simptom koji životno ne ugrožava bolesnika i koji se može podnijeti te ne zahtijeva posebne tretmane. Umor je shvaćen kao neizbježan simptom kod onkoloških bolesnika.

Iako je umor bio najizraženiji simptom kod naših bolesnika, izražen je statistički značajan pad razine umora od prve kontrole prema sljedećim kontrolama po završetku onkološkog liječenja.

Drugi najizraženiji simptom je bila mučnina i povraćanje koja se također statistički značajno popravlja na 3. i 4. kontroli, a poboljšavaju se još simptomi boli, gubitka apetita te opstipacije i proljeva, odnosno simptomi gastrointestinalnog trakta. Ovdje je potrebno naglasiti kako na Onkološkom institutu u Ljubljani aktivno djeluje tim za kliničku prehranu koji je uključen u liječenje i praćenje mnogih bolesnika i da je jednim dijelom i to razlog poboljšanja simptomatike gornjeg gastrointestinalnog trakta.

Nesanica i financijski problemi su izraženi kod naših bolesnika i slijede odmah iza mučnine i povraćanja, te se tijekom kontrola značajno ne mijenjaju. Stagnacija simptoma upućuje na potrebu za boljom psihosocijalnom potporom koju ova skupina bolesnika treba. Isto su

primijetili i drugi autori diljem svijeta. Preporuke su da je potrebno poticanje bolesnikovog samopoštovanja od samog početka liječenja te ističu važnost održavanja socijalnih kontakata i aktivno sudjelovanje u društvenoj zajednici.

Dispneja je slabo izražena u naših bolesnika i tijekom kontrola ne pokazuju dinamiku.

Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici kod kojih je došlo do progresije bolesti, tako da su upitnike popunjavali bolesnici bez aktivne maligne bolesti. Zbog progresije ili smrti smo bilježili pad broja ispitanika. Najveći pad u broju ispitanika dogodio se između 1. i 2. kontrole jer se većina recidiva ili progresije bolesti dogodi u prve dvije godine nakon operacije (147). Takva raspodjela bolesnika uobičajena je i u drugim studijama koje su usmjerene na praćenje bolesnikove kvalitete života nakon završenog kirurškog, odnosno onkološkog liječenja (148).

6.7.1 Utjecaj nastalog oštećenja bubrežne funkcije na kvalitetu života

Dodatno je provedena statistička obrada bolesnika kod kojih je došlo do oštećenja bubrežne funkcije. Većina bolesnika je imala blago smanjenu bubrežnu funkciju (GF od 90-60 ml/min) koja je bila asimptomatska i nije utjecala na kvalitetu života naših bolesnika. Zatim smo izdvojili manju skupinu bolesnika koja je imala GF pod 60 ml/min i usporedili ih s bolesnicima kod kojih je GF iznad 60 ml/min. Ovdje također nije utvrđena statistički značajna razlika. Zapravo je temeljem ove statističke analize utvrđeno da iako dolazi do oštećenja bubrežne funkcije, ista nije klinički relevantna i ne utječe na kvalitetu života bolesnika .

Većina studija koja se bavi povezanošću kvaliteta života i KBB se odnosi na terminalni stadij zatajenja bubrežne funkcije i na bolesnike koji trebaju dijalizu te je jasno kako je tada kvaliteta života znatno okrnjena (149).

Velika Parkova studija je jedna od rijetkih koja se orijentirala na bolesnike u nižim stadijima bubrežne bolesti te je dokazala da nema bitne razlike između kvalitete života bolesnika u stadiju 1 ili bez KBB. Kasniji stadiji su pokazali pogoršanje kvalitete života: upotrijebljeni su i drugi upitnici koji su vjerojatno osjetljiviji od EORTC, koji je pak specifičan za bolesnike s malignom bolešću (150).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem je parametar kojeg je potrebno pratiti tijekom i nakon onkološkog liječenja. Standardizirani EORTC upitnik QLQ C30 predstavlja jednostavan i jeftin način probira za mnoge tjelesne i psihološke funkcije koji zahtijevaju daljnju obradu te uključivanje drugih struka u program praćenja i rehabilitacije onkoloških bolesnika po

zaključenom onkološkom liječenju. Multidisciplinarni pristup je dakle ključna mjera unaprjeđenja kvalitete života onkoloških bolesnika bez aktivne maligne bolesti.

7 Zaključci

Rezultati dosadašnjih istraživanja su dokazali kako adjuvantna radiokemoterapija nakon radikalnog kirurškog zahvata zbog adenokarcinoma želuca poboljšava preživljenje i lokoregionalnu kontrolu. Istraživane su različite radiokemoterapijske sheme, a mi smo istraživali radiokemoterapiju s oralnim fluoropirimidinom kapecitabinom. Zanimali su nas u prvom redu kasni toksični učinci liječenja na bubrežnu funkciju i kvalitetu života. Iz našeg istraživanja možemo zaključiti sljedeće:

- 1) Adjuvantna radiokemoterapija s kapecitabinom ima prednost pred većinom drugih kemoterapijskih shema zbog peroralnog načina primjene lijeka, ambulantnog vođenja bolesnika, manje akutnih toksičnih nuspojava i posljedično manjom potrebom za intenzivnim potpornim liječenjem i hospitalizacijama. Kompletno liječenje prema protokolu (TD 45 Gy + 6 ciklusa kemoterapije) je dobilo 69.6 % bolesnika, dok je cjelokupnu dozu zračenja od 45 Gy dobilo 89.83 % bolesnika. Ambulantno liječeno i bez ijednog bolničkog dana je bilo 73.2 % bolesnika.
- 2) Primjenom 3D konformalne radioterapije je bila aplicirana tumorska doza prepisana na 45 Gy na područje ležišta, odnosno bataljka želuca i regionalnih limfnih čvorova. Pri tome su bubrezi koji su u blizini polja zračenja dobili određenu tumorsku dozu te se tijekom razdoblja praćenja razvila radijacijska nefropatija i oštećenje bubrežne funkcije što je bilo utvrđeno mjerenjem GF po tri formule: CG, MDRD i CKD-EPI.
- 3) eGFR se na zadnjoj kontroli, pet godina nakon završenog adjuvantnog liječenja, značajno smanjila u odnosu na vrijednosti prije početka adjuvantnog liječenja bez obzira na formulu kojom je računata. Statistički najslabiji rezultati su dobiveni računajući eGFR po CG formuli. Na zadnjoj kontroli, prosječna vrijednost računata po CG formuli je iznosila 71.2 ml/min/1.73 m². Za ostale dvije formule su dobivene sličnije vrijednosti, najbolje po MDRD formuli 78.3 mL/min/1.73 m², a po CKD EPI formuli 75.9 mL/min/1.73 m².
- 4) Bolesnici su bili raspoređeni u 5 stadija KBB, s obzirom na vrijednosti eGFR po tri navedene formule. Udio bolesnika u stadijima 2., 3. i 4. se postupno povećavao tijekom kontrolnih pregleda. Na zadnjoj kontroli, eGFR nižu od 60 ml/min/1.73 m² je prema CG formuli imalo 33.4 % bolesnika, prema CKD- EPI formuli 20 % bolesnika te prema MDRD formuli 17.7 % bolesnika.

- 5) Utvrđena je statistički značajna razlika između 0. i 1. te ostalih kontrola u vrijednosti kreatinina, odnosno zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti kreatinina tako da je na zadnjoj kontroli patološke vrijednosti imalo 21.15 %. Patološke vrijednosti kreatinina koreliraju s procijenjenom eGFR po CKD-EPI i MDRD formuli, ali ne i po CG formuli. CG formula je najosjetljivija u detekciji KBB u našoj populaciji bolesnika.
- 6) Najosjetljiviji dozno volumni parametar koji može predvidjeti razvoj oštećenja bubrežne funkcije je $V_{12\text{ Gy}}$ za bilateralni bubreg koji je u našem istraživanju iznosio 54 %. Preporuke su da bi ovaj parametar trebao imati prednost pred ostalima i da bi postotak oba bubrega (bilateralnog bubrega) koji dobije TD od 12 Gy bio još niži od preporučenih 55 % (QUANTEC).
- 7) Kod jednog bolesnika se razvilo oštećenje bubrega s GF pod 30 ml/min, dakle KBB stadija 4, s tim da je već prije početka liječenja bolesnik imao slabiju bubrežnu funkciju. Potrebno je naglasiti kako slabija bazalna funkcije bubrega te komorbiditetna oboljena, kao što su šećerna bolest i arterijska hipertenzija, dovode do češćeg i prominentnijeg oštećenja bubrežne funkcije.
- 8) Nije dokazana statistički značajna povezanost između proteinurije, hematurije i anemije te razvoja KBB.
- 9) Dokazana je statistički značajna povezanost između vrijednosti krvnog tlaka i stupnjeva KBB. Porastom krvnog tlaka povećava se stupanj KBB i obrnuto. Statistički je značajnija korelacija između sistoličkih, nego dijastoličkih vrijednosti.
- 10) Statističkom analizom standardiziranog EORTC QLQ C 30 upitnika prije početka adjuvantnog liječenja te nakon 1., 3. i 5. godine je utvrđeno kako opće zdravstveno stanje i kvaliteta života bolesnika značajno rastu od prve prema zadnjoj kontroli. Pored toga, statistički se značajno poboljšala razina tjelesnog funkcioniranja, poslovnog funkcioniranja i socijalnog funkcioniranja. Tijekom kontrola su manje izraženi postali sljedeći simptomi: umor, mučnina/povraćanje, bol, gubitak apetita, opstipacija i proljev.
- 11) Standardizirani EORTC upitnik QLQ C30 predstavlja jednostavan i ekonomičan način provjere za mnoge tjelesne i psihološke funkcije koje zahtijevaju daljnju obradu, kao i uključivanje drugih struka u program praćenja i rehabilitacije onkoloških bolesnika po završetku specifičnog onkološkog liječenja.
- 12) Iako je utvrđeno kako se tijekom petogodišnjeg praćenja bolesnika razvija kronično bubrežno oštećenje, isto nije klinički relevantno i ne utječe na kvalitetu života bolesnika

liječenih adjuvantnom radiokemoterapijom s kapecitabinom, a zbog adenokarcinoma želuca.

- 13) Zbog progresivnog karaktera nastalog bubrežnog oštećenja ovi bolesnici trebaju daljnje redovito praćenje bubrežne funkcije i kvalitete života. Cilj nam je u budućnosti ove bolesnike uključiti u projekt sistemskog redovitog praćenja kasnih posljedica liječenja malignih bolesti.
- 14) Analizom preživljenja je utvrđeno kako su svi bolesnici u našem istraživanju umrli zbog progresije osnovne bolesti tako da je petogodišnje cjelokupno preživljenje (OS) jednako bolest specifičnom preživljenju (DSS) i iznosilo je 60.7 %. Petogodišnje razdoblje bez bolesti (DFS) je iznosilo 60.3 %, a lokoregionalna kontrola (LRC) je iznosila 81.6 %. Naši rezultati su bolji od rezultata velike MacDonalddove studije vjerojatno zbog naprednijih kirurških i radioterapijskih tehnika.

8 Sažetak

UVOD: Poslijeoperacijska radiokemoterapija nakon radikalnog kirurškog zahvata poboljšava cjelokupno preživljenje i lokoregionalnu kontrolu bolesti u bolesnika s adenokarcinomom želuca u stadiju bolesti od IB do IIIC. Akutne posljedice ovakvog načina liječenja dobro su poznate te ih potpornom terapijom uspješno kontroliramo, dok se o kasnim posljedicama, osobito o oštećenju bubrežne funkcije, zna vrlo malo.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Željeli smo procijeniti nastalo oštećenje bubrežne funkcije prema različitim formulama za računanje GF te definirati incidenciju, dinamiku pojavljivanja i stadije oštećenja. Zanimalo nas je i kakva je kvaliteta života ovih bolesnika te postoji li povezanost između kvalitete života bolesnika i stupnja oštećenja bubrežne funkcije.

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je osmišljeno kao prospektivna kohortna klinička studija. Provodilo se na Onkološkom institutu u Ljubljani, u sektoru Radioterapije.

Ispitanike smo uključivali u istraživanje od studenog 2009. godine do ožujka 2013. godine. U istraživanje smo uključili 118 bolesnika. Period praćenja nakon završenog onkološkog liječenja je trajao 5 godina (60 mjeseci) i ukupno je bilo 7 kontrolnih pregleda. Standardizirani EORTC QLQ C 30 upitnik kojim smo ocjenjivali kvalitetu života bolesnika je bio popunjavao prije početka poslijeoperacijske radiokemoterapije i kasnije tijekom 3 kontrolna pregleda (nakon 1., 3 i 5. godine).

REZULTATI: eGFR je na zadnjoj kontroli pet godina nakon završenog onkološkog liječenja bila statistički značajno niža u odnosu na vrijednosti prije početka adjuvantnog liječenja bez obzira na formulu kojom je izračunata. Statistički najslabiji rezultati su dobiveni računajući eGFR po CG formuli te je prosječna vrijednost na zadnjoj kontroli iznosila 71.2 ml/min/1.73 m². Na zadnjoj kontroli je eGFR nižu od 60 ml/min/1.73 m² prema CG formuli imalo 33.4 % bolesnika, prema CKD-EPI formuli 20 % bolesnika te prema MDRD formuli 17.7 % bolesnika. Najosjetljiviji dozno volumni parametar koji može predvidjeti razvoj oštećenja bubrežne funkcije je V_{12 Gy} za bilateralni bubreg koji je u našem istraživanju iznosio 54 %. Statističkom analizom standardiziranih EORTC QLQ C 30 upitnika utvrđeno je da opće zdravstveno stanje i kvaliteta života naših bolesnika značajno rastu prema zadnjem kontrolnom pregledu. Nastalo oštećenje bubrežne funkcije je klinički irelevantno i, stoga, nije značajno utjecalo na kvalitetu života.

Analizom preživljenja je utvrđeno da su svi bolesnici tijekom petogodišnjeg razdoblja umrli zbog progresije osnovne bolesti tako da je cjelokupno preživljenje (OS) jednako bolest specifičnom preživljenju (DSS) i iznosilo je 60.7 %. Razdoblje bez bolesti (DFS) je iznosilo 60.3 %. Lokoregionalna kontrola (LRC) je iznosila 81.6 %.

ZAKLJUČAK: Nakon poslijeoperacijskog liječenja s kapecitabinom dolazi do oštećenja bubrežne funkcije i razvoja kronične bubrežne bolesti. Nije dokazan utjecaj bubrežnog oštećenja na kvalitetu života. Važno je otkrivanje oštećenja u ranijim stadijima bubrežne bolesti jer se promjenom načina života i renoprotektivnim lijekovima može usporiti napredovanje u kasnije stadije. Zbog progresivnog karaktera radijacijske nefropatije potrebno je nastaviti sa sustavnim praćenjem ovih bolesnika. Standardizirani EORTC upitnik QLQ C30 predstavlja jednostavan i ekonomičan način provjere mogućih oštećenja mnogih tjelesnih i psiholoških funkcija koja trebaju daljnju multidisciplinarnu obradu.

KLJUČNE RIJEČI: adenokarcinom želuca, poslijeoperacijska radiokemoterapija, kapecitabin, oštećenje bubrežne funkcije, kvaliteta života

9 Summary

PREAMBLE: Postoperative radiochemotherapy after surgical procedure greatly enhances overall survival and locoregional control of the disease in patients with adenocarcinoma of the stomach in the stage IB to IIIC of the disease. The acute consequences of such treatment methods are well known and successfully controlled with supporting therapy, while the later consequences are relatively indistinct, especially damage to kidney function.

STUDY GOAL: We have tried to assess the resulting damage to kidney function according to various formulas used to calculate GFR and define the incidence, occurrence dynamics and the stages of the damage. We were interested in the quality of patients' lives, as well as whether there was any connection between the patient's quality of life and the stage of the damage to kidney function.

STUDY PARTICIPANTS AND METHODS: The research has been conceived as a prospective cohort clinical study. It was carried out at the Institute of Oncology in Ljubljana, Radiotherapy Division.

The subjects were brought into the study in the period from November 2009 leading up to March 2013. In total 118 patients were involved in the study. The period of monitoring following the end of the oncology treatment amounted to 5 years and consisted of 7 control examinations. Standardized EORTC QLQ C 30 questionnaire assessing the quality of patients' lives had been filled in prior to the post-operative radiochemotherapy and later during 3 control examinations (after the first, third and fifth year).

RESULTS: The estimated GFR level at the final control five years after the end of the oncology treatment was statistically significantly lower in comparison to the values prior to the adjuvant treatment, regardless of the formula used to calculate it. Statistically, the lowest results were obtained by calculating the eGFR according to the CG formula, and the average value at the final control examination was $71.2 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$. At the last control examination, 33.4 % patients displayed eGFR value lower than $60 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ according to the CG formula, 20 % patients according to the CKD- EPI formula and 17.7 % according to the MDRD formula. The most sensitive dose-volume parameter that can point to developing damage to kidney function is $V_{12 \text{ Gy}}$ for a bilateral kidney that in our study amounted to 54 %. Statistical analysis of standardized EORTC QLQ C 30 questionnaires showed a significant rise in the general health condition and quality of our patients' lives when compared to the previous control

examination. The damage to kidney function is clinically irrelevant and therefore has no bearing on the quality of life.

The analysis of survival rate showed that all the patients died due to the progress of the underlying disease and that the overall survival (OS) is equal to the disease-specific survival (DSS) and amounted to 60.7 % The disease-free survival (DFS) amounted to 60.3 %. Locoregional control (LRC) amounted to 81.6 %.

CONCLUSION: Following the post-operative treatment with capecitabine, damage to kidney function and chronic kidney disease develop. The influence of kidney damage on the quality of life has not been proven. It is vital that the damage is revealed in the early stages of the kidney disease because changes in the way of life and renoprotective drugs can inhibit the progress of the disease into later stages. Due to the progressive character of radiation nephropathy, it is necessary to continue the systematic monitoring of these patients. Standardized EORTC questionnaire QLQ C30 represents a simple and economical manner of screening potential damage to many physical and psychological functions that require further multidisciplinary treatment.

KEY WORDS: adenocarcinoma of the stomach, postoperative radiochemotherapy, capecitabine, kidney failure, quality of life

10 Literatura

1. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 | UICC [Internet]. [pristupljeno 19.12.2018.].
2. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije, 2018.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents, Volume VIII. IARC Sci Publ. 2002;(155): 546-8
4. Laurén PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71(10): 2926–33.
5. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, Pathology, and Clinics of Familial Gastric Cancer. *Int J Surg Pathol* 2006 Jan 1;14 (1): 21–33.
6. Kyle J. Gastric Carcinoma in Peutz-Jeghers Syndrome. *Scott Med J* 1984; 29 (3): 187–91.
7. Fornasarig M, Magris R, De Re V, Bidoli E, Canzonieri V, Maiero S, et al. Molecular and Pathological Features of Gastric Cancer in Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (6): 1682.
8. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. Vol. 12, *World Journal of Gastroenterology.* 2006. p. 2979–90.
9. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990; 45(5): 896–901.
10. Kotachi T, Ito M, Yoshihara M, Boda T, Kiso M, Masuda K, et al. Serological Evaluation of Gastric Cancer Risk Based on Pepsinogen and Helicobacter pylori Antibody: Relationship to Endoscopic Findings. *Digestion* 2017; 95(4): 314–8.
11. Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu G, Wu T, Wu X. Consumption of Large Amounts of Allium Vegetables Reduces Risk for Gastric Cancer in a Meta-analysis. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 80–9.

12. Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, i sur. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer*. 2003; 106 (1): 103–7.
13. Maconi G, Manes G, Porro G-B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (8): 1149–55.
14. In H, Ravetch E, Langdon-Embry M, Palis B, Ajani JA, Hofstetter WL, i sur. The newly proposed clinical and post-neoadjuvant treatment staging classifications for gastric adenocarcinoma for the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging. *Gastric Cancer* 2018; 21(1): 1–9.
15. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) Japanese Gastric Cancer Association. 2011
16. Wu Y-J, Wang Y, Qin R, Cao Z-Y, Zhao H-Z, Du X-H, i sur. Serum Alkaline Phosphatase Predicts Poor Disease-Free Survival in Patients Receiving Radical Gastrectomy. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 9073–80.
17. Alatengbaolide, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, i sur. Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer After Curative Resection (r0) regardless of the Examined Number of Lymph Nodes. *Am J Clin Oncol*. 2013; 36 (4): 325–30.
18. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (4): 530–41.
19. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2107–16.
20. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, i sur. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15(S1): 19–26.
21. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JFM, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35 (5): 449–55.
22. Muntean V, Oniu T, Lungoci C, Fabian O, Munteanu D, Molnar G, i sur. Staging laparoscopy in digestive cancers. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009; 18(4): 461–7.

23. Hu Y-F, Deng Z-W, Liu H, Mou T-Y, Chen T, Lu X, i sur. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (5): 1859-67.
24. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Jan ; 181(1): 16–9.
25. Horie Y, Miura K, Matsui K, Yukimasa A, Ohi S, Hamamoto T, i sur. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer*. 1996; 77 (10): 1991–7.
26. Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Cianetti A, i sur. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124 (8): 450–5.
27. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (5): 439–49.
28. Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (38): 13667-80.
29. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane database Syst Rev*.
30. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, i sur. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2069–77.
31. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, i sur. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340(12): 908–14.
32. Sabesan A, Petrelli NJ, Bennett JJ. Outcomes of gastric cancer resections performed in a high volume community cancer center. *Surg Oncol* 2015; 24(1): 16–20.
33. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, i sur.

- Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [pristupljeno 26.12.2018.];(5):CD008107. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728671>
34. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, i sur. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11–20.
 35. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, i sur. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: A direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3): 282–94.
 36. Zhang N, Fei Q, Gu J, Yin L, He X. Progress of preoperative and postoperative radiotherapy in gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2018; 16(1): 187.
 37. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, i sur. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): 1697–708.
 38. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, i sur. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11–20.
 39. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PWT, Crane CH, i sur. Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3953–8.
 40. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, i sur. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann*

- Surg Oncol 2017; 24(8): 2252–8.
41. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001 ;345(10): 725–30.
 42. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2327–33.
 43. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol*. 2005; 63(5): 1279–85.
 44. Osti MF, Agolli L, Bracci S, Monaco F, Tubin S, Minniti G, et al. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil or capecitabine in patients with gastric cancer after D2 nodal dissection. *Anticancer Res* 2012; 32(4): 1397–402.
 45. Hughes BGM, Yip D, Chao M, Gibbs P, Carroll S, Goldstein D, et al. Audit of postoperative chemoradiotherapy as adjuvant therapy for resected gastroesophageal adenocarcinoma: an Australian multicentre experience. *ANZ J Surg*.; 74 (11): 951–6.
 46. Bora H, Unsal D, Akmansu M. Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. *Int J Clin Pract*. 2004; 58 (5): 451–6.
 47. Oblak I, Velenik V, Anderluh F, Strojjan P. Results of adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma in Slovenia. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(8): 982–7.
 48. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 268–73.
 49. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent

- Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3130–6.
50. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, i sur. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376(22): 2147–59.
 51. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005; 27(1): 23–44.
 52. Bračić M, Simončič U. Radioterapija in zdravljenje raka. *Življenje in tehnika* 2011; 2/11: 22–29
 53. Strojjan P. Teleradioterapija. In: Strojjan P, Hočevar M, editors. *Onkologija* ; Ljubljana 2018.p: 227–248
 54. Orth M, Lauber K, Niyazi M, Friedl AA, Li M, Maihöfer C, i sur. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(1): 1–29.
 55. Schernberg A, Rivin Del Campo E, Rousseau B, Matzinger O, Loi M, Maingon P, i sur. Adjuvant chemoradiation for gastric carcinoma: State of the art and perspectives. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 10: 13–22.
 56. Wambersie A, Chavaudra Institut J, Roussy G, Dobbs FJ, Thomas S, Gerard J-P, i sur. Volume and dose specification for reporting external beam therapy xa9846634 (the icru recommendations) [Internet]. [pristupljeno 27.12.2018.]. Dostupno na: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/29/029/29029229.pdf
 57. Durante M, Colussi C, Belyakov O V, Newhauser WD, Berrington De Gonzalez A, Schulte R, i sur. A Review of Radiotherapy-induced Late effects Research after Advanced Technology Treatments. Article [Internet]. 2016 [pristupljeno 27.12.2018.];6:1. Dostupno na: www.frontiersin.org
 58. Krmpotić-Nemanić J. *Anatomija čovjeka* Zagreb: Medicinska naklada: 1993, str. 829.
 59. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, i sur. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a). *Med Phys* 2006; 33(10): 3874–900.

60. Guyton AC, Hall JE. Glomerular filtration. In: Guyton AC Hall JE. editors. Textbook of medical physiology. 9th edition. Philadelphia. Saunders, 1996: 321-22.
61. Ahmad NR, Huq MS, Corn BW. Respiration-induced motion of the kidneys in whole abdominal radiotherapy: implications for treatment planning and late toxicity. *Radiother Oncol* 1997; 42(1): 87–90.
62. Kim TH, Freeman CR, Webster JH. The significance of unilateral radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(11): 1567–71.
63. Reiff JE, Werner-Wasik M, Valicenti RK, Huq MS. Changes in the size and location of kidneys from the supine to standing positions and the implications for block placement during total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 447–9.
64. Škoberne A, Lindič J. Ocenjevanje ledvičnega delovanja. U: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, ur. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 1011–1016
65. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2473–83.
66. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16(3): 242–9.
67. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ, Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42(5): 321–45.
68. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull V V, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010; 2(4): 170–3.
69. Madero M, Sarmak MJ. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20 (6): 622–30
70. Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M, Laniščak M LJMBP. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerularne filtracije 2009; str: 44-46
71. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.

72. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461–70.
73. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–12.
74. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: 179 - 184
75. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811): 165–80.
76. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl [Internet].* 2013 ;3(1): 19–62.
77. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
78. Lindič J. Pregled seča. U: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, Pajek J, ur. *Bolezni ledvic.* 2.izd. Ljubljana; 2009. str: 19-37.
79. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol.* 1995; 31(5): 1249–56.
80. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA, et al. Radiation-Associated Kidney Injury. *Int J Radiat Oncol* 2010; 76(3):S 108–15.
81. Cohen EP, Robbins MEC. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23(5): 486–99.
82. Jaenke RS, Robbins ME, Bywaters T, Whitehouse E, Rezvani M, Hopewell JW. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. *Lab Invest.* 1993; 68(4): 396–405.
83. Robbins ME, Zhao W, Davis CS, Toyokuni S, Bonsib SM. Radiation-induced kidney injury: a role for chronic oxidative stress? *Micron* 2002; 33(2):133–41.
84. Moulder JE, Fish BL; Cohen EP, Bonsib SM. Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy. *Radiat Res.* 1996; 146 (1): 16–10.

85. Datta PK. TGF- β 1 production in radiation nephropathy: Role of angiotensin II The IJRB 60th Anniversary Special Issue View project Radiation-induced normal tissue injury View project. *Artic Int J Radiat Biol* 1999; 75 (4) : 473–9
86. Ma L-J, Fogo AB. PAI-1 and kidney fibrosis *Front Biosci*. 2016; 14: 2028–2041
87. Luxton RW. Radiation nephritis. *Q J Med* 1953; 86(5094): 215–42.
88. Thompson PL, Mackay IR, Robson GS, Wall AJ. Late radiation nephritis after gastric x-irradiation for peptic ulcer. *Q J Med* 1971; 40(157): 145–57.
89. Stewart FA, Luts A, Lebesque J V. The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. *Int J Radiat Biol*. 1989; 56(4): 449–62.
90. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, i sur. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21(1): 109–22.
91. Jansen EPM, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, i sur. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007; 67(3): 781–5.
92. May KS, Khushalani NI, Chandrasekhar R, Wilding GE, Iyer R V., Ma WW, i sur. Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Associated With Change in Renal Function in Patients With Gastrointestinal Malignancies After Chemoradiation to the Abdomen. *Int J Radiat Oncol*. 2010; 76(4): 1193–8.
93. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002; 59(6): 816–20.
94. Marventano S, Forjaz M, Grosso G, Mistretta A, Giorgianni G, Platania A, i sur. Health related quality of life in colorectal cancer patients: state of the art. *BMC Surg*. 2013; 13 Suppl 2:S 15.
95. Eiser C, Jenney M. Measuring quality of life. *Arch Dis Child*. 2007; 92(4): 348–50.
96. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001; 37(11): 1345–51.
97. Raphael D, Renwick R, Brown I, Rootman I. Quality of life indicators and health:

- Current status and emerging conceptions. *Soc Indic Res.* 1996; 39(1): 65–88.
98. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995; 16(1): 51–74.
 99. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res.* 1993; 2(2): 153–9.
 100. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol.* 1994; 12(3): 608–16.
 101. EORTC Quality of Life website | EORTC Quality of Life Group website : EORTC – Quality of Life [Internet]. [pristupljeno 27.12.2018.]. Dostupno na: <https://qol.eortc.org/>
 102. Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, Blazeby JM. Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2004; 40(2): 187–97.
 103. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, i sur. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365–76.
 104. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [Internet]. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001 [pristupljeno 27.12.2018.]. Dostupno na: <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlq-c30-scoring-manual-3rd-edition>
 105. Michael M, Tannock IF. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *CMAJ* 1998; 158(13): 1727–34.
 106. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. *Eur J Cancer.* 1997 ; 33(1): 20–8.
 107. West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2015; 1(7): 998.

108. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004; 4(2): 153–61.
109. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, i sur. EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol*. 2009; 92(2): 164–75.
110. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
111. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests Vol. 16, *psychometrika*.
112. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19(6): 1357–62.
113. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11–20.
114. Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, i sur. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Biomed*. 2018; 89(8–S): 82–7.
115. Ahn MS, Kang SY, Lee HW, Choi J-H, Han SU, Cho YK. Does the timing of adjuvant chemotherapy for gastric cancer influence patient outcome? *J Clin Oncol*. 2014 ;32(15):e15056–e15056.
116. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, i sur. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 268–73.
117. Gossman MS, Bank MI. Dose-volume histogram quality assurance for linac-based treatment planning systems. *J Med Phys*. 2010; 35(4): 197–201.
118. Dorr Wolfgang, Herrmann Thomas TK-R. Normal tissue tolerance. *Transl Cancer Res*. 2017; 6(5): 840–51.

119. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365(9456): 331–40.
120. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt K-U, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004; 66(4): 1310–4.
121. Robbins ME, Bonsib SM. Radiation nephropathy: a review. *Scanning Microsc*. 1995; 9(2): 535–60.
122. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(5): 1042–6.
123. Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA, Nooijen WJ. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19(4): 977–83.
124. Helou R. Should We Continue to Use the Cockcroft-Gault Formula? *Nephron Clin Pr* . 2010; 116: 172–86.
125. Liu X, Cheng MH, Shi CG, Wang C, Cheng CL, Chen JX, et al. Variability of glomerular filtration rate estimation equations in elderly Chinese patients with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 409–15.
126. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, Bokemeyer C, Belka C, Budach W. Renal Toxicity of Adjuvant Chemoradiotherapy With Cisplatin in Gastric Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;
127. Willett CG, Tepper JE, Orlow EL, Shipley WU. Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(9): 1601–4.
128. Diavolitsis VM, Rademaker A, Boyle J, Kang Z, Kiel K, Mulcahy M, et al. Change in Creatinine Clearance Over Time Following Upper Abdominal Irradiation: A Dose Volume Histogram Multivariate Analysis. *Int J Radiat Oncol*. 2008; 72(1): S 126–7.
129. Nevinny-Stickel M, Poljanc K, Forthuber BC, Heute D, Posch A, Lechner J, et al. Optimized Conformal Paraaortic Lymph Node Irradiation is not Associated with Enhanced Renal Toxicity. *Strahlentherapie und Onkol*. 2007; 183(7): 385–91.

130. Yavas G, Elsurer R, Yavas C, Ata O. Basal renal function reserve and mean kidney dose predict future radiation-induced kidney injury in stomach cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;
131. Ibrahimov R, Atasoy BM, Dede F, Arikan H, Ozen Z, Ozgen Z, et al. Functional and clinical evaluation of renal injury in patients treated with adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer: Low dose and comorbidity considerations. *J Radiat Res Appl Sci*. 2016; 9(1): 63–7.
132. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce H. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976; (88): 327-47
133. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, i sur. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 345.
134. Lerman LO, Chade AR. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18(2): 160–5.
135. Ballermann BJ, Obeidat M. Tipping the balance from angiogenesis to fibrosis in CKD. *Kidney Int Suppl*. 2014; 4(1): 45–52.
136. Verheij M, Dewit LG, Valdés Olmos RA, Arisz L. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30(3): 677–83.
137. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
138. Čufer T. Internistična onkologija. U: *Onkologija, strokovni časopis za zdravnike*. Onkološki inštitut, Ljubljana; 1997; (2):str: 31–34
139. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2009; 30(1): 1–8.
140. Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol*. 2014; 48(2).

141. Drossman DA. Measuring Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmacoeconomics*. 1994; 6(6): 578–80.
142. Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J. Health-related quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010]; 36(2): 148–54.
143. Karanicolas PJ, Graham D, Gonen M, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Quality of life after gastrectomy for adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2013;257: 1039–46.
144. Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F. Quality of Life Among Disease-Free Survivors of Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 354–60.
145. Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer*. 2012;
146. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol*. 2002; 13(4): 589–98.
147. Eom BW, Yoon H, Ryu KW, Lee JH, Cho SJ, Lee JY, i sur. Predictors of Timing and Patterns of Recurrence after Curative Resection for Gastric Cancer. *Dig Surg*. 2010; 27(6): 481–6.
148. Bae JM, Kim S, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Noh JH, i sur. Health-related quality of life among disease-free stomach cancer survivors in Korea. *Qual Life Res*. 2006.
149. Chen SS, Al Mawed S, Unruh M. Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients: How Often Should We Ask and What Do We Do with the Answer? *Blood Purif*. 2016; 41(1–3): 218–24.
150. Park JI, Baek H, Jung HH. CKD and Health-Related Quality of Life: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jun; 67(6): 851–60.

EORTC upitnik na hrvatskom

Zainteresirani smo za Vas i Vaše zdravlje. Molim Vas sami odgovorite na sva ova pitanja zaokruživanjem broja koji Vas najbolje opisuje. Ne postoje "točni" ili "krivi" odgovori. Informacije koje nam pružite ostati će strogo povjerljive.

Molimo upišite svoje inicijale:

Datum Vašeg rođenja (dan, mjesec, godina):

	Uopće ne	Rijetko	Često	Gotovo uvijek
1. Imate li bilo kakvih poteškoća prilikom obavljanja napornih aktivnosti poput nošenja teške torbe nakon kupovine ili teškog kovčega?	1	2	3	4
2. Osjećate li bilo kakve poteškoće prilikom <u>duge</u> šetnje?	1	2	3	4
3. Osjećate li bilo kakve poteškoće prilikom <u>kratke</u> šetnje izvan kuće?	1	2	3	4
4. Morate li ostati u krevetu ili stolici tijekom dana?	1	2	3	4
5. Trebate li nečiju pomoć kad se hranite, oblačite, kupate ili obavljate nuždu?	1	2	3	4

Tijekom prošlog tjedna:

	Uopće ne	Rijetko	Često	Gotovo uvijek
6. Jeste li bili ograničeni u obavljanju Vašeg posla ili drugih dnevnih aktivnosti?	1	2	3	4
7. Jeste li bili ograničeni u bavljenju Vašim hobijima ili drugim slobodnim aktivnostima?	1	2	3	4
8. Jeste li gubili dah (osjetili zadihanost)?	1	2	3	4
9. Jeste li imali bolove?	1	2	3	4
10. Jeste li trebali odmor?	1	2	3	4
11. Jeste li imali teškoća sa spavanjem?	1	2	3	4
12. Jeste li se osjećali slabo?	1	2	3	4
13. Jeste li imali oslabljen apetit?	1	2	3	4
14. Jeste li osjećali mučninu?	1	2	3	4

15. Jeste li povraćali?	1	2	3	4
16. Jeste li imali zatvor stolice?	1	2	3	4
17. Jeste li imali proljev?	1	2	3	4
18. Jeste li bili umorni?	1	2	3	4
19. Da li je bol utjecala na Vaše svakodnevne aktivnosti?	1	2	3	4
20. Jeste li imali smetnje prilikom koncentracije, npr. čitanja novina ili gledanja televizije?	1	2	3	4
21. Jeste li osjećali napetost?	1	2	3	4
22. Jeste li bili zabrinuti?	1	2	3	4
23. Jeste li se osjećali razdražljivo?	1	2	3	4
24. Jeste li se osjećali depresivno?	1	2	3	4
25. Jeste li imali teškoća s pamćenjem?	1	2	3	4
26. Je li Vaše fizičko stanje ili liječenje ometalo Vaš <u>obiteljski</u> život?	1	2	3	4
27. Je li Vaše fizičko stanje ili liječenje ometalo Vaše Društvene aktivnosti?				
28. Je li Vam Vaše fizičko stanje ili liječenje prouzročilo novčane poteškoće?	1	2	3	4
	1	2	3	4

Molimo Vas da na slijedeća pitanja odgovorite zaokruživanjem broja između 1 do 7 koji Vam najbolje odgovara:

29. Kako biste ocijenili Vaše opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna?

1	2	3	4	5	6	7
Vrlo slabo						Odlično

30. Kako biste ocijenili Vašu kvalitetu života tijekom prošlog tjedna?

1	2	3	4	5	6	7
Vrlo loša						Odlična

EORTC upitnik na slovenskem jeziku

EORTC QLQC30 3.0.

Zanima me nekaj podatkov o vas in vašem zdravju, zato vas prosimo, da vsa vprašanja odgovorite sami tako, da obkrožite številko pod odgovorom, ki za vas na¹Đolj velja. Travilnih" ali "napačnih" odgovorov ni. Podatki, ki nam jih boste podali, bodo ostali strogo zaupni.

Vpišite začetnici vašega imena in priimka:

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

Datum rojstva (dan, mesec, leto):

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

Današnji datum (dan, mesec, leto):

31 1--1--1--L-.L-L-L--L-J

	Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
1. Imate težave pri opravljanju napornejših telesnih del, kot je nošnja nakupovalne torbe ali kovčka?	1	2	3	4
2. Imate težave, če grste na <u>daljši</u> sprehod?	1	2	3	4
3. Imate težave, če geste na <u>krajši</u> sprehod ven iz stavbe?	1	2	3	4
4. Ste prisiljeni večino dneva preležati v postelji ali presedeti v naslanjaču?	1	2	3	4
5. Vam je potrebna pomoč drugih pri hranjenju, oblačenju, umivanju, ali opravljanju potrebe?	1	2	3	4
V preteklem tednu:	Sploh ne	Malo	Precej	Zelo
6. Ste bili omejeni pri opravljanju bodisi svoje službe ali vsakodnevnih hišnih opravil?	1	2	3	4
7. Ste bili omejeni pri ukvarjanju z vašimi hobiji ali izvajanju drugih prostočasnih aktivnosti?	1	2	3	4
8. Vam je zmanjkovalo zraka?	1	2	3	4
9. Ste čutili bolečine?	1	2	3	4
11. Ste potrebovali počitek?	1	2	3	4
11. Ste imeli težave s spanjem?	1	2	3	4
12. Ste se počutili slabotno?	1	2	3	4
13. Ste biti brez apetita?	1	2	3	4
14. Vam je bilo slabo?	1	2	3	4
15. Ste bruhal?	1	2	3	4

Informacije za bolesnike i obrasci za pristanak za uključenje u istraživanje na hrvatskom i slovenskom

Informacije za bolesnike i obrazac pristanka na hrvatskom jeziku

INFORMACIJA ZA BOLESNIKA/CU 1 OBRAZAC ZA DOBROVOLJNI PRISTANAK

Kvaliteta života bolesnika po postoperativnoj radiokemoterapiji zbog karcinoma želuca

Uvod, namjena i moguće koristi

Rak želuca postoperativno liječimo s radiokemoterapijom. Dosadašnja istraživanja su dokazala dobrobit takvog dodatnog oblika liječenja. Kombinirani radiokemoterapijski oblik liječenja je učinkovit u većine bolesnika. U ocjeni uspješnosti svakog novog oblika liječenja ja pored ocjene kliničkog ishoda važna i ocjena kasnih komplikacija liječenja i kakvoće (kvalitete) života bolesnika. S obzirom na mogućnost navedenih kasnih komplikacija zbog oštećenja gastrointestinalnoga aparata odlučili smo da ćemo ocjenjivati učestalost, vrstu i stupanj kasnih komplikacija kombiniranog liječenja po operaciji karcinoma želuca sa upitnikom o kvaliteti života EORTC QLQ C30.

Upitnik je osmislila Evropska organizacija za istraživanje i liječenja raka EORTC. Ukoliko nam date Vaša osobna iskustva s ovim oblikom liječenja omogućit ćete nam da upotpunimo i unaprijedimo dosadašnji oblik liječenja. Na taj način će budući bolesnici biti bolje i sigurnije liječeni.

Kada će se ispunjavati upitnik?

Upitnik ćete ispunjavati prije početka liječenja te nakon 1, 3. i 5. godine po operaciji

Ispunjavanje upitnika je dobrovoljno!

Ispunjavanje upitnika je dobrovoljno i možete ga bez objašnjavanja otkloniti što naravno neće utjecati na Vaše liječenje i zdravstvenu skrb. Upitnik je anoniman i ne sadrži Vaše osobne podatke. Ukoliko budu objavljeni rezultati analize podatka u npr. stručnoj literaturi iz istih se neće moći otkriti Vaši osobni podaci.

Upitnik i postupak ispunjavana istog je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsku etiku.

Ukoliko ste se na osnovi ove pisane informacije i razgovora s liječnikom odlučili da želite ispunjavati upitnik molimo Vas da potpišete »OBRAZAC ZA DOBROVOLJNI PRISTANAK«. Ovu informaciju zadržite za svoju upotrebu.

OBRAZAC ZA PROSTOVOLJNI PRISTANAK

Ime i prezime bolesnika/ce: _____

Datum rođenja: _____

Dole podpisan/a pristajem na ispunjavanje upitnika o kvaliteti života bolesnika po postoperativnoj radiokemoterapiji zbog karcinoma želuca, EORTC QLQ C 30. Izjavljujem da sam dobio/la pisanu informaciju s opisom i obrazloženjem upitnika, pročitao/la je i shvatio/la. Usmeno mi je sve detalje objasnio/la dr.

Imao/la sam mogućnost postaviti pitanja i na sva pitanja sam dobio/la zadovoljive odgovore.

Znam daje moje sudjelovanje potpuno dobrovoljno i da ga mogu uvijek prekinuti što neće utjecati na moju daljnju zdravstvenu skrb.

Znam da će analizirani podaci možda biti objavljeni. Rezultati će služiti napretku medicinske znanosti.

Dobrovoljno i obavješteno pristajem na sudjelovanje.

Potpis bolesnika/ce

Datum

Izjava liječnika

Ime i prezime liječnika (tiskanim slovima) _____

Zdravstvena ustanova: _____

Potvrđujem da sam prije podpisanom bolesniku/ci razložio/la namjeru i postupak ispunjavanja upitnika o kvaliteti života bolesnika/ce na postoperativnoj radiokemoterapiji zbog karcinoma želuca, EORTC QLQ C30.

Izjavljujem da je bolesnik/ca suglasan/sna sa sudjelovanjem i da se vlastoručno potpisao/la u obrazac i upisao/la datum potpisa.

Podpis liječnika/ce

Datum

Informacije za bolesnike i obrazac pristanka na slovenskom jeziku

Kakovost življenja bolnikov po pooperativni radiokemoterapiji zaradi karcinoma želodca

Uvod, namen in možne koristi

Na osnovi raziskav vemo, da rak želodca pooperativno zdravimo z obsevanjem in sočasno kemoterapijo. Kombinirano zdravljenje je učinkovito pri večini bolnikov. V oceni uspešnosti vsakega novega zdravljenja je poleg ocene kliničnega izida pomembna tudi ocena kasnih zapletov zdravljenja in kakovosti življenja bolnikov s temi zapleti. Glede na možnost tovrstnih zapletov zaradi okrnjenega detovanja gastrointestinalnega aparata, smo se odločili, da bomo ocenjevali pogostnost, vrsto in stopnjo kasnih zapletov kombiniranega zdravljenja s pomočjo vprašalnika o kakovosti življenja - EORTC QLQ C30.

Vprašalnika je razvila Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka, EORTC.

S tem, da nam boste podali vaše osebne izkušnje z zdravljenjem, nam boste pomagali izpopolnjevati zdravljenje in posredno drugim bolnikom s podobno boleznijo, da jih bomo znali v bodoče bolje in varneje zdraviti.

Kdaj se bo izpolnjevalo vprašalnika?

Ob pričetku zdravljenja ter 1, 3 in 5 let po operaciji vas bomo prosili, da izpolnete vprašalnik o kakovosti življenja.

Izpolnjevanje vprašalnika je prostovoljno!

Izpolnjevanje vprašalnika je prostovoljno in ga lahko brez pojasnjevanja tudi zavrnete, ne da bi to vplivalo na vašo nadaljnjo zdravstveno oskrbo. Vprašalnik je anonimen in ne bo opremljen z vašimi osebnimi podatki. V primeru, da bodo izsledki analize zbranih odgovorov objavljeni, npr. v strokovni reviji, iz rezultatov ne bo moč

razbrati vaših osebnih podatkov.

Vprašalnik in postopek izpolnjevanja le-teh je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Če ste se na osnovi te pisne informacije in pogovora z zdravnikom odločili, da boste izpolnjevali vprašalnika, vas prosimo, da podpišete »OBRAZEC ZA PROSTOVOLJNI PRISTANEK«. To informacijo obdržite za svojo uporabo.

OBRAZEC ZA PROSTOVOLJNI PRISTANEK

Ime in priimek bolnika/ce: _____

Datum rojstva: _____

Spodaj podpisan/a pristajam na izpolnjevanje vprašalnika o kakovosti življenja bolnikov po pooperativni radiokemoterapiji zaradi karcinoma želoca, EORTC QLQ

C30.

Izjavljam, da sem prejel/a pisno informacijo z opisom in namenom zbiranja teh podatkov, jo prebral/a in razumel/a.

Ustno mi je vse podrobnosti razumljivo razložil/a dr. _____ Imel/a sem možnost postaviti vprašanja, in sem na vsa vprašanja dobila zadovoljive odgovore.

Vem, da je moje sodelovanje popolnoma prostovoljno in da ga lahko kadarkoli prekinem, na da bi to imelo vpliv na mojo nadaljno zdravstveno oskrbo.

Vem, da bodo analizirani podatki morda objavljeni. Izsledki bodo služili napredku medicinske znanosti.

Prostovoljno in obveščen/a pristajam na sodelovanje.

Podpis bolnika/ce

Datum

Izjava zdravnika

Ime in priimek zdravnika (s tiskanimi črkami):

Zdravstvena ustanova: _____

Potrjujem, da sem zgoraj podpisanemu/i bolniku/i razložil/a namen in postopek izpolnjevanja vprašalnika o kakovosti življenja pri bolnikih na pooperativni radiokemoterapiji, zaradi karcinoma želodca, EORTC QLQ C30.

Izjavljam, da se je bolnik/ca strinjala s sodelovanjem in da se je lastnoročno podpisal/a v ta obrazec in vpisal/a datum podpisa.

Podpis zdravnice/ka

Datum

11 Životopis

Rodila sam se 6. srpnja 1975. godine u Zadru gdje sam završila osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb upisala sam 1993. godine i diplomirala 1999. godine. Tijekom studija radila sam kao demonstrator na Katedri za anatomiju. Nakon obveznog pripravničkog staža i položenog državnog ispita radila sam kao liječnik u različitim domovima zdravlja Zadarske županije. Specijalizaciju iz radioterapije i onkologije sam započela 2002. godine. Specijalistički ispit pred ispitnom komisijom KBC Zagreb sam položila 2007. godine. Tijekom specijalizacije sam završila stručni poslijediplomski studij iz Kliničke onkologije. Nakon toga sam položila nostrifikacijske ispite za rad u Republici Sloveniji i od 2008. godine sam zaposlena na Onkološkom inštitutu u Ljubljani kao liječnik specijalist radioterapije i onkologije. Znanstveni poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završila sam tijekom akademske godine 2016 / 2017.

Član sam Zdravniške zbornice Slovenije (ZZS), Evropske škole za radioterapiju i onkologiju (ESTRO), Evropskog udruženja za neuroonkologiju (EANO) te Evropskog udruženja za rijetke tumore (EURACAN).

Aktivno sam sudjelovala na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima.

Autor sam i koautor više znanstvenih i stručnih radova.

Kao jedan od istraživača sudjelovala sam u više kliničkih studija.