

UTJECAJ TJELESNOG SASTAVA NA POJAVNOST NEŽELJENIH UČINAKA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA U BOLESNICA LIJEČENIH ZBOG RANOG RAKA DOJKE

Pavlović, Mirjana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:754334>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Mirjana Pavlović

UTJECAJ TJELESNOG SASTAVA NA POJAVNOST NEŽELJENIH
UČINAKA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA U BOLESNICA
LIJEČENIH ZBOG RANOG RAKA DOJKE

Doktorska disertacija

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Mirjana Pavlović

UTJECAJ TJELESNOG SASTAVA NA POJAVNOST NEŽELJENIH
UČINAKA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA U BOLESNICA
LIJEČENIH ZBOG RANOG RAKA DOJKE

Doktorska disertacija

Osijek, 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. prim. Robert Šeparović, dr. med.

Komentor rada: prof. dr. sc. Sven Kurbel, dr. med.

Rad ima 79 listova.

Tati i mami,
za vječnu ljubav i podršku.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Rak dojke	1
1.1.1. Molekularni podtipovi raka dojke i stratifikacija rizika	2
1.1.2. Liječenje ranog stadija raka dojke	3
1.1.3. AC (doksorubicin + ciklofosamid) protokol	4
1.2. Sastav tijela	5
1.2.1. Mjerenje sastava tijela	5
1.2.2. Bioelektrična impedancija u kliničkoj praksi	8
1.2.2. Mjerenje sastava tijela u onkoloških bolesnika.....	11
1.2.3. Značaj sastava tijela u podnošenju kemoterapije	13
1.3. Sastav tijela i liječenje raka dojke	14
1.4. Kvaliteta života onkoloških bolesnika	15
1.4.1. Mjerenje kvalitete života u onkoloških bolesnika.....	16
1.4.2. Kvaliteta života i primjena kemoterapije	18
2. HIPOTEZA	20
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
4. ISPITANICI I METODE	22
4.1. Ustroj studije.....	22
4.2. Ispitanice.....	22
4.2.1. Izračun potrebne veličine uzorka na početku istraživanja	23
4.2.2. Izračun statističke snage nakon završetka istraživanja.....	24
4.3. Metode.....	24
4.4. Statističke metode	26
5. REZULTATI	28
6. RASPRAVA	43
6.1. Promjene sastava tijela tijekom liječenja i njihov utjecaj na nuspojave liječenja	43
6.2. Analiza prijavljenih nuspojava liječenja	44
6.3. Analiza podataka o kvaliteti života	45
6.4. Analiza utjecaja sastava tijela na kvalitetu života tijekom liječenja.....	48
6.5. Ograničenja istraživanja	49
6.6. Zaključak rasprave	51
7. ZAKLJUČAK.....	52
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY	55

10. LITERATURA	57
11. ŽIVOTOPIS.....	75
12. PRILOZI	79

Popis skraćenica

AC	– kemoterapijski protokol doksorubicin uz ciklofosamid
AP	– poddomena upitnika - gubitak apetita
BIA	– analiza bioelektrične impedancije
BSA	– površina tijela
BMI	– indeks tjelesne mase
BRBI	– poddomena upitnika - slika o sebi
BRCT	– poddomena upitnika - sustavna terapija
BRFU	– poddomena upitnika - perspektiva budućnosti
BRHL	– poddomena upitnika - gubitak kose
BRRT	– poddomena upitnika - simptomi dojke
BRSEE	– poddomena upitnika - seksualni užitak
BRSEF	– poddomena upitnika - seksualno funkcioniranje
BRSY	– poddomena upitnika - simptomi ruke
CF	– poddomena upitnika - kognitivno funkcioniranje
CO	– poddomena upitnika - konstipacija
CT	– kompjuterizirana tomografija
CTCAE	– <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DI	– poddomena upitnika - proljev
DXA	– dvojna energetska rendgenska apsorpciometrija
DY	– poddomena upitnika - zaduha
EF	– poddomena upitnika - emocionalno funkcioniranje
ER	– estrogeni receptori
ECOG	– ljestvica Eastern Cooperative Oncology Group za procjenu stanja bolesnika
EORTC	– Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka
FA	– poddomena upitnika - umor
FFM	– nemasna tjelesna masa
FI	– poddomena upitnika - financijski problemi
HER-2	– receptor za ljudski epidermalni čimbenik rasta
HRQoL	– kvaliteta života vezana za zdravlje

LBM	– mršava (nemasna) tjelesna masa
MR	– magnetska rezonancija
NV	– poddomena upitnika - mučnina i/ili povraćanje
PA	– poddomena upitnika - bol
PF	– poddomena upitnika - tjelesno funkcioniranje
PR	– progesteronski receptor
PRO	– izvještaj bolesnice o ishodu
QL2	– poddomena upitnika - opći zdravstveni status
QLQ-C30	– temeljni upitnik za procjenu kvalitete života
QLQ-BR23	– upitnik za procjenu kvalitete života usmjeren na rak dojke
QoL	– kvaliteta života
RF2	– poddomena upitnika - funkcija uloge
SF	– poddomena upitnika - socijalno funkcioniranje
SL	– poddomena upitnika - nesanica/problemi sa spavanjem
TBW	– količina ukupne tjelesne vode

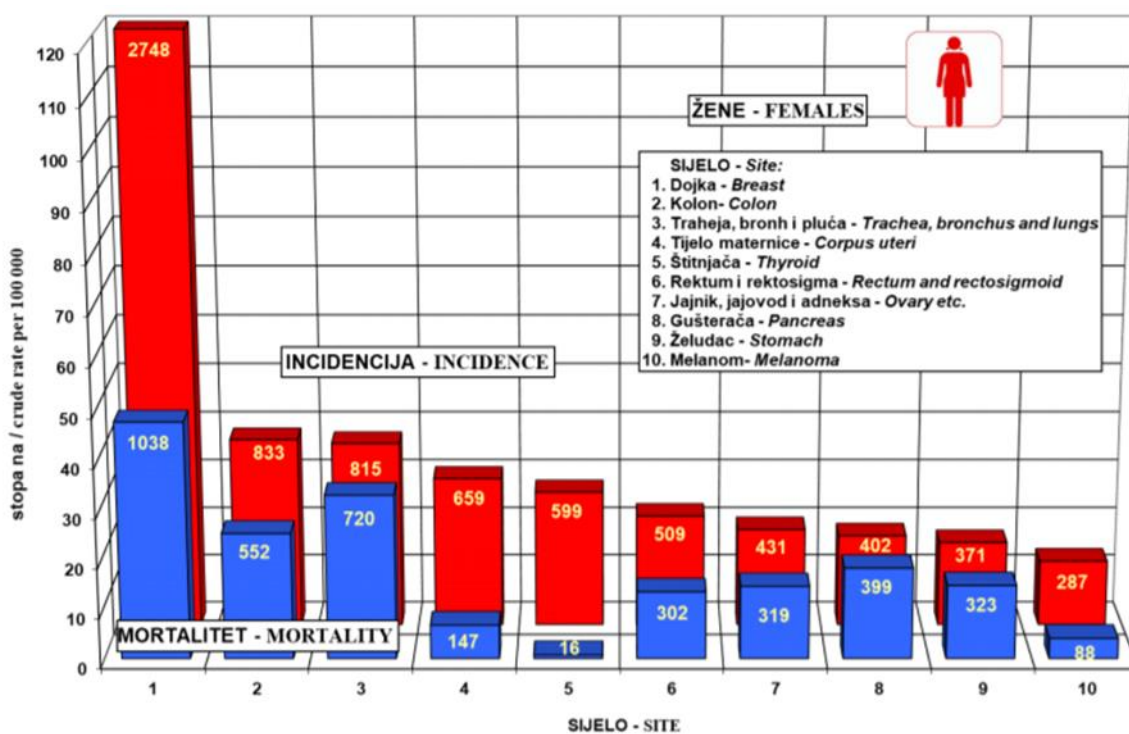
Popis slika i tablica

Slika 1.1. Incidencija i smrtnost od raka dojke u Hrvatskoj (preuzeto iz Biltena Incidencija raka u Hrvatskoj Registra za rak Republike Hrvatske)	1
Slika 4.1. Izračun veličine potrebnog uzorka na temelju pretpostavki prije provođenja istraživanja	24
Slika 4.2. Izračun snage istraživanja nakon provedenog istraživanja	25
Slika 4.3. Tanita BC-420MA uređaj koji je upotrebljen u studiji i na kojem je provedeno mjerenje sastava tijela	27
Tablica 5.1. Opisna statistika analiziranog uzorka	29
Tablica 5.2. Sastav tijela bolesnica tijekom četiri ciklusa kemoterapije	30
Tablica 5.3. Kvaliteta života kroz cikluse kemoterapije, određena korištenjem upitnika EORTC QLQ-C30	31
Tablica 5.4. Poddomene kvalitete života kroz cikluse kemoterapije, upitnik EORTC QLQ-C30	34
Tablica 5.5. Kvaliteta života mjerena upitnikom EORTC QLQ-B23 kroz cikluse kemoterapije	35
Tablica 5.6. Poddomene kvalitete života kroz cikluse kemoterapije, upitnik QLQ-B23	37
Tablica 5.7. Korelacijski koeficijenti za varijable sastava tijela i opseg nuspojava koje su prijavile bolesnice tijekom ciklusa liječenja	38
Tablica 5.8. Korelacijski koeficijenti za varijable sastava tijela i opseg nuspojava koje su prijavili liječnici tijekom ciklusa liječenja	39
Tablica 5.9. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, prvo mjerenje	40
Tablica 5.10. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, drugo mjerenje	41
Tablica 5.11. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, treće mjerenje	42
Tablica 5.12. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, četvrto mjerenje	43

1. UVOD

1.1. Rak dojke

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo iz 2015. godine rak dojke najčešće je sijelo zloćudne bolesti i prvi po učestalosti uzrok smrti od zloćudne bolesti u žena u Hrvatskoj (Slika 1.1.). Ukupno 26 % svih žena oboljelih od zloćudne bolesti obolijeva upravo od ove vrste raka (1). Statistički podaci za Europu u suglasju su s podacima za Hrvatsku te je rak dojke najčešće sijelo raka i najčešći uzrok smrti od zloćudne bolesti u žena u Europi (2).



Slika 1.1. Incidencija i smrtnost od raka dojke u Hrvatskoj (preuzeto iz Biltena Incidencija raka u Hrvatskoj Registra za rak Republike Hrvatske) (1).

1. Uvod

U gotovo 80 % bolesnica bolest se otkriva u stadiju ranog raka, što podrazumijeva bolest ograničenu na dojku i/ili bolest proširenu u istostrane lokoregionalne limfne čvorove koji obuhvaćaju pazušne, unutarnje mamarne, infraklavikularne i supraklavikularne limfne čvorove (1). U tom stadiju bolest se smatra izlječivom i cilj je liječenja potpuno uništenje svih tumorskih stanica, što osigurava dugotrajno preživljenje bez znakova povrata bolesti. Desetogodišnje preživljenje od raka dojke u većini europskih područja prelazi 70 %, s preživljenjem od 89 % za bolest ograničenu samo na dojku i 62 % za bolest proširenu u lokoregionalne limfne čvorove (3).

1.1.1. Molekularni podtipovi raka dojke i stratifikacija rizika

Molekularno gledano, rak dojke raznolika je bolest koja se može podijeliti na podtipove uz pomoć patohistološke analize i imunohistokemijskog bojenja tri vrste receptora i jednog proteina: estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR), oštećenog receptora za ljudski epidermalni čimbenik rasta koji nema liganda (HER-2) i proteina Ki-67 koji predstavlja stanični biljeg rasta i proliferacije (4, 5). Uzimajući u obzir rezultate navedene imunohistokemijske obrade, rak dojke možemo podijeliti na četiri glavna tipa: luminalni A (pozitivni ER, visoko pozitivni PR, negativni HER-2 receptor uz niski indeks proliferacije Ki-67), luminalni B (HER-2 receptor negativni podtip s pozitivnim ER i bilo visokim Ki-67 ili nisko pozitivnim PR; HER-2 receptor pozitivni podtip s pozitivnim ER uz bilo koju vrijednost PR i Ki-67), neluminalni HER-2 pozitivni (negativni hormonski receptori, HER-2 receptor pozitivan uz bilo koju vrijednosti Ki-67) i bazalni (trostruko negativni, negativni hormonski receptori, HER-2 receptor negativan uz bilo koju vrijednost Ki-67) (6, 7). Navedena podjela prihvaćena je i uvedena u europske preporuke za liječenje raka dojke nakon postizanja suglasja sudionika međunarodne stručne konferencije o liječenju ranog stadija raka dojke održane u St. Gallenu 2013. godine. Prema navedenim preporukama predložena granična vrijednost za Ki-67 je 20 %, s time da se vrijednost od 30 % i više smatra nedvojbeno visokom, a vrijednost od 10 % i niže nedvojbeno niskom. Također je usuglašeno da postoji 80%-tno preklapanje između trostruko negativnog i bazalnog („basal-like“) podtipa, a trostruko negativni podtip uključuje i neke posebne histološke tipove raka dojke, kao što su karcinom s bogatom limfocitnom stromom (ranije

1. Uvod

medularni karcinom), sekretorni karcinom, metaplastični karcinom niskog gradusa i adenoidni cistični karcinom (8).

Najvažniji prognostički faktori u ranom stadiju raka dojke su veličina tumora, zahvaćenost i broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova, histološki podtip i gradus tumora, izražaj hormonskih i HER-2 receptora, izražaj proliferacijskog indeksa Ki-67 i prisutnost perivaskularne invazije (7). Povećani rizik za povratak bolesti imaju bolesnice s uznapredovalim stadijem bolesti prilikom dobivanja dijagnoze, odnosno one kojima su zahvaćeni lokoregionalni limfni čvorovi, bolesnice s HER-2 receptor-pozitivnim i trostruko negativnim molekularnim podtipovima tumora i one bolesnice čiji tumori imaju izražaj određenih visokorizičnih gena koji se ispituju uz pomoć različitih multigenih testova (9 – 11). Te bolesnice kandidati su za primjenu prijeoperativnog ili poslijeoperativnog sustavnog antineoplastičnog liječenja, primjenom samo kemoterapije ili kombinacije kemoterapije i biološke terapije, što značajno doprinosi smanjenju rizika od povrata bolesti (12).

1.1.2. Liječenje ranog stadija raka dojke

Prema trenutnim preporukama liječenje visokorizičnih molekularnih podtipova raka dojke, tumora većih od 2 cm i/ili lokalno proširene bolesti koja zahvaća istostrane lokoregionalne limfne čvorove započinje primjenom prijeoperativne (neoadjuvantne) kemoterapije ili kombinirane kemobiološke terapije s ciljem postizanja smanjenja lokalnog nalaza i omogućavanja poštenijeg operativnog zahvata (7, 13, 14). Odgovor tumora na provedeno neoadjuvantno liječenje korelira s dugoročnom prognozom bolesti te tumori u kojih je postignut kompletni patološki odgovor (makroskopski i mikroskopski nevidljiv tumor) imaju najmanji rizik od povrata bolesti i najduže ukupno preživljenje (15, 16). U bolesnica koje prijeoperativno nisu primile sustavno antineoplastično liječenje, a u kojih se nakon primarno provedenog kirurškog zahvata dokaže visokorizična bolest, provodi se dodatno poslijeoperativno (adjuvantno) kemoterapijsko ili kombinirano kemobiološko liječenje s ciljem uklanjanja mikrometastaza i smanjenja rizika za povratak bolesti (7,17).

1. Uvod

Osim učinkovitosti liječenja potrebno je obratiti pažnju i na toksičnost kemoterapije koja može rezultirati odgodama primjene kemoterapije i smanjenom suradljivošću bolesnica, što sve može dovesti do slabijeg odgovora na liječenje i sveukupno lošijeg ishoda bolesti. Do 20 % svih bolesnica s ranim rakom dojke u kojih je primijenjena kemoterapija razvija akutnu nehematološku, a do 39 % hematološku toksičnost, dok je hospitalizacija zbog izražene toksičnosti potrebna i u do četvrtine bolesnica (18, 19). Uz danas dostupno potpuno i simptomatsko liječenje ti se neželjeni učinci pokušavaju svesti na najmanju moguću mjeru, a bolesnicama osigurati dobra kvaliteta života tijekom kemoterapijskog liječenja. S obzirom na to da se radi o skupini bolesnica u kojih je moguće postići potpuno izlječenje bolesti, potrebno je razmišljati i o dugotrajnoj toksičnosti koja može trajno narušiti kvalitetu života u kasnije zdravih žena, odnosno o riziku sekundarnih malignoma koji se mogu pojaviti kao posljedica primjene kemoterapije (20, 21).

1.1.3. AC (doksorubicin + ciklofosamid) protokol

Pedesetih godina prošlog stoljeća otkriveni su antraciklini, koji svojim podrijetlom pripadaju skupini antitumorskih antibiotika, s doksorubicinom (Adriamycin) kao svojim glavnim predstavnikom (22). Doksorubicin se prvenstveno potvrdio kao, u to vrijeme, najpotentniji lijek u liječenju proširenog raka dojke, nakon čega je započela njegova upotreba i u liječenju ranog raka dojke (23, 24).

Prema rezultatima velike metaanalize iz 2005. godine (EBCTCG) koja je obuhvatila 194 studije, s uzorkom od više od 145.000 bolesnica, upotreba adjuvantne polikemoterapije koja sadrži antraciklin dovodi do smanjenja rizika od smrtnosti od raka dojke za 38 % u grupi bolesnica mlađih od 50 godina i za 20 % u grupi bolesnica između 50 i 69 godina starosti (25). Navedena metaanaliza jasno je postavila antracikline, i njihova glavnog predstavnika doksorubicin, kao zlatni standard u adjuvantnom liječenju raka dojke u bolesnica mlađih od 70 godina.

Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasnovane na antraciklinu pokazala se jednako učinkovitom onoj primijenjenoj adjuvantno u smislu ukupnog preživljenja i vremena bez povratka bolesti, uz već ranije spomenutu prednost, što će dovesti do mogućnosti postizanja većeg broja pošteđenih kirurških zahvata i mogućnosti praćenja

1. Uvod

učinka kemoterapije na tumor uživo (26, 27). Na osnovi svega navedenoga doksorubicin, u kombinaciji s taksanima, danas čini okosnicu i adjuvantnog i neoadjuvantnog kemoterapijskog liječenja ranog raka dojke.

Kao i svaki antineoplastični lijek, doksorubicin ima svoj specifičan opseg nuspojava. Najčešće nuspojave su gubitak kose (alopecija), mučnina i povraćanje, mijelosupresija, gubitak menstrualnog ciklusa u premenopauzalnih žena kao posljedica zatajenja funkcije jajnika, pojačani umor i, u manjoj mjeri, povećanje tjelesne mase, što se objašnjava smanjenom tjelesnom aktivnošću, povećanim unosom hrane, umjetno izazvanim zatajenjem funkcije jajnika i smanjenim bazalnim metabolizmom (28 – 30). Najznačajnija nuspojava doksorubicina je kardiotsičnost ovisna o dozi koja može izazvati ireverzibilno oštećenje srčanog mišića i zatajenje rada srca, a češće se pojavljuje u starijih bolesnicima s od ranije poznatim kardijalnim komorbiditetom (31).

1.2. Sastav tijela

Pojam sastava tijela koristi se da bi se procijenio udio pojedinih sastavnica: vode, masnog, koštanog i mišićnog tkiva u organizmu. Procjena udjela pojedinih sastavnica tijela i procjena stanja uhranjenosti pokazale su se važne liječnicima jer mogu ukazivati na postojanje zdravstvenih stanja i potencijalnih zdravstvenih rizika. Ponavljano mjerenje sastava tijela omogućuje praćenje promjena u zdravstvenom statusu i procjenu učinkovitost provedenih prehrambenih i drugih terapijskih intervencija (32, 33).

Mjerenje sastava tijela osobito je važno u procjeni i liječenju pretilosti i bolesti vezanih za nju, kao što su metabolički poremećaji i kardiovaskularne bolesti, ali se pokazalo korisnim i u liječenju nekih drugih bolesti, kao što su npr. bubrežne bolesti, zloćudne bolesti i anoreksija (33).

1.2.1. Mjerenje sastava tijela

Iako su trenutno dostupne brojne metode za kvantitativnu procjenu sastava tijela, svaka od njih ima svoja ograničenja u smislu tehničkih karakteristika i informacija

1. Uvod

koje pruža. Sve metode temelje se na pretpostavkama o gustoći tkiva, koncentraciji elektrolita i vode i međuodnosima između sastavnih dijelova tijela i tkiva i njihovoj raspodjeli u zdravih pojedinaca (34).

Razlikujemo izravne, kriterijske i neizravne metode mjerenja.

1. Izravne metode

Analiziraju tijelo od atomske do stanične razine. Nisu široko dostupne i tehnički su najzahtjevnije jer mogu biti provedene samo u laboratorijima s odgovarajućom opremom. Uključuju metode kao što su: mjerenje ukupne vode uz pomoć mjerenja razrijeđenja izotopa, ukupno tjelesno mjerenje koje se provodi uz pomoć mjerenja količine prirodno radioaktivnog kalija 40 u tijelu, neutronska aktivaciju koja mjeri izlazno gama-zračenje nakon izlaganja tijela polju neutrona uz pomoć koje je moguće mjeriti udio različitih elemenata u tijelu (ugljika, dušika, natrija, kalcija) (35 – 38).

2. Kriterijske metode

Mjere svojstva tijela, kao na primjer njegova gustoća, opisuju količinu i raspodjelu koštanog, mišićnog i masnog tkiva uz ili s pomoću X-zraka ili magnetskog polja. Uključuju metode kao što su denzitometrija (hidrodensitometrija, pletizmografija pomaka zraka), kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI) i dvojna energetska rendgenska apsorpciometrija (DXA) (39 – 42). Navedene metode su, za razliku od direktnih, tehnički manje zahtjevne, ali su skupe i često u našoj svakodnevnoj kliničkoj praksi nedostupne za provođenje u ovu svrhu.

3. Neizravne metode

Neizravnim metodama ne mjerimo, nego samo procjenjujemo sastav tijela. Rezultat koji dobivamo procjena je sastava tijela temeljena na rezultatima dobivenim primjenom izravnih i neizravnih metoda i njihovim međuodnosima. Na rezultat mogu u većoj mjeri utjecati osobitosti pojedinca, kao i pojedina oboljenja, stoga primjenom neizravnih metoda možemo češće očekivati greške u procjeni sastava tijela, nego što je to slučaj kod izravnih metoda (43, 44). Međutim, neizravne metode jednostavne su, jeftine i dostupne za široku primjenu.

1. Uvod

Najosnovnije neizravne metode procjene sastava tijela su antropometrijska mjerenja koja opisuju tjelesnu masu, veličinu, oblik i debljinu. S obzirom na to da se veličina tijela mijenja dobivanjem tjelesne mase, antropometrija može pružiti adekvatnu procjenu ukupne debljine pojedinca iako se pokazalo da međuodnosi između pojedinih mjera mogu biti značajno poremećeni kod većih fluktuacija u tjelesnoj masi (45). Procjenu sastava tijela neizravnim metodama vršimo s pomoću vaganja, mjerenja visine, mjerenja opsega trbuha i kožnog nabora, izračunavanja indeksa tjelesne mase i analize bioelektrične impedancije tijela.

1. Uvod

1.2.2. Bioelektrična impedancija u kliničkoj praksi

Temelj rada bioelektrične impedancije temelji se na dvije postavke. Prva se zasniva na činjenici da se ljudsko tijelo uglavnom sastoji od vode (oko 55 % ukupne tjelesne vode nalazi se unutar, a oko 45 % izvan stanica) i iona koji su dobar vodič električne struje (46). Mišići i kosti slabije provode električnu struju, dok je masno tkivo najslabije provodan dio tijela i pruža najveći otpor električnoj struji (47). Ova metoda temelji se na mjerenju otpora koji pružaju različiti sastavni dijelovi tijela pri provođenju izmjenične električne struje vrlo male jakosti. Kada se navedeno primijeni u praksi, tjelesnu impedanciju predstavlja pad u naponu koji se bilježi kada konstantna struja male jakosti i stalne frekvencije (800 μ A, 50 kHz) prolazi između dvije elektrode koje su u doticaju s dlanovima i/ili stopalima ispitanika. Nemasno tkivo bogato vodom i elektrolitima ima najmanju impedanciju, dok masno tkivo ima najveću, a količina nemasnog tkiva i tjelesne masti može se indirektno izračunati iz te razlike (48). Dobiveni indeks otpora proporcionalan je volumenu ukupne tjelesne vode i on služi kao nezavisna varijabla u regresijskim jednadžbama koje se koriste za predviđanje sastava tijela. Na taj način se kao krajnji rezultat analize bioelektrične impedancije (BIA) procjenjuje količina ukupne tjelesne vode (TBW), nemasne tjelesne mase (FFM) i ukupne tjelesne masti (49 – 51).

Druga se postavka zasniva na činjenici da ljudsko tijelo možemo promatrati kao cilindrični ionski vodič homogenog sastava, stalnog poprečnog presjeka i ravnomjerne raspodjele gustoće struje (52). BIA mjeri otpor prolasku struje kroz ukupnu tjelesnu tekućinu i prema tome je ukupni provodljivi volumen – V (koji predstavlja TBW ili FFM) direktno povezan s kvadratom duljine vodiča – S , a u obrnutoj je korelaciji s otporom površine poprečnog presjeka vodiča – R , dok p predstavlja specifičnu prijemljivost vodiča, čime se dobiva jednadžba $V = p \times S^2/R$. Na osnovu ove pretpostavke uzima se da na ruke i noge zasebno otpada 47 % do 50 % ukupnog tjelesnog otpora (iako doprinose od 4 % do 17 % tjelesnoj masi), dok na trup, koji nosi oko 50 % tjelesne mase, otpada 5 % do 12 % ukupnog tjelesnog otpora (46).

1. Uvod

Osnovni nedostatak ove metode u praksi jest taj što se uređaji za mjerenje BIA za opisivanje statističke povezanosti koriste jednadžbama temeljenima na biološkim odnosima u određenoj populaciji (54). Na odnos između dobivenih bioelektričnih podataka i TBW, pa tako i na validnost same metode, mogu utjecati spol, dob, rasa, etnička pripadnost, faza menstrualnog ciklusa, vrsta oboljenja, količina masti u pojedinca (pokazalo se da su TBW i količina izvanstanične vode veći u pretilih u odnosu na one normalne tjelesne težine) itd. Objavljene jednadžbe BIA populacijski su specifične i korisne su samo kod ispitanika koji veličinom i oblikom svoga tijela odgovaraju usporednoj (referentnoj) populaciji. Kada se koriste u populaciji drugačijih obilježja, ove metode mogu dati pogrešan rezultat s prosječnom pogreškom do 8 % (55, 56). U preglednom članku autora Heywarda i Wagnera, koji su ispitali pouzdanost i valjanost različitih jednadžbi pri mjerenju BIA, pokazalo se da rezultati BIA nisu točni kada se generalizirane jednadžbe primjenjuju u različitim etničkim skupinama (57). Razlike u sastavu tijela objašnjavaju se različitom količinom i raspodjelom masnog tkiva, prosječnom tjelesnom masom i različitim tjelesnim proporcijama između etničkih skupina (58 – 60).

Ostali čimbenici koji mogu utjecati na rezultate BIA su:

1. Konzumacija hrane i pića prije mjerenja

Nekoliko kliničkih ispitivanja dalo je proturječne rezultate o važnosti unosa hrane i vode na rezultate mjerenja BIA (61 – 63). Stoga se u interesu postizanja usporedivih rezultata ova mjerenja trebaju provoditi nakon cjelonoćnog gladovanja te obavljati mjerenja u jutarnjim satima dok je ispitanik natašte (64).

2. Fizička aktivnost prije mjerenja

Umjerena ili intenzivna fizička aktivnost prije mjerenja utječe na povećani protok krvi kroz mišiće i povećava temperaturu tijela, što dovodi do smanjenja impedancije i može dovesti do krive procjene FFM i ukupne tjelesne masnoće (65 – 67). S obzirom na navedeno ne preporučuje se umjerena do intenzivna fizička aktivnost 2 – 3 sata prije mjerenja.

3. Zdravstvena stanja koja utječu na ravnotežu tekućina i elektrolita

1. Uvod

Na rezultate mjerenja značajno mogu utjecati promjene u koncentraciji elektrolita, hematokrita i promjene u cirkulaciji, neovisno o ukupnom volumenu tjelesnih tekućina, kao i promijenjena raspodjela tekućine u organizmu ili dehidracija s općenitim manjkom tjelesne vode. Sva ta stanja možemo vidjeti kao posljedice različitih bolesti kao što su, npr. ciroza jetre, srčano zatajenje, nefrotski sindrom, hipotireoza, mišićna distrofija, periferna venska insuficijencija, amputacije, postojanje ileostome itd. (68 – 70).

4. Vanjski okolišni čimbenici

Promjena u temperaturi okoline koja utječe na temperaturu kože može utjecati na smanjenje ili povećanje impedancije, pa tako i na rezultate mjerenja (71).

5. Obilježja ispitanika

Sastav tijela u premenopauzalnih žena može se mijenjati ovisno o fazi menstrualnog ciklusa i posljedičnom nakupljanju tekućine pa se preporuča provesti nekoliko mjerenja u različitim fazama ciklusa i kao realnu vrijednost uzeti prosjek svih mjerenja (72). Ulaskom u menopauzu u žena se mijenja raspodjela masnog tkiva, što također može utjecati na točnost mjerenja i za tu populaciju preporuča se upotreba specifičnih prediktivnih jednadžbi (73).

Uzimajući u obzir sve navedeno, metoda BIA nije pogodna za mjerenje sastava tijela u velikim međunarodnim epidemiološkim studijama koje uključuju heterogenu populaciju ispitanika s obzirom na to da za pojedine etničke skupine još uvijek nisu definirane prediktivne jednadžbe pa je zbog toga i valjanost dobivenih rezultata tada upitna. U manjim studijama, s homogenom populacijom ispitanika (ista etnička skupina, spol, dob, razina fizičke aktivnosti, zdravstveno stanje), ovom je metodom moguće procijeniti sastav tijela s visokom razinom pouzdanosti (74).

Prednosti BIA uključuju nosivost uređaja, nisku cijenu, jednostavnost provođenja mjerenja uz minimalne zahtjeve za ispitanika i sigurnost (ne preporučuje se u bolesnika koji imaju ugrađen srčani elektrostimulator).

1. Uvod

1.2.2. Mjerenje sastava tijela u onkoloških bolesnika

Sastav tijela relativno se nedavno počeo proučavati u sklopu onkoloških ispitivanja kod različitih tipova tumora u kontekstu metabolizma različitih protutumorskih lijekova, procjeni odgovora na liječenje i njegova podnošenja te posljedično ukupne prognoze zloćudne bolesti ovisno o udjelu pojedinih tjelesnih komponenti (75 – 78).

Procjena udjela skeletnih mišića i masnog tkiva uz pomoć CT-a postala je popularna u većim onkološkim centrima zbog dostupnosti, visoke preciznosti i umjerenih troškova, pogotovo kada se radi o bolesnicima s metastatskom bolešću, s obzirom na to da većina bolesnika u okviru inicijalnog određivanja stadija bolesti prije početka sustavnog antineoplastičnog liječenja ima učinjenu diferentnu slikovnu obradu (CT ili MRI) na kojoj se može izmjeriti i sastav tijela (79).

Uobičajeno se, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, sastav tijela onkološkog bolesnika procjenjuje provođenjem jednostavnih antropometrijskih mjerenja visine i mase te računanjem indeksa tjelesne mase i tjelesne površine, što se koristi za izračun doze predviđene antineoplastične terapije.

Mjera površine tijela (BSA) u onkologiji se počela koristiti da bi se iz nje izvela potrebna doza citotoksičnog lijeka za pojedinog bolesnika. Nastala je više kao rezultat dogovora, nego pravih znanstvenih istraživanja i zbog toga je često propitivana (80 – 83). Ova metoda temelji se na pretpostavci da je veličina tijela proporcionalna veličini i funkciji organa, ali se smatra da BSA, koji se dobiva kao funkcija tjelesne visine i mase, nije idealan parametar za takvu korelaciju (83). Volumen i vrsta tkiva u kojemu se lijek distribuira i metabolizira u organizmu može značajno utjecati na bioraspodjivost i, u konačnici, na učinkovitost lijeka. Većina citotoksičnih lijekova metabolizira se i izlučuje putem jetre i BSA u tom slučaju nije dobar pokazatelj jer jetrena funkcija, za razliku od bubrežne, slabo korelira s veličinom tijela (81). Ako pretpostavimo da nemasna tjelesna masa predstavlja volumen distribucije za većinu citotoksičnih lijekova, procijenjeno je da bi pojedinačne varijacije u njoj mogle dovesti do značajnih promjena u efektivnom volumenu distribucije kemoterapije primijenjene po jedinici površine tijela (75). Jedna studija s epirubicinom testirala je korelira li BSA

1. Uvod

(ili bilo koja druga mjera tjelesne veličine) s učincima lijeka i nije utvrđena korelacija ni BSA ni tjelesne mase s bilo kojim farmakokinetičkim parametrom ili toksičnošću epirubicina, dok se pokazala značajna korelacija s različitim parametrima jetrene funkcije (84).

Indeks tjelesne mase (BMI) također je ispitan kao prediktor prognoze bolesti i podnošenja i održavanja preporučene učestalosti primjene citotoksične terapije u bolesnika liječenih od ranog raka debelog crijeva. Pokazalo se da bolesnici s višim BMI imaju ukupno lošiju prognozu, dok je toksičnost manje izražena te je bolje održan ritam primjene kemoterapije nego u pothranjenih bolesnika i bolesnika normalne težine, ali točan mehanizam tih pojava do danas nije u potpunosti razjašnjen. Jedan od sugeriranih mehanizama je činjenica da se maksimalna ukupna površina tijela u studijama ograničila na 2 m^2 , što rezultira subdoziranjem citotoksičnih lijekova (85, 86).

Mjerenje BIA za procjenu sastava tijela također se pokazalo vrijednim u onkoloških bolesnika (87). Prilikom mjerenja BIA stanične membrane pružanjem otpora prolasku struje nakupljaju naboj i povećavaju kapacitivnost koja uzrokuje zaostajanje struje za naponom i stvara fazni pomak. Taj pomak geometrijski se kvantificira kao fazni kut i može se izračunati kao kut između impedancije i otpora i izražava se u stupnjevima. Taj odnos je, u praktičnom smislu, zanimljiv jer odražava razlike u električnim svojstvima koja mogu nastati pod utjecajem različitih bolesti. Naime, pokazalo se da je navedeni fazni kut jak prognostički pokazatelj ishoda u bolesnika s uznapredovalim karcinomom gušterače, kao i nezavisni prognostički pokazatelj ishoda u bolesnika sa stadijem IIIB i IV karcinoma pluća nemalih stanica (88 – 92).

Tjelesna mjera za koju se pokazalo da najbolje korelira s metabolizmom velikog broja citotoksičnih lijekova mršava je (nemasna) tjelesna masa (eng. *lean body mass* – LBM) koja se može indirektno odrediti s pomoću mjerenja BIA. Najvažniji dio mršave tjelesne mase otpada na mišićnu masu tijela koja je najznačajnija komponenta sastava tijela u onkoloških bolesnika.

1. Uvod

1.2.3. Značaj sastava tijela u podnošenju kemoterapije

Sarkopenija je karakterizirana smanjenjem volumena i mase skeletnih mišića u organizmu i povezana je s povećanom toksičnošću kemoterapije, višim rizikom pojave drugih bolesti i umiranja te u konačnici lošijom ukupnom prognozom, neovisno o sijelu primarne maligne bolesti (76 – 78). Ona je čest nalaz u bolesnika s rakom općenito, a podaci iz nedavno objavljene metaanalize pokazali se da je 19 – 74 % bolesnika sa solidnim tumorima sarkopenično, što je koreliralo s lošim sveukupnim preživljenjem u bolesnika s metastatskim, ali i nemetastatskim stadijem bolesti (79). Navedeno su potvrdili najnoviji podaci iz studija na bolesnicima s rakom želuca koji su pokazali da je sarkopenija značajan prediktor toksičnosti kemoterapije i smanjenog ukupnog preživljenja (93 – 96).

Upravo različit sastav tijela može biti jedan od razloga za različito podnošenje kemoterapije među bolesnicima, a navedeni parametar trenutno se, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ne uzima u obzir kod propisivanja i računanja potrebne doze kemoterapije.

Osim sarkopenije pokazalo se da i distribucija masnog tkiva, odnosno veći postotak visceralnog masnog tkiva, može utjecati na ukupno preživljenje bolesnika s rakom (97).

Takozvana sarkopenična pretilost, koja podrazumijeva prisutnost oba rizika – sarkopenije i povećanog udjela visceralne masti – u mnogim se analizama pokazala prediktorom najlošijeg ishoda (75, 97, 98). Prado i sur. u svom su radu pokazali da sarkopenična pretilost (dijagnosticirana na lumbalnim presjecima kompjuterizirane tomografije) smanjuje izgled preživljenja na pola (75). Jedna od pretpostavljenih teorija jest da u pretilih bolesnika jako mali postotak gubitka na tjelesnoj masi može maskirati proporcionalno značajno veći gubitak skeletne mišićne mase (99). U navedenom slučaju računanje doze kemoterapije prema ukupnoj tjelesnoj masi, bez elemenata korekcije prema sastavu tijela, može dovesti do izlaganja višim dozama kemoterapije koje uzrokuju pojavu toksičnosti. Podaci dobiveni iz jedne prospektivne studije na bolesnicima s rakom debelog crijeva liječenih sa 5-fluorouracilom i leukovorinom pokazali su da su žene koje su imale manji udio skeletnih mišića u

1. Uvod

odnosu na svoju površinu tijela imale značajno veću incidenciju toksičnosti primijenjenog liječenja (77).

1.3. Sastav tijela i liječenje raka dojke

Ne postoji puno podataka o potencijalnim učincima sarkopenije i drugih mjera sastava tijela na toksičnost vezanu za primjenu kemoterapije u bolesnica s karcinomom dojke. U studiji provedenoj na bolesnicama s metastatskim rakom dojke liječenim kapecitabinom 25 % bolesnica klasificirano je kao sarkopenično i 50 % njih imalo je izražene nuspojave liječenja, za razliku od nesarkopeničnih bolesnica u kojih je incidencija nuspojava bila 20 %. Vrijeme do progresije bolesti je također bilo skraćeno u sarkopeničnih bolesnica (101,4 dana u usporedbi s 173,3 dana; $P = 0,05$). Statistička analiza podataka u studiji pokazala je da je sarkopenija bila jedini značajni prediktor toksičnosti, dok se ostale varijable, za koje je poznato da mogu utjecati na pojavu toksičnosti (dob, BSA, performans status i razina albumina), nisu pokazale značajnima (100).

Jedna studija ispitivala je povezanost sastava tijela s toksičnošću antraciklina doksorubicina i taksana docetaksela (bez primjene faktora stimulacije granulocitnih kolonija) u bolesnica s ranim rakom dojke. Rezultati su pokazali da povećani udio visceralne masti korelira s leukopenijom gradusa 4, a da mali volumen mišića pokazuje trend povezanosti s leukopenijom i neutropenijom gradusa 3 i 4. Značajna povezanost bila je zabilježena čak i u pothranjenih bolesnika, što sugerira da su bolesnici s visokim udjelom masti u odnosu na LBM izloženi većem riziku od toksičnosti neovisno o BMI (101). Na fiziološkim modelima i ljudskim ispitanicima doksorubicin je pokazao hidrofilni farmakokinetički profil s primarnom brзом raspodjelom u organe s visokom perfuzijom krvi (pluća, bubreg, slezena i jetra) te potom u mišiće, s minimalnom raspodjelom u masnom tkivu (102). Navedena studija potvrdila je od ranije poznati farmakokinetički profil, a također je i jasno pokazala da povećani udio masti u tijelu uzrokuje jače izraženu mijelosupresiju povezanu s doksorubicinom, što je objašnjeno time da bolesnici s manjom LBM mogu biti relativno predozirani lijekom s obzirom na neproporcionalno mali volumen koji je dostupan za raspodjelu hidrofilne molekule doksorubicina (77, 101).

1. Uvod

Nedavno objavljena studija također je pokazala povezanost malog volumena mišića s lošijim podnošenjem kemoterapije u bolesnica s ranim rakom dojke liječenih kemoterapijom baziranoj na antraciklinu i taksanu. Niža LBM bila je statistički značajno povezana s bilo kojom toksičnošću gradusa 3 i 4, kao i s gradusom 3 i 4 gastrointestinalne toksičnosti (103).

1.4. Kvaliteta života onkoloških bolesnika

Svjetska zdravstvena organizacija definira kvalitetu života (QoL) pojedinca kao doživljaj vlastite životne pozicije u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojima živi te u odnosu na vlastite ciljeve, očekivanja, standarde i interese. To je koncept koji je pod složenim utjecajem i međudjelovanjem čovjekova fizičkog zdravlja, psihološkog stanja, osobnih uvjerenja, socijalnih odnosa i odnosa prema istaknutim obilježjima vlastite okoline (104).

Kvaliteta života vezana za zdravlje (HRQoL) koncept je koji uzima u obzir utjecaj bolesti i liječenja bolesti na bolesnikovo fizičko, psihičko i socijalno blagostanje onako kako ga sam bolesnik poima. Iako na QoL mogu utjecati brojni drugi faktori osim zdravstvenih, prilikom provođenja procjene u teško bolesnog čovjeka potrebno je imati na umu da bolesnik utjecaj bilo kojeg drugog čimbenika na QoL može pripisati narušenom zdravstvenom statusu (105).

Kao što i sama definicija pretpostavlja, procjena QoL uključuje višedimenzionalni pristup kvantifikaciji subjektivnih varijabli, a dimenzije koje uključuje fizičke su, funkcionalne, socijalne i emocionalne. Fizičko blagostanje odnosi se na simptome bolesti i nuspojave liječenja, dok se funkcionalno blagostanje primjenjuje na pacijentovu sposobnost obavljanja aktivnosti iz svakodnevnog života i izvođenje uloga. Socijalno ili obiteljsko blagostanje usredotočuje se na kvalitetu odnosa i komunikacije s članovima obitelji i drugim članovima zajednice, a emocionalno obuhvaća širok spektar psiholoških utjecaja bolesti i nuspojave liječenja na ukupno emocionalno stanje i funkcioniranje bolesnika.

Točna procjena QoL u onkoloških bolesnika može pružiti važne informacije o bolesnicima kako tijekom kliničkih ispitivanja tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. To je osobito važno upravo u ovoj populaciji bolesnika jer je rak često kronična, odnosno

1. Uvod

neizlječiva bolest u koje nuspojave lijekova i njihov utjecaj na QoL mogu biti gotovo jednako važni kao i njihova učinkovitost. Pokazalo se da smanjena QoL može smanjiti sposobnost i suradljivost bolesnika za provođenje predviđenog liječenja što uzrokuje odgode terapije i remeti njezin ritam primjene, a u konačnici utječe na sveukupni ishod liječenja (106).

Utjecaj onkološke terapije na poboljšanje QoL može se koristiti kao ishod liječenja, odnosno surogat procjene odgovora na liječenje, osobito u situacijama kada nije moguće zabilježiti smanjenje tumora kao krajnju mjeru ishoda, odnosno kada je odgovor na liječenje teško kvantificirati (107). Za razliku od podataka o preživljenju i odgovoru tumora na provedeno liječenje, koji se mogu prikupiti i analizirati retrospektivno, podaci o QoL bolesnika pružaju nam jedinstveni uvid u stanje bolesnika neposredno nakon započetog onkološkog liječenja i tijekom liječenja, a prije termina predviđene radiološke ili druge obrade kojoj je svrha objektivizacija postignutog odgovora.

1.4.1. Mjerenje kvalitete života u onkoloških bolesnika

Kako QoL postaje sve važniji aspekt u liječenju i praćenju bolesnika oboljelih od malignih bolesti, od iznimne je važnosti da mjerni instrumenti kojima se koristimo za njezinu procjenu budu pouzdani i točni.

Postoji cijeli niz standardiziranih upitnika za procjenu HRQoL, od kojih je većina razvijena u posljednjih desetak godina, a koji su strogo ispitani i dobro validirani kroz randomizirane kliničke studije. Standardizirani upitnici imaju jasno definirane metode i postupke što osigurava dosljedno mjerenje i omogućuje usporedbu podataka iz različitih studija. Neki od njih su generički i obuhvaćaju procjenu općih parametara kvalitete života vezane za zdravlje, dok su drugi dizajnirani specifično za određenu bolest.

Generički instrumenti zdravstvenog profila koriste se u općoj populaciji za procjenu širokog raspona domena primjenjivih na različita zdravstvena stanja i bolesti. Oni postavljaju opća pitanja i posebno su korisni u provođenju općih anketnih istraživanja o zdravlju i za usporedbu različitih zdravstvenih stanja (108, 109).

1. Uvod

Ciljani instrumenti procjenjuju pitanja relevantna za populaciju bolesnika oboljelih od određene bolesti i najprikladniji su izbor za upotrebu u ispitivanjima u kojima se ocjenjuje utjecaj određene terapijske intervencije (110 – 112).

Bez obzira o kojoj se vrsti instrumenta radi, generičkoj ili ciljanoj, optimalni upitnik mora zadovoljiti nekoliko važnih kriterija, kao što su pouzdanost, valjanost, osjetljivost i jednostavnost.

Jedan od najvažnijih kriterija jest pouzdanost koja se uobičajeno sastoji od dvije sastavnice – ponovljivosti i unutarnje dosljednosti. Ponovljivost je mjera u kojoj upitnik, kada se primjenjuje dva puta (test – ponovno testiranje) ili na dva različita načina (upotrebom paralelnog testa ili međuocjenjivača), daje isti rezultat. Interna dosljednost odnosi se na ujednačenost stavki unutar upitnika. Ovi atributi pomažu u definiranju stupnja pouzdanosti koju istraživač može imati u rezultatima koje dobije upotrebom rezultata dobivenih primjenom navedenog instrumenta.

Drugi važan kriterij valjanost je instrumenta koja se odnosi općenito na sposobnost mjerenja instrumenta da izmjeri ono što mu je zadaća izmjeriti. Da bi se dokazala valjanost QoL upitnika, obično se uspoređuju rezultati novijeg ispitivanog upitnika s već poznatim i prihvaćenim upitnikom („istodobna valjanost“). Također je moguće valjanost dokazati mjerenjem razlike u dobivenim rezultatima između pacijenata za koje se zna ili se pretpostavlja da imaju različite razine kvalitete života („valjanost kriterija“) ili prikazivanjem kako rezultati mjerenja u jednoj točki u vremenu mogu predvidjeti neke važne razlike, kao npr. preživljavanje, u nekom kasnijem trenutku („prediktivna valjanost“).

Instrument bi također trebao biti osjetljiv na klinički značajne promjene u fizičkoj funkciji i sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti („odgovaranje na promjene“ ili „konstruktna valjanost“).

Da bi upitnik bio primjenjiv u svakodnevnoj praksi, ne bi trebao biti opterećujuć za ispitanika i zahtijevati više od 10 do 15 minuta za ispunjavanje i ne smije sadržavati nikakve uvredljive ili potencijalno diskriminirajuće formulacije (113, 114).

Brojni upitnici za mjerenje QoL kombinirano su formulirani i sastoje se od generičkog i ciljanog dijela, odnosno imaju jedan temeljni upitnik koji je uopćen i primjenjiv na različita zdravstvena stanja i populacije bolesnika i koji se po potrebi

1. Uvod

može dopuniti dodatnim ciljanim upitnicima. Ciljani upitnici strukturirani su za određena specifična stanja, bolesti i/ili terapije tako da su pitanja od kojih se sastoji usmjerena na simptome bolesti, nuspojave liječenja i druga pitanja o kvaliteti života koja nisu uključena u temeljni upitnik (115 – 119).

Jedan od takvih temeljnih upitnika koji se često upotrebljava kako u kliničkim studijama tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, je QLQ-C30 upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (*European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) (119). Drugi sličan upitnik opći je upitnik FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G35)) koji je dio FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) mjernog sustava (120). Oba upitnika namijenjena su da ih bolesnici, odnosno ispitanici, samostalno ispunjavaju i konceptom su vrlo slični i, iako mjere donekle različite aspekte kvalitete života, postoji puno preklapanja između njih (121).

EORTC QLQ-C30 temeljni je upitnik koji je osmišljen i razvijen za potrebu procjene kvalitete života onkoloških bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima. Prva verzija upitnika objavljena je 1993. godine i otad je prošao brojne revizije koje su uključivale ažuriranja kojima se poboljšavala njegova pouzdanost i valjanost (119). EORTC QLQ-C30 instrument je zaštićen autorskim pravom, validiran je i preveden na više od 100 jezika i svake godine koriste se njime u više od 5000 kliničkih ispitivanja. Trenutno je dostupno i 26 validiranih modula s ciljanim pitanjima, specifičnih za određeni tip raka, podskupine bolesnika i nuspojave liječenja, dok su brojni u pripremi u različitim fazama kliničkih ispitivanja (122).

1.4.2. Kvaliteta života i primjena kemoterapije

Kvaliteta života bolesnica oboljelih od ranog stadija raka dojke različita je u dva grubo podijeljena razdoblja tijekom bolesti. Jedno razdoblje čini period od početka dijagnoze do završetka aktivnog onkološkog liječenja koje uključuje operativni zahvat, kemoterapiju, s ili bez dodatka biološke terapije, i radioterapiju, i u tom je periodu kvaliteta života najviše narušena nuspojavama aktivnog onkološkog liječenja i akutnim stresom uzrokovanim spoznajom o malignoj bolesti (123). Drugo razdoblje čini period od završetka liječenja nadalje kroz cjelokupni period preživljenja. On počinje otprilike

1. Uvod

godinu dana nakon dijagnoze bolesti i u tom je periodu kvaliteta života najčešće narušena utjecajem psihosocijalnih pitanja te fizičkih simptoma koji su dugotrajne posljedice provedenog kirurškog i sustavnog antineoplastičnog liječenja (124 – 126).

Studije su pokazale da žene koje su primile adjuvantnu kemoterapiju, za razliku od onih koje nisu, prijavljuju lošiju QoL u smislu fizičkog, emocionalnog, socijalnog i funkcionalnog funkcioniranja, kao i specifične tegobe vezane za karcinom dojke (127). Kada su analizirali utjecaj adjuvantne kemoterapije na QoL prema vremenu proteklom od operacije, prijavljena QoL bolesnica bila je lošija u vremenskom periodu manje od jednu godinu od operativnog zahvata i u periodu više od tri godine od operativnog zahvata, dok u periodu od jedne do tri godine nije bilo statistički značajne razlike (123). Navedeni rezultat potvrdio se i u drugoj studiji koja je pokazala da je taj tzv. tranzicijski period pri završetku aktivnog onkološkog liječenja sam po sebi vrlo stresan i može utjecati na QoL (128). Kada se analiziralo zašto nije bilo značajne razlike u QoL u periodu od jedne do tri godine od operacije, jedno od ponuđenih objašnjenja bilo je da bolesnice osjećaju neku vrstu olakšanja nakon završetka kemoterapije i prestanka akutnih nuspojava, što ponovo omogućava normalno funkcioniranje u većini aspekata života (123). Podaci o QoL u periodu dugotrajnog praćenja dvoznačni su. Postoje studije koje su pokazale statistički značajno narušenu QoL u tom periodu, odnosno ponovno pogoršanje QoL nakon njezina oporavka u periodu od sljedeće dvije godine nakon završetka aktivnog onkološkog liječenja (126, 123). Predložena objašnjenja za taj fenomen su da bolesnice u tom periodu možda imaju pojačani strah od povrata bolesti zbog prisutnih zaostalih dugotrajnih nuspojava kemoterapije, a i kemoterapijom inducirani simptomi menopauze, koji mogu biti prisutni godinama nakon završetka liječenja, mogu utjecati na smanjeno funkcioniranje u određenim aspektima, kao i češćim simptomima umora i depresije (123, 129). Nasuprot tome druga studija prijavila je da prethodno provedena kemoterapija nije narušila QoL u dugotrajnom praćenju (130). Navedeni podaci svakako ostavljaju prostora za daljnja istraživanja što se tiče jasnog određivanja parametara koji imaju najveći utjecaj na QoL, kao i intervencija kojima bi se mogao umanjiti njihov negativni učinak u ovoj skupini bolesnica.

2. HIPOTEZA

U bolesnica s ranim rakom dojke koje se liječe primjenom standardnog kemoterapijskog protokola baziranog na antraciklinu doksorubicinu (AC protokol), pojavnost i intenzitet neželjenih učinaka povezani su sa sastavom tijela, odnosno vrijednošću indeksa visceralne masti i postotkom skeletnih mišića.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja bio je prikazati utjecaj sastava tijela, odnosno indeksa visceralne masti i udjela skeletnih mišića, na pojavnost i intenzitet nuspojava izazvanih primjenom adjuvantne/neoadjuvantne kemoterapije bazirane na antraciklinu doksorubicinu (AC protokol) u bolesnica liječenih zbog ranog raka dojke. Upotrebom vage za mjerenje bioimpedancije, tijekom rutinskih antropometrijskih mjerenja potrebnih za izračunavanje doze citotoksičnih lijekova, bio je cilj prikupiti informacije o tome kakvo podnošenje kemoterapije možemo očekivati u pojedine bolesnice ovisno o njezinu sastavu tijela te, s obzirom na dobivene rezultate, pokušati definirati skupinu bolesnica s povećanim rizikom od nuspojava.

Sekundarni cilj istraživanja bio je ispitati utječe li sastav tijela na kvalitetu života bolesnica s ranim rakom dojke tijekom primjene kemoterapijskog liječenja.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Provedeno je prospektivno istraživanje i praćenje (engl. *follow-up*) na Odjelu internističke onkologije, na Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestara milosrdnica Sveučilišta u Zagrebu od prosinca 2018. do travnja 2020. godine.

Za provođenje istraživanja zatražena je i dobivena dopusnica Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu (Broj: EP-17295/18-10) i dopusnica Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Osijeku (Klasa: 602-04/19-08/04; URbroj: 2158-61-07-19-03). Sve bolesnice svoju su privolu za sudjelovanje u istraživanje potvrdile potpisivanjem informiranog pristanka (Prilog 12.1.).

Kriteriji uključivanja bili su: rani stadij raka dojke, premenopauzalni status prije početka liječenja (dozvoljeno je i uključivanje bolesnica u kojih je zadnja menstruacija izostala u razdoblju kraćem od godinu dana do trenutka uključivanja u studiju), uvedeno adjuvantno ili neoadjuvantno sustavno antineoplastično liječenje kemoterapijom baziranom na antraciklinu doksorubicinu (AC protokol), ECOG status 0 – 1.

Kriteriji isključivanja bili su: sumnja na proširenu bolest ili dokaz proširene bolesti, postmenopauzalni status prije početka liječenja, ECOG status ≥ 2 , nesposobnost bolesnice da samostalno odgovori na upitnike, kardijalni komorbiditet koji ne dozvoljava primjenu antraciklina, drugi komorbiditet i komedikacija koja bi mogla značajno utjecati na sastav tijela, kao i zabilježena alergijska reakcija na primijenjeno sustavno liječenje ili povlačenje informiranog pristanka bolesnice.

4.2. Ispitanice

Ciljanu populaciju za istraživanje činile su bolesnice liječene zbog ranog stadija raka dojke (bolest lokalizirana na dojku i/ili lokoregionalne limfne čvorove) primjenom neoadjuvantne/adjuvantne kemoterapije bazirane na antraciklinu doksorubicinu (AC

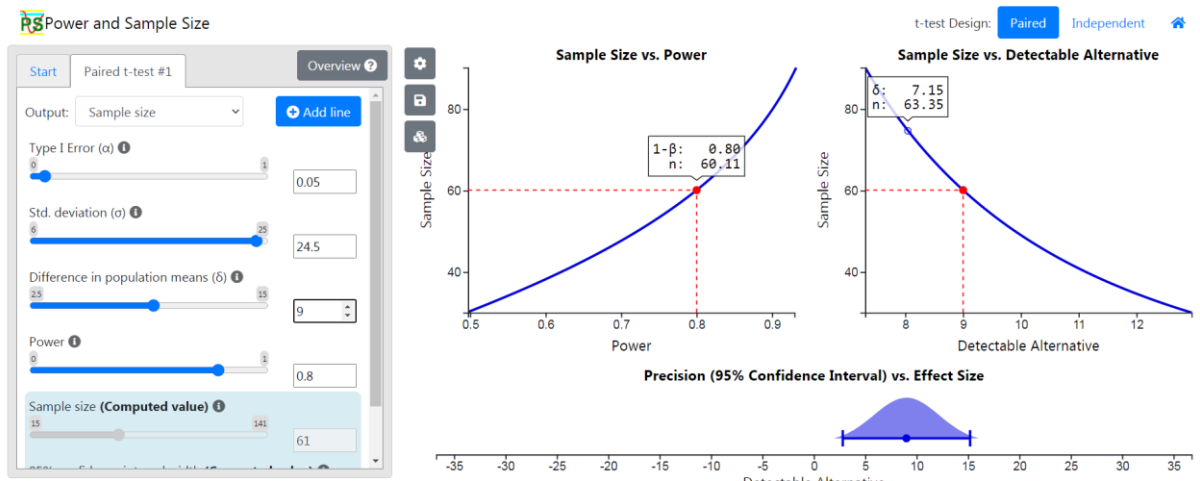
4. Ispitanici i metode

protokol). AC protokol se sastoji od kombinacije dvaju citotoksičnih lijekova, doksorubicina u dozi od 60 mg/m^2 i ciklofosfamida u dozi od 600 mg/m^2 , koji su se aplicirali u trotjednim ciklusima. Sve bolesnice su liječene ambulantno u Dnevnoj bolnici Odjela za internističku onkologiju Klinike za tumore.

Biran je susljedni uzorak prema redosljedu dolaska bolesnica na početak sustavnog antineoplastičnog liječenja.

4.2.1. Izračun potrebne veličine uzorka na početku istraživanja

Izračun potrebne veličine uzorka temeljio se na sljedećim pretpostavkama: povezani uzorci, razina statističke značajnosti od 0,05 ($\alpha = 0,05$), statistička snaga od 80 % ($\beta = 0,8$), standardna devijacija 24,5 (na temelju referentnih podataka za EORTC upitnik; stranica 52., za žene s karcinomom dojke u dobi do 50 godina) i očekivanoj promjeni kvalitete života od 8 (koja je procijenjena na temelju sličnih istraživanja). Korištenje ovih parametara u modelu za ponavljanja mjerenja ukazalo je na potrebnu veličinu uzorka od 61 ispitanice. Uzorak je dodatno uvećan zbog očekivanog rizika prestanka sudjelovanja u istraživanju za vrijeme provedbe za 10 %, što je rezultiralo planiranom veličinom uzorka od 68 ispitanica (Slika 4.1.).

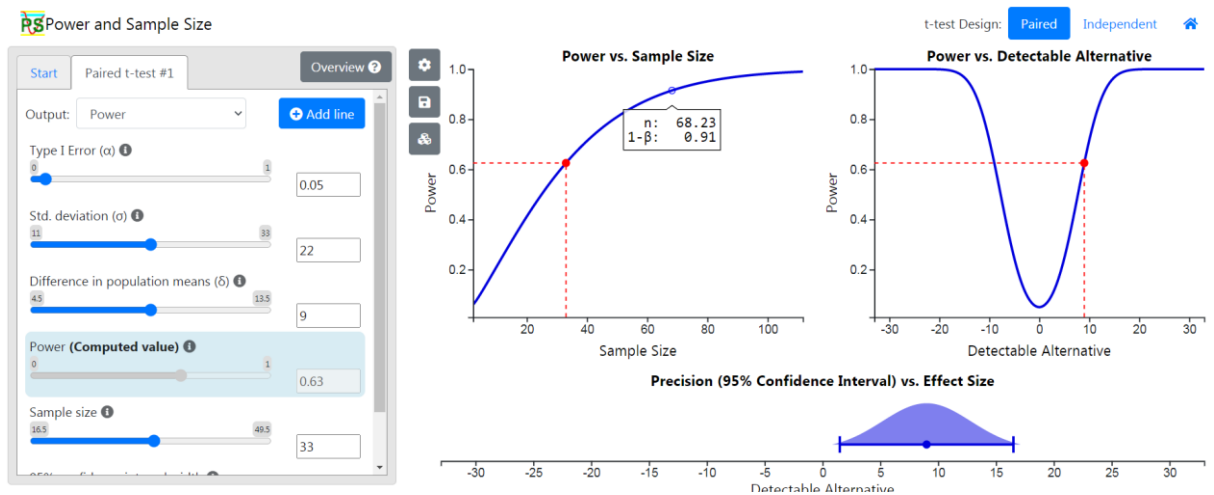


Slika 4.1. Izračun veličine potrebnog uzorka na temelju pretpostavki prije provođenja istraživanja

4. Ispitanici i metode

4.2.2. Izračun statističke snage nakon završetka istraživanja

Nakon dobivanja svih rezultata provedena je i aposteriori analiza statističke snage istraživanja. Na temelju razine statističke značajnosti od 0,05 ($\alpha = 0,05$), statističke snage od 80 % ($\beta = 0,8$), dobivene standardne devijacije od 22 te promjene u globalnoj mjeri kvalitete života od 9 i provedene veličine uzorka od 68 ispitanica, statistička snaga istraživanja bila je 0,91, što je bilo unutar zadovoljavajuće razine (Slika 4.2.). U oba slučaja izračun je proveden korištenjem *Power and Sample size* (PS) kalkulatora Sveučilišta Vanderbilt (<https://vbiostatps.app.vumc.org/ps/>).



Slika 4.2. Izračun snage istraživanja nakon provedenog istraživanja

4.3. Metode

Prilikom svakog od planirana četiri dolaska na aplikaciju kemoterapije (ukupno je za svaku bolesnicu planirana primjena četiri ciklusa kemoterapije bazirane na antraciklinu doksorubicinu u razmacima od tri tjedna) bolesnice su ispunjavale standardizirane upitnike kvalitete života. Ispunjavale su temeljni upitnik EORTC QLQ-C30 koji se odnosi na kvalitetu života bolesnika oboljelih od zloćudne bolesti općenito (Prilog 12.4.) te EORTC QLQ-B23 upitnik koji je strukturiran posebno za ispitivanje kvalitete života bolesnica oboljelih od raka dojke (Prilog 12.5.). Bolesnice su također prilikom dolaska na sve cikluse kemoterapije, osim prvoga, ispunjavale upitnik o

4. Ispitanici i metode

nuspojavama koje su iskusile u periodu od prethodno apliciranog ciklusa kemoterapije do dolaska na sljedeći ciklus (Prilog 12.2.). Navedeni upitnik o nuspojavama strukturiran je tako da su iz sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) izdvojene sve vrlo česte i česte nuspojave lijeka doksorubicina te su graduirane u 3 stupnja (blago, značajno i teško) pa su na taj način bolesnice mogle vrednovati svoje subjektivno iskustvo. Navedeni upitnik o nuspojavama predstavljao je svojevrsni izvještaj bolesnice o ishodu (eng. *patient-reported outcome* - PRO) koji su bolesnice ispunjavale samostalno, bez prisustva liječnika ili drugog medicinskog osoblja, prije razgovora s liječnikom i aplikacije predviđenog ciklusa kemoterapije.

Nakon toga je ordinirajući liječnik u razgovoru s bolesnicom i uvidom u nalaze kontrolne laboratorijske obrade, koja je uključivala kompletnu krvnu sliku i kompletnu biokemijsku obradu, a bez uvida u upitnik o nuspojavama koji je ispunila bolesnica, ispunjavao upitnik o nuspojavama samostalno ocjenjujući težinu nuspojava koje je navela bolesnica te ih je objektivno graduirao prema *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0 kriterijima kada je to bilo moguće (Prilog 12.3.).

Po obavljenom razgovoru provedeno je antropometrijsko mjerenje koje je uključivalo mjerenje visine (korištenjem stadiometra) i mase bolesnice, potrebno za izračun površine tijela, a što je potrebno za izračun doze kemoterapije. Potom je provedeno vaganje na Tanita BC-420MA uređaju (Slika 4.3.). Mjere sastava tijela izmjerene ovim uređajem su uključivale: masu bolesnice, indeks tjelesne mase, udio masnog tkiva, indeks visceralne masti, udio mišićne mase, udio koštane mase i udio tjelesne vode.

4. Ispitanici i metode



Slika 4.3. Tanita BC-420MA uređaj koji je upotrebljen u studiji i na kojem je provođeno mjerenje sastava tijela

U svih bolesnica antropometrijska mjerenja i vaganje na uređaju za mjerenje bioimpedancije učinjena su ujutro, natašte, odmah po vađenju krvi za laboratorijsku obradu, a prije aplikacije planirane infuzijske terapije, uvijek u istoj prostoriji ujednačene temperature, čime se utjecaj vanjskih čimbenika na dobivene rezultate mjerenja sastava tijela pokušao svesti na najmanju moguću mjeru.

4.4. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se, shodno dobivenim podacima, primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti prikazane su kroz odgovarajuće frekvencije i udjele. Kontinuirane vrijednosti prikazane su pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije uz raspon za varijable koje su imale normalnu raspodjelu te medijana i interkvartilnog raspona za one čija je raspodjela odstupala od normalne. Testiranje ponavljanih mjerenja provedeno je Friedmanovim testom, odnosno post hoc Wilcoxonovim testom. Skorovi pojedinih domena EORTC QLQ-C30 i QLQ-B23 upitnika načinjeni su prema uputama iz EORTC QLQ-C30 Scoring Manuala dostupnim

4. Ispitanici i metode

na <https://qol.eortc.org/manuals/> te je za svaku domenu izračunat koeficijent unutarnje konzistencije Cronbach alfa koji je bio zadovoljavajuće jačine (>0,70).

Nuspojave koje su procijenile ispitanice (bolesnica) i liječnici kvantificirane su na ljestvici od 0 (nema nuspojava) do 3 (teške nuspojave) za svaku pojedinu stavku definiranu upitnikom (30 pitanja kod pacijentica te 38 pitanja kod liječnika s obzirom na to da su liječnici imali uvid i u laboratorijske nalaze). Kako bi se razina doživljenih nuspojava standardizirala, zbrojena su sva pitanja kod bolesnica i sva pitanja kod liječnika te su se dobili ukupni skorovi nuspojava – kod bolesnica u rasponu od 0 do 90, a kod liječnika u rasponu od 0 do 114. Pojedini ukupni skorovi nuspojava (s obzirom na različit broj uključenih pitanja) konvertirani su na ljestvicu od 0 (najmanje slaganje/nema slaganja s pojedinim faktorom) do 100 (potpuno slaganje s pojedinim faktorom) prema formuli:

Naputak za bodovanje

$$\left(\frac{\text{bodovi ljestvice pojedinog faktora} - \text{najmanji mogući iznos ljestvice faktora}}{\text{mogući raspon ljestvice faktora}} \right) \times 100$$

Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između pojedinih vrijednosti doživljenih nuspojava i antropometrijskih karakteristika i domena EORTC QLQ-C30 i QLQ-B23 upitnika.

P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi je korišten IBM SPSS Statistics, verzija 21.0 (Amrok, NY).

5. Rezultati

5. REZULTATI

Ova disertacija temelji se na analizi podataka 68 bolesnica, aritmetičke sredine dobi $46,6 \pm 6,6$ godina (Tablica 1). Podjela prema kliničkoj slici ukazala je na postojanje podjednakog broja slučajeva lokoregionalnog i lokalnog širenja bolesti te luminalne biologije bolesti (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Opisna statistika analiziranog uzorka

Varijabla	Vrijednosti
Starost (godine); aritmetička sredina \pm SD ^a [min-max]	46,6 \pm 6,6 [29,0-55,0]
Visina (cm); aritmetička sredina \pm SD ^a [min-max]	164,7 \pm 5,5 [153,0-177,0]
Lokalizacija; n (%)	
Lokoregionalna	36 (52,9)
Lokalna	32 (47,1)
Biološki podtip bolesti	
luminal A	2 (2,9)
luminal B HER2 neg.	28 (41,2)
luminal B HER2 poz.	22 (32,4)
ne-luminal HER2 poz.	5 (7,4)
trostruko negativna	9 (13,2)
Primijenjena neoadjuvantna terapija	
Da	29 (42,6)
Ne	39 (57,4)

^a – SD-standardna devijacija

5. Rezultati

Analiza sastava tijela ukazala je na nepostojanje statistički značajnih razlika; naizraženije su bile razlike u tjelesnoj masi i indeksu tjelesne mase, no niti jedan od ta dva pokazatelja nije bio statistički značajan (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Sastav tijela bolesnica tijekom četiri ciklusa kemoterapije

Varijabla	Mjerenje; medijan [interkvartilni raspon]	Vrijednosti	P^a
Tjelesna masa (kg)			0,063
1. mjerenje		74,5 [13,0]	
2. mjerenje		73,5 [12,0]	
3. mjerenje		73,5 [12,0]	
4. mjerenje		74,9 [11,0]	
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)			0,057
1. mjerenje		27,0 [4,0]	
2. mjerenje		27,0 [4,0]	
3. mjerenje		27,1 [3,0]	
4. mjerenje		27,5 [3,0]	
Postotak masnog tkiva			0,458
1. mjerenje		35,7 [4,0]	
2. mjerenje		35,7 [3,0]	
3. mjerenje		36,2 [3,0]	
4. mjerenje		36,4 [3,0]	
Indeks visceralne masti			0,827
1. mjerenje		7,0 [4,0]	
2. mjerenje		7,0 [3,0]	
3. mjerenje		7,5 [3,0]	
4. mjerenje		7,0 [5,0]	
Postotak mišićne mase			0,572
1. mjerenje		36,3 [4,0]	
2. mjerenje		36,4 [4,0]	
3. mjerenje		36,2 [4,0]	
4. mjerenje		36,0 [3,0]	
Postotak tjelesne vode			0,497
1. mjerenje		45,1 [4,0]	
2. mjerenje		44,9 [3,0]	
3. mjerenje		44,0 [3,0]	
4. mjerenje		44,7 [3,0]	

^a Friedmanov test

5. Rezultati

Analiza zbrojne kvalitete života i poddomena iz kojih se ona izračunava ukazala je na izražen pad tijekom razdoblja terapije (Tablica 5.3.). Pri tome je prosječna postotna promjena za pojedine poddomene ukazivala na vrlo izražene razlike. Najsnažniji učinak, od 217% pogoršanja u jednoj poddomeni, zabilježen je za mučninu i povraćanje, koje je slijedila zaduha i umor (Tablica 5.3.). Promjena tijekom ciklusa ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika tijekom razdoblja liječenja za sve poddomene osim pojavnosti proljeva (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Kvaliteta života kroz cikluse kemoterapije, određena korištenjem upitnika EORTC QLQ-C30

Varijabla	Mjerenje ^a	Vrijednosti	%d ^b	P ^c
Opći zdravstveni status (QL2, <i>Global health status</i>)			-13	<0,001
1. mjerenje		69,07±21,96 [16,67-100]		
2. mjerenje		64,55±23,98 [0,00-100]		
3. mjerenje		59,87±21,94 [0,00-100]		
4. mjerenje		60,00±19,21 [16,67-100]		
Tjelesno funkcioniranje (PF, <i>Physical Function</i>)			-7	<0,001
1. mjerenje		86,57±18,29 [26,67-100]		
2. mjerenje		82,79±18,17 [26,67-100]		
3. mjerenje		80,30±19,37 [13,33-100]		
4. mjerenje		80,66±16,76 [13,33-100]		
Funkcija uloge (RF2, <i>Role Function</i>)			-15	<0,001
1. mjerenje		83,84±24,80 [0-100]		
2. mjerenje		76,62±26,28 [0-100]		
3. mjerenje		71,21±26,56 [0-100]		
4. mjerenje		71,67±25,91 [0-100]		
Emocionalno funkcioniranje (EF, <i>Emotional Function</i>)			5	<0,001
1. mjerenje		69,70±23,46 [0,00-100]		
2. mjerenje		73,30±22,27 [25,00-100]		
3. mjerenje		68,36±22,53 [16,67-100]		
4. mjerenje		73,07±23,65 [8,33-100]		

5. Rezultati

Tablica 5.3. Kvaliteta života kroz cikluse kemoterapije - *nastavak*

Varijabla	Mjerenje ^a	Vrijednosti	%d ^b	P ^c
Kognitivno funkcioniranje (CF, <i>Cognitive Function</i>)			-10	<0,001
	1. mjerenje	87,37±21,69 [0,00-100]		
	2. mjerenje	84,33±19,86 [16,67-100]		
	3. mjerenje	80,00±23,42 [0,00-100]		
	4. mjerenje	78,53±25,53 [0,00-100]		
Socijalno funkcioniranje (SF, <i>Social Function</i>)			-15	<0,001
	1. mjerenje	83,33±24,81 [0,00-100]		
	2. mjerenje	78,36±25,30 [0,00-100]		
	3. mjerenje	72,66±26,79 [0,00-100]		
	4. mjerenje	71,05±27,01 [16,67-100]		
Umor (FA, <i>Fatigue</i>)			51	<0,001
	1. mjerenje	27,44±26,6 [0-100]		
	2. mjerenje	36,73±26,02 [0-100]		
	3. mjerenje	40,57±22,94 [0-100]		
	4. mjerenje	41,35±24,44 [0-100]		
Mučnina i/ili povraćanje (NV, <i>Nausea / vomiting</i>)			217	<0,001
	1. mjerenje	6,31±15,68 [0,00-100]		
	2. mjerenje	18,91±22,64 [0,00-100]		
	3. mjerenje	20,2±19,72 [0,00-66,67]		
	4. mjerenje	20,00±22,08 [0,00-100]		
Bol (PA, <i>Pain</i>)			0	<0,001
	1. mjerenje	18,69±21,98 [0-83,33]		
	2. mjerenje	20,9±24,16 [0-100]		
	3. mjerenje	23,74±22,47 [0-83,33]		
	4. mjerenje	18,61±21,5 [0-83,33]		
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)			55	<0,001
	1. mjerenje	17,17±24,28 [0-66,67]		
	2. mjerenje	16,42±23,48 [0-66,67]		
	3. mjerenje	22,56±24,37 [0-66,67]		
	4. mjerenje	26,67±25,16 [0-100]		
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL, <i>Insomnia</i>)			-8	<0,001
	1. mjerenje	66±25,25 [33,11-0]		
	2. mjerenje	67±30,85 [33,49-0]		
	3. mjerenje	66±32,32 [30,92-0]		
	4. mjerenje	61±32,79 [31,91-0]		

5. Rezultati

Tablica 5.3. Kvaliteta života kroz cikluse kemoterapije – nastavak

Varijabla	Mjerenje ^a	Vrijednosti	%d ^b	P ^c
Gubitak apetita (AP, <i>Appetite loss</i>)			-11	<0,001
	1. mjerenje	66,0±16,67 [26,31-0]		
	2. mjerenje	66,0±21,72 [25,14-0]		
	3. mjerenje	66,0±23,23 [29,8-0]		
	4. mjerenje	59,0±26,55 [26,82-0]		
Konstipacija (CO, <i>Constipation</i>)			-9	0,003
	1. mjerenje	66±10,1 [19,37-0]		
	2. mjerenje	67±16,92 [26,83-0]		
	3. mjerenje	65±19,49 [28,19-0]		
	4. mjerenje	60±22,22 [30,48-0]		
Proljevi (DI, <i>Diarrhoea</i>)			-11	0,732
	1. mjerenje	66,00±7,07 [13,73-0]		
	2. mjerenje	67,00±10,45 [23,36-0]		
	3. mjerenje	65,00±9,23 [19,10-0]		
	4. mjerenje	59,00±10,73 [20,00-0]		
Financijski problemi (FI, <i>Financial problems</i>)			-11	<0,001
	1. mjerenje	65±20,51 [29,87-0]		
	2. mjerenje	64±21,87 [31,55-0]		
	3. mjerenje	63±26,98 [32,71-0]		
	4. mjerenje	58±32,76 [35,04-0]		

^a aritmetička sredina i standardna devijacija [min-max]

^b prosječna postotna promjena četvrtog i prvog mjerenja

^c Friedmanov test

Analiza parnih (usporednih) razlika u mjerenjima poddomena kvalitete života u svakom od četiri ciklusa kemoterapije ukazala je na najveći broj značajnih promjena između prvog i četvrtog ciklusa kemoterapije, dok je najmanja razlika uočena u usporedbi drugog i trećeg, tj. trećeg i četvrtog ciklusa (Tablica 5.4.).

5. Rezultati

Tablica 5.4. Poddomene kvalitete života kroz cikluse kemoterapije, upitnik EORTC QLQ-C30

Poddomena	P vrijednosti - Wilcoxonov test za usporedna parna mjerenja svakog ciklusa kemoterapije					
	1-2 ciklus	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Opći zdravstveni status (QL2)	0,057	0,001	<0,001	0,091	0,044	0,768
Tjelesno funkcioniranje (PF)	0,014	<0,001	0,001	0,065	0,034	0,132
Funkcija uloge (RF2)	0,025	0,001	<0,001	0,055	0,042	0,805
Emocionalno funkcioniranje (EF)	0,153	0,606	0,648	0,022	0,889	0,253
Kognitivno funkcioniranje (CF)	0,105	0,004	0,001	0,110	0,014	0,347
Socijalno funkcioniranje (SF)	0,076	0,005	<0,001	0,052	0,024	0,613
Umor (FA)	<0,001	<0,001	<0,001	0,158	0,052	0,396
Mučnina i/ili povraćanje (NV)	<0,001	<0,001	<0,001	0,442	0,330	0,930
Bol (PA)	0,320	0,059	0,549	0,378	0,588	0,203
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)	0,742	0,131	0,007	0,129	0,001	0,038
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL)	0,221	0,273	0,088	0,958	0,353	0,572
Gubitak apetita (AP)	0,197	0,111	0,013	0,399	0,178	0,523
Konstipacija (CO)	0,099	0,030	0,007	0,503	0,044	0,242
Proljevanje (DI)	0,226	0,284	0,095	0,510	0,729	0,634
Financijski problemi (FI)	0,311	0,015	<0,001	0,020	<0,001	0,008
Broj značajnih razlika ^a	2 (4)	3 (9)	6 (11)	0 (2)	1 (8)	0 (2)

^a broj statistički značajnih usporedbina razini $P < 0,001$ (na razini $P < 0,05$)

5. Rezultati

Analiza upitnika EORTC QLQ-B23, prilagođenog za mjerenje kvalitete života bolesnica s karcinomom dojke, ukazala je na nešto izraženije smanjenje poddomena tijekom ciklusa liječenja, s najvećom promjenom zabilježenom za gubitak kose i sustavnu terapiju (Tablica 5.5.). Među analiziranim varijablama bio je zabilježen samo jedan slučaj značajnog kvadratnog trenda, i to za sustavnu terapiju (Tablica 5.5.). Konačno, poddomene seksualnog užitka, perspektive budućnosti, simptoma dojke i ruku nisu se značajno mijenjale tijekom ciklusa liječenja (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Kvaliteta života mjerena upitnikom EORTC QLQ-B23 kroz cikluse kemoterapije

Varijabla	Mjerenje ^a	Vrijednosti	%d ^b	P ^c
Slika o sebi (BRBI, <i>Body image</i>)			-17	<0,001
	1. mjerenje	86,59±23,41 [0-100]		
	2. mjerenje	80,13±28,74 [0-100]		
	3. mjerenje	72,44±29,50 [0-100]		
	4. mjerenje	71,78±31,09 [0-100]		
Seksualno funkcioniranje (BRSEF, <i>Sexual functioning</i>)			-21	0,003
	1. mjerenje	23,21±22,85 [0-83,33]		
	2. mjerenje	18,71±18,65 [0-66,67]		
	3. mjerenje	19,05±20,94 [0-83,33]		
	4. mjerenje	18,33±19,99 [0-66,67]		
Seksualni užitak (BRSEE, <i>Sexual enjoyment</i>)			0	0,971
	1. mjerenje	51,39±31,05 [0-100]		
	2. mjerenje	50,67±27,42 [0-100]		
	3. mjerenje	53,62±24,08 [0-100]		
	4. mjerenje	51,51±26,68 [0-100]		
Perspektiva budućnosti (BRFU, <i>Future perspective</i>)			14	0,990
	1. mjerenje	42,71±33,84 [0-100]		
	2. mjerenje	46,97±35,56 [0-100]		
	3. mjerenje	44,27±34,66 [0-100]		
	4. mjerenje	48,54±35,11 [0-100]		
Sustavna terapija (BRCT, <i>Systemic therapy</i>)			181	<0,001
	1. mjerenje	14,81±16,24 [0-66,67]		
	2. mjerenje	34,16±18,58 [0-95,24]		
	3. mjerenje	42,95±18,85 [9,52-90,48]		
	4. mjerenje	41,60±19,56 [8,33-86,67]		

5. Rezultati

Tablica 5.5. Kvaliteta života mjerena upitnikom EORTC QLQ-B23 kroz cikluse kemoterapije – *nastavak*

Varijabla	Mjerenje ^a	Vrijednosti	%d ^b	P ^c
Simptomi dojke (BRRT, <i>Breast symptoms</i>)			-13	0,263
	1. mjerenje	19,95±21,28 [0-83,33]		
	2. mjerenje	16,12±18,85 [0-75,00]		
	3. mjerenje	18,93±19,56 [0-83,33]		
	4. mjerenje	17,48±17,69 [0-75,00]		
Simptomi ruke (BRSY, <i>Arm symptoms</i>)			19	0,087
	1. mjerenje	15,15±18,86 [0-100,0]		
	2. mjerenje	14,14±17,81 [0-66,67]		
	3. mjerenje	18,12±21,30 [0-88,89]		
	4. mjerenje	18,01±18,00 [0-66,67]		
Gubitak kose (BRHL, <i>Hair loss</i>)			316	<0,001
	1. mjerenje	6,90±22,30 [0-100]		
	2. mjerenje	32,31±39,07 [0-100]		
	3. mjerenje	33,33±36,32 [0-100]		
	4. mjerenje	28,76±36,53 [0-100]		

^a aritmetička sredina i stadardna devijacija [min-max]

^b prosječna postotna promjena četvrtog i prvog mjerenja

^c Friedmanov test

Suprotno od EORTC upitnika, BR23 imao je obrazac u kojem je većina promjena u rezultatu bila kod usporedbe prvog i kasnijih ciklusa kemoterapije, i to je bilo najizraženije između prvog i trećeg i prvog i četvrtog mjerenja (Tablica 5.6). Istovremeno, razlike između drugog, trećeg i četvrtog ciklusa bile su mnogo manje izražene, a samo jedna je bila značajna na razini $P < 0,001$ (Tablica 5.6.).

5. Rezultati

Tablica 5.6. Poddomene kvalitete života kroz cikluse kemoterapije, upitnik QLQ-B23

Poddomena	P vrijednosti - Wilcoxonov test za usporedna parna mjerenja svakog ciklusa kemoterapije					
	1-2 ciklus	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Slika o sebi (BRBI)	0,027	<0,001	<0,001	0,017	0,005	0,362
Seksualno funkcioniranje (BRSEF)	0,017	0,002	0,003	0,717	0,361	0,437
Seksualni užitak (BRSEE)	0,999	0,763	0,671	0,748	0,999	0,334
Perspektiva budućnosti (BRFU)	0,464	0,855	0,953	0,587	0,805	0,938
Sustavna terapija (BRCT)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,408
Simptomi dojke (BRRT)	0,122	0,744	0,851	0,245	0,567	0,338
Simptomi ruke (BRSY)	0,510	0,321	0,152	0,033	0,070	0,888
Gubitak kose (BRHL)	<0,001	<0,001	<0,001	0,964	0,553	0,758
Broj značajnih razlika ^a	2 (4)	3 (4)	3 (4)	1 (3)	0 (2)	0 (0)

^a broj statistički značajnih usporedbi na razini $P < 0,001$ (na razini $P < 0,05$)

5. Rezultati

Analiza sastava tijela i zbroja pojavnosti nuspojava koje su prijavile bolesnice nije pokazala ni jednu značajnu korelaciju kako za parne tako ni za susljedne rezultate mjerenja (Tablica 5.7.). Isti rezultat dobiven je i za opseg nuspojava koje su prijavili liječnici (Tablica 5.8.).

Tablica 5.7. Korelacijski koeficijenti za varijable sastava tijela i opseg nuspojava koje su prijavile bolesnice tijekom ciklusa liječenja

Varijabla; r (P) ^a	Korelacije opsega nuspojava i mjerenja		
	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus
Indeks tjelesne mase			
1. mjerenje	0,02 (0,921)	0,07 (0,588)	0,08 (0,545)
2. mjerenje	-0,02 (0,912)	0,02 (0,888)	0,04 (0,781)
3. mjerenje	-0,10 (0,454)	0,07 (0,608)	-0,01 (0,994)
4. mjerenje	-0,03 (0,837)	0,01 (0,955)	0,03 (0,851)
Postotak masnog tkiva			
1. mjerenje	-0,05 (0,743)	-0,05 (0,728)	-0,03 (0,867)
2. mjerenje	0,03 (0,868)	0,04 (0,767)	0,09 (0,496)
3. mjerenje	-0,07 (0,600)	-0,04 (0,751)	-0,01 (0,980)
4. mjerenje	-0,07 (0,641)	0,04 (0,762)	0,01 (0,945)
Indeks visceralne masti			
1. mjerenje	-0,03 (0,848)	0,07 (0,624)	0,03 (0,823)
2. mjerenje	-0,04 (0,764)	0,04 (0,802)	0,02 (0,919)
3. mjerenje	-0,05 (0,710)	0,04 (0,783)	0,03 (0,840)
4. mjerenje	-0,06 (0,674)	0,08 (0,562)	0,03 (0,820)
Postotak mišićne mase			
1. mjerenje	-0,02 (0,893)	0,04 (0,783)	-0,01 (0,992)
2. mjerenje	-0,01 (0,965)	-0,02 (0,876)	-0,08 (0,586)
3. mjerenje	0,07 (0,618)	0,04 (0,757)	0,01 (0,978)
4. mjerenje	0,05 (0,756)	-0,06 (0,657)	-0,01 (0,943)

^a Spearmanov rank test korelacije

5. Rezultati

Tablica 5.8. Korelacijski koeficijenti za varijable sastava tijela i opseg nuspojave koje su prijavili liječnici tijekom ciklusa liječenja

Varijabla r (P) ^a	Korelacije opsega nuspojave i mjerenja		
	2. ciklus	3. ciklus	4. ciklus
Indeks tjelesne mase			
1. mjerenje	-0,157 (0,205)	0,102 (0,421)	0,217 (0,093)
2. mjerenje	-0,201 (0,098)	0,033 (0,791)	0,162 (0,204)
3. mjerenje	-0,176 (0,162)	0,084 (0,505)	0,142 (0,270)
4. mjerenje	-0,156 (0,225)	0,002 (0,985)	0,101 (0,436)
Postotak masnog tkiva			
1. mjerenje	-0,158 (0,208)	0,005 (0,969)	0,119 (0,363)
2. mjerenje	-0,104 (0,396)	0,053 (0,672)	0,128 (0,317)
3. mjerenje	-0,189 (0,131)	-0,013 (0,917)	0,071 (0,583)
4. mjerenje	-0,176 (0,171)	0,008 (0,951)	0,094 (0,467)
Indeks visceralne masti			
1. mjerenje	-0,136 (0,280)	0,086 (0,502)	0,172 (0,189)
2. mjerenje	-0,158 (0,194)	0,090 (0,474)	0,115 (0,369)
3. mjerenje	-0,090 (0,474)	0,084 (0,503)	0,123 (0,339)
4. mjerenje	-0,127 (0,327)	0,095 (0,461)	0,129 (0,317)
Postotak mišićne mase			
1. mjerenje	0,062 (0,622)	-0,029 (0,822)	-0,093 (0,478)
2. mjerenje	0,118 (0,334)	-0,038 (0,760)	-0,114 (0,375)
3. mjerenje	0,188 (0,134)	0,014 (0,912)	-0,071 (0,581)
4. mjerenje	0,166 (0,197)	-0,022 (0,865)	-0,104 (0,422)

^a Spearmanov rank test korelacije

Analiza upitnika kvalitete života i njihove povezanosti sa sastavom tijela ukazala je na postojanje nekoliko zanimljivih rezultata (Tablica 5.9. – 5.12.). Na samom početku liječenja najizraženija je bila veza sastava tijela i tjelesnog te seksualnog funkcioniranja i gubitka kose (Tablica 5.9.). U drugom ciklusu u značajne rezultate koji su povezani s kvalitetom života uključuje se pitanje financijskih problema (Tablica 5.10.), dok u kasnijim ciklusima liječenja druge varijable počinju znatno utjecati na poddomene kvalitete života, posebice umor i proljev (Tablica 5.12.).

5. Rezultati

Tablica 5.9. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, prvo mjerenje

	Indeks tjelesne mase	Postotak masnog tkiva	Indeks visceralne masti	Postotak mišićne mase
Opći zdravstveni status (QL2, <i>Global health status</i>)	-0,17 (0,195)	-0,13 (0,309)	-0,21 (0,096)	0,10 (0,453)
Tjelesno funkcioniranje (PF, <i>Physical Function</i>)	-0,27 (0,033)	-0,19 (0,138)	-0,34 (0,006)	0,20 (0,125)
Funkcija uloge (RF2, <i>Role Function</i>)	-0,06 (0,656)	0,02 (0,874)	-0,06 (0,646)	-0,06 (0,638)
Emocionalno funkcioniranje (EF, <i>Emotional Function</i>)	0,10 (0,441)	0,05 (0,728)	0,12 (0,381)	0,01 (0,936)
Kognitivno funkcioniranje (CF, <i>Cognitive Function</i>)	0,22 (0,089)	0,22 (0,082)	0,21 (0,106)	-0,17 (0,192)
Socijalno funkcioniranje (SF, <i>Social Function</i>)	0,05 (0,700)	-0,01 (0,960)	0,04 (0,793)	-0,04 (0,775)
Umor (FA, <i>Fatigue</i>)	-0,07 (0,601)	-0,16 (0,208)	-0,04 (0,771)	0,17 (0,194)
Mučnina i/ili povraćanje (NV, <i>Nausea/vomiting</i>)	-0,12 (0,349)	-0,09 (0,493)	-0,03 (0,824)	0,12 (0,380)
Bol (PA, <i>Pain</i>)	-0,03 (0,827)	-0,03 (0,822)	0,11 (0,423)	0,02 (0,895)
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)	-0,06 (0,640)	-0,11 (0,398)	0,01 (0,945)	0,15 (0,246)
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL, <i>Insomnia</i>)	-0,15 (0,237)	-0,16 (0,218)	-0,13 (0,305)	0,20 (0,115)
Gubitak apetita (AP, <i>Appetite loss</i>)	-0,14 (0,278)	-0,17 (0,200)	-0,07 (0,608)	0,07 (0,599)
Konstipacija (CO, <i>Constipation</i>)	-0,03 (0,829)	-0,07 (0,631)	0,05 (0,714)	0,09 (0,479)
Proljev (DI, <i>Diarrhoea</i>)	0,17 (0,192)	0,11 (0,408)	0,13 (0,306)	-0,09 (0,503)
Financijski problemi (FI, <i>Financial problems</i>)	0,05 (0,753)	0,02 (0,892)	-0,07 (0,622)	0,03 (0,837)
Slika o sebi (BRBI, <i>Body image</i>)	0,05 (0,749)	0,02 (0,920)	0,09 (0,502)	0,06 (0,675)
Seksualno funkcioniranje (BRSEF, <i>Sexual functioning</i>)	-0,19 (0,181)	-0,25 (0,079)	-0,41 (0,002)	0,32 (0,020)
Seksualni užitak (BRSEE, <i>Sexual enjoyment</i>)	-0,27 (0,207)	-0,29 (0,169)	-0,48 (0,019)	0,29 (0,173)
Perspektiva budućnosti (BRFU, <i>Future perspective</i>)	0,02 (0,920)	0,07 (0,595)	0,13 (0,324)	-0,05 (0,705)
Sustavna terapija (BRCT, <i>Systemic therapy</i>)	0,02 (0,903)	-0,05 (0,730)	0,06 (0,690)	0,05 (0,712)
Simptomi dojke (BRRT, <i>Breast symptoms</i>)	0,14 (0,292)	0,07 (0,624)	0,06 (0,665)	-0,09 (0,520)
Simptomi ruke (BRSY, <i>Arm symptoms</i>)	0,10 (0,454)	-0,01 (0,977)	0,01 (0,940)	-0,01 (0,966)
Gubitak kose (BRHL, <i>Hair loss</i>)	-0,24 (0,076)	-0,30 (0,027)	-0,26 (0,057)	0,30 (0,030)

Statistički značajni rezultati prikazani su deblje otisnutim slovima; korišten je Spearmanov rank test korelacije

5. Rezultati

Tablica 5.10. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, drugo mjerenje

	Indeks tjelesne mase	Postotak masnog tkiva	Indeks visceralne masti	Postotak mišićne mase
Opći zdravstveni status (QL2, <i>Global health status</i>)	-0,04 (0,769)	-0,11 (0,383)	-0,07 (0,601)	0,10 (0,442)
Tjelesno funkcioniranje (PF, <i>Physical Function</i>)	-0,09 (0,508)	-0,07 (0,618)	-0,12 (0,373)	0,06 (0,680)
Funkcija uloge (RF2, <i>Role Function</i>)	0,03 (0,828)	-0,03 (0,833)	-0,03 (0,852)	0,02 (0,918)
Emocionalno funkcioniranje (EF, <i>Emotional Function</i>)	-0,02 (0,928)	-0,08 (0,570)	0,01 (0,952)	0,07 (0,574)
Kognitivno funkcioniranje (CF, <i>Cognitive Function</i>)	0,06 (0,668)	0,06 (0,664)	0,07 (0,598)	-0,06 (0,661)
Socijalno funkcioniranje (SF, <i>Social Function</i>)	0,12 (0,336)	0,05 (0,686)	0,20 (0,111)	-0,07 (0,593)
Umor (FA, <i>Fatigue</i>)	-0,02 (0,879)	0,03 (0,859)	0,02 (0,915)	-0,01 (0,941)
Mučnina i/ili povraćanje (NV, <i>Nausea/vomiting</i>)	0,12 (0,341)	0,24 (0,053)	0,17 (0,176)	-0,23 (0,062)
Bol (PA, <i>Pain</i>)	0,13 (0,306)	0,20 (0,105)	0,15 (0,238)	-0,20 (0,112)
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)	0,03 (0,812)	0,06 (0,666)	-0,03 (0,812)	-0,06 (0,667)
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL, <i>Insomnia</i>)	-0,11 (0,393)	-0,11 (0,394)	-0,11 (0,406)	0,11 (0,398)
Gubitak apetita (AP, <i>Appetite loss</i>)	0,09 (0,470)	0,22 (0,084)	0,23 (0,071)	-0,23 (0,072)
Konstipacija (CO, <i>Constipation</i>)	0,15 (0,247)	0,17 (0,183)	0,02 (0,892)	-0,16 (0,199)
Proljev (DI, <i>Diarrhoea</i>)	0,16 (0,220)	0,04 (0,759)	0,10 (0,423)	-0,04 (0,756)
Financijski problemi (FI, <i>Financial problems</i>)	0,40 (0,008)	0,01 (0,989)	-0,08 (0,549)	0,01 (0,995)
Slika o sebi (BRBI, <i>Body image</i>)	-0,01 (0,947)	-0,05 (0,691)	-0,01 (0,952)	0,04 (0,749)
Seksualno funkcioniranje (BRSEF, <i>Sexual functioning</i>)	-0,08 (0,602)	-0,20 (0,137)	-0,36 (0,007)	0,21 (0,132)
Seksualni užitak (BRSEE, <i>Sexual enjoyment</i>)	-0,18 (0,388)	-0,17 (0,430)	-0,38 (0,065)	0,18 (0,411)
Perspektiva budućnosti (BRFU, <i>Future perspective</i>)	0,01 (0,955)	-0,01 (0,983)	0,07 (0,601)	0,02 (0,908)
Sustavna terapija (BRCT, <i>Systemic therapy</i>)	0,02 (0,893)	0,06 (0,649)	0,05 (0,731)	-0,05 (0,700)
Simptomi dojke (BRRT, <i>Breast symptoms</i>)	0,24 (0,058)	0,23 (0,072)	0,23 (0,068)	-0,22 (0,076)
Simptomi ruke (BRSY, <i>Arm symptoms</i>)	0,17 (0,177)	0,18 (0,170)	0,14 (0,278)	-0,18 (0,147)
Gubitak kose (BRHL, <i>Hair loss</i>)	-0,09 (0,486)	-0,05 (0,727)	-0,11 (0,426)	0,03 (0,848)

Statistički značajni rezultati prikazani su deblje otisnutim slovima; korišten je Spearmanov rank test korelacije

5. Rezultati

Tablica 5.11. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ-C30 i QLQ-B23, treće mjerenje

	Indeks tjelesne mase	Postotak masnog tkiva	Indeks visceralne masti	Postotak mišićne mase
Opći zdravstveni status (QL2, <i>Global health status</i>)	-0,17 (0,188)	-0,10 (0,458)	-0,15 (0,262)	0,10 (0,472)
Tjelesno funkcioniranje (PF, <i>Physical Function</i>)	-0,09 (0,488)	-0,04 (0,761)	-0,20 (0,113)	0,04 (0,769)
Funkcija uloge (RF2, <i>Role Function</i>)	-0,05 (0,690)	0,02 (0,912)	-0,02 (0,932)	-0,02 (0,890)
Emocionalno funkcioniranje (EF, <i>Emotional Function</i>)	-0,01 (0,976)	-0,05 (0,711)	0,02 (0,906)	0,05 (0,722)
Kognitivno funkcioniranje (CF, <i>Cognitive Function</i>)	0,01 (0,946)	-0,06 (0,673)	-0,08 (0,570)	0,06 (0,680)
Socijalno funkcioniranje (SF, <i>Social Function</i>)	0,13 (0,322)	0,02 (0,901)	0,13 (0,309)	-0,02 (0,885)
Umor (FA, <i>Fatigue</i>)	-0,09 (0,514)	-0,15 (0,241)	-0,08 (0,562)	0,15 (0,235)
Mučnina i/ili povraćanje (NV, <i>Nausea/vomiting</i>)	0,18 (0,158)	0,23 (0,077)	0,17 (0,178)	-0,22 (0,081)
Bol (PA, <i>Pain</i>)	-0,01 (0,938)	0,03 (0,838)	0,02 (0,882)	-0,03 (0,849)
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)	-0,16 (0,208)	-0,18 (0,162)	-0,12 (0,373)	0,18 (0,157)
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL, <i>Insomnia</i>)	0,01 (0,986)	-0,08 (0,525)	-0,09 (0,506)	0,09 (0,524)
Gubitak apetita (AP, <i>Appetite loss</i>)	0,18 (0,158)	0,11 (0,396)	0,25 (0,047)	-0,11 (0,413)
Konstipacija (CO, <i>Constipation</i>)	0,08 (0,569)	0,12 (0,363)	0,01 (0,995)	-0,12 (0,366)
Proljev (DI, <i>Diarrhoea</i>)	0,10 (0,475)	0,09 (0,495)	0,13 (0,329)	-0,09 (0,504)
Financijski problemi (FI, <i>Financial problems</i>)	-0,23 (0,077)	-0,19 (0,159)	-0,29 (0,024)	0,19 (0,155)
Slika o sebi (BRBI, <i>Body image</i>)	-0,03 (0,857)	-0,15 (0,252)	-0,02 (0,903)	0,15 (0,252)
Seksualno funkcioniranje (BRSEF, <i>Sexual functioning</i>)	-0,01 (0,954)	-0,15 (0,296)	-0,28 (0,040)	0,15 (0,305)
Seksualni užitak (BRSEE, <i>Sexual enjoyment</i>)	-0,32 (0,138)	-0,26 (0,244)	-0,37 (0,086)	0,26 (0,244)
Perspektiva budućnosti (BRFU, <i>Future perspective</i>)	0,02 (0,921)	-0,01 (0,971)	0,03 (0,849)	0,01 (0,970)
Sustavna terapija (BRCT, <i>Systemic therapy</i>)	0,10 (0,445)	0,10 (0,434)	0,17 (0,199)	-0,10 (0,440)
Simptomi dojke (BRRT, <i>Breast symptoms</i>)	0,09 (0,518)	0,17 (0,184)	0,14 (0,287)	-0,17 (0,185)
Simptomi ruke (BRSY, <i>Arm symptoms</i>)	-0,03 (0,819)	-0,05 (0,715)	-0,06 (0,641)	0,05 (0,712)
Gubitak kose (BRHL, <i>Hair loss</i>)	0,04 (0,798)	0,07 (0,603)	0,01 (0,981)	-0,07 (0,608)

Statistički značajni rezultati prikazani su deblje otisnutim slovima; korišten je Spearmanov rank test korelacije

5. Rezultati

Tablica 5.12. Korelacija varijabli sastava tijela s poddomenama upitnika QLQ–C30 i QLQ–B23, četvrto mjerenje

	Indeks tjelesne mase	Postotak masnog tkiva	Indeks visceralne masti	Postotak mišićne mase
Opći zdravstveni status (QL2, <i>Global health status</i>)	-0,14 (0,291)	0,02 (0,924)	-0,17 (0,214)	0,02 (0,934)
Tjelesno funkcioniranje (PF, <i>Physical Function</i>)	0,16 (0,235)	0,31 (0,018)	0,07 (0,608)	-0,28 (0,034)
Funkcija uloge (RF2, <i>Role Function</i>)	0,11 (0,440)	0,12 (0,389)	0,09 (0,504)	-0,11 (0,435)
Emocionalno funkcioniranje (EF, <i>Emotional Function</i>)	0,11 (0,423)	0,12 (0,398)	0,15 (0,275)	-0,11 (0,444)
Kognitivno funkcioniranje (CF, <i>Cognitive Function</i>)	0,04 (0,804)	0,05 (0,727)	0,04 (0,778)	-0,04 (0,773)
Socijalno funkcioniranje (SF, <i>Social Function</i>)	0,19 (0,165)	0,18 (0,188)	0,20 (0,153)	-0,18 (0,201)
Umor (FA, <i>Fatigue</i>)	-0,36 (0,005)	-0,46 (<0,001)	-0,34 (0,010)	0,44 (<0,001)
Mučnina i/ili povraćanje (NV, <i>Nausea/vomiting</i>)	-0,04 (0,764)	-0,03 (0,876)	-0,04 (0,763)	0,02 (0,891)
Bol (PA, <i>Pain</i>)	-0,10 (0,456)	-0,05 (0,726)	-0,05 (0,734)	0,04 (0,779)
Zaduha (DY, <i>Dyspnoea</i>)	-0,11 (0,435)	-0,21 (0,119)	-0,10 (0,479)	0,20 (0,139)
Nesanica/problemi sa spavanjem (SL, <i>Insomnia</i>)	0,07 (0,627)	-0,07 (0,642)	0,01 (0,999)	0,05 (0,759)
Gubitak apetita (AP, <i>Appetite loss</i>)	0,05 (0,715)	-0,07 (0,648)	0,20 (0,134)	0,06 (0,657)
Konstipacija (CO, <i>Constipation</i>)	0,04 (0,809)	0,12 (0,392)	0,07 (0,634)	-0,14 (0,304)
Proljev (DI, <i>Diarrhoea</i>)	0,19 (0,156)	0,17 (0,227)	0,27 (0,040)	-0,20 (0,150)
Financijski problemi (FI, <i>Financial problems</i>)	-0,12 (0,406)	-0,08 (0,602)	-0,22 (0,113)	0,08 (0,598)
Slika o sebi (BRBI, <i>Body image</i>)	0,11 (0,424)	0,15 (0,277)	0,19 (0,178)	-0,13 (0,347)
Seksualno funkcioniranje (BRSEF, <i>Sexual functioning</i>)	-0,09 (0,552)	-0,13 (0,404)	-0,28 (0,051)	0,14 (0,339)
Seksualni užitak (BRSEE, <i>Sexual enjoyment</i>)	-0,22 (0,341)	-0,21 (0,354)	-0,41 (0,058)	0,22 (0,343)
Perspektiva budućnosti (BRFU, <i>Future perspective</i>)	0,12 (0,414)	0,16 (0,243)	0,20 (0,154)	-0,16 (0,251)
Sustavna terapija (BRCT, <i>Systemic therapy</i>)	-0,16 (0,236)	-0,13 (0,333)	-0,08 (0,561)	0,11 (0,413)
Simptomi dojke (BRRT, <i>Breast symptoms</i>)	-0,06 (0,664)	-0,11 (0,415)	-0,06 (0,660)	0,09 (0,533)
Simptomi ruke (BRSY, <i>Arm symptoms</i>)	0,04 (0,799)	-0,05 (0,741)	0,03 (0,845)	0,02 (0,925)
Gubitak kose (BRHL, <i>Hair loss</i>)	0,12 (0,410)	0,09 (0,535)	0,17 (0,262)	-0,09 (0,538)

Statistički značajni rezultati prikazani su deblje otisnutim slovima; korišten je Spearmanov rank test korelacije.

6. RASPRAVA

6.1. Promjene sastava tijela tijekom liječenja i njihov utjecaj na nuspojave liječenja

Provedeno istraživanje pokazalo je da ne dolazi do statistički značajnih promjena u tjelesnoj masi i sastavu tijela bolesnica s ranim stadijem raka dojke tijekom liječenja kemoterapijom baziranom na antraciklinu. Primjena kemoterapije pokazala je najveći utjecaj na smanjenje tjelesne mase u najdebljih žena, međutim, ta promjena nije dosegla statističku značajnost.

Studije drugih autora provedene na sličnom uzorku bolesnica liječenih primjenom adjuvantne kemoterapije bazirane na antraciklinu (AC protokol) u trajanju od tri do četiri mjeseca, sukladno našim podacima, nisu pokazale značajne promjene u tjelesnoj masi tijekom kemoterapije (131, 132). Za razliku od njih, studije provedene na bolesnicama liječenim polikemoterapijom po protokolu CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil) pokazale su porast tjelesne mase bolesnica tijekom liječenja (133, 134). Rezultati jedne prospektivne studije na 100 bolesnica, koje su liječene s ukupno šest ciklusa polikemoterapije po protokolu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid) ili CMF, zabilježili su povećanje tjelesne mase bolesnica tijekom ispitivanja, ali nije se pokazala značajna povezanost između vrste primijenjenog protokola i zabilježenog prirasta mase (135).

Iz navedenih podataka proizlazi da primijenjeni kemoterapijski protokol nije jedini odgovoran parametar koji utječe na promjenu tjelesne mase tijekom adjuvantnog liječenja. Moguće je da je jedan od faktora koji može imati značajan utjecaj na promjenu tjelesne mase primjena glukokortikoida tijekom liječenja. Naime, u starijim studijama pokazalo se da su polikemoterapijski protokoli koji su uključivali primjenu glukokortikoida kao dio protokola, bili povezani s većim prirastom u tjelesnoj masi (136, 137). U našem istraživanju ispitanice su primale glukokortikoid samo u sklopu premedikacije, za profilaksu mučnine i povraćanja uzrokovanog kemoterapijom, prije aplikacije svakog pojedinog ciklusa kemoterapije.

Također se pokazalo da značajan utjecaj na dobivanje tjelesne mase tijekom liječenja ranog raka dojke ima i promjena menopauzalnog statusa bolesnice, što se obično očituje u kasnijem tijeku praćenja nakon završetka onkološkog liječenja.

6. Rasprava

Bolesnice koje tijekom kemoterapije uđu u menopauzu više dobivaju na masi, što sugerira da nedostatak estrogena također može igrati značajnu ulogu u promjeni tjelesne mase u toj populaciji žena (138).

Povećani apetit, smanjena tjelesna aktivnost, promjene raspoloženja i mučnina koja se olakšava unosom hrane, kao i određeni psihološki faktori, također su navedeni kao mogući faktori koji pridonose povećanju tjelesne mase tijekom adjuvantne kemoterapije (139).

Suprotno podacima o povećanom apetitu i unosu hrane novije studije pokazale su da bolesnice prilikom dijagnoze raka dojke i tijekom primjene kemoterapije mijenjaju životni stil i prehrambene navike tako da prakticiraju post, a kao razlog tome navode ideju da će na taj način smanjiti nuspojave citotoksičnih lijekova, odnosno post predstavlja mehanizam sučeljavanja koji im daje osjećaj bolje kontrole nad svojim stanjem i podnošenjem terapije te smanjuje anksioznost (140). Ipak, većina provedenih studija nije pokazala promjene tjelesne mase tijekom same primjene kemoterapije, nego su značajne promjene zabilježene tek u kasnijem tijeku praćenja, šest mjeseci do dvije godine nakon završetka kemoterapije, što sugerira da je potreban određeni vremenski period da bi određeni egzogeni ili endogeni čimbenik doveo do mjerljivih i statistički značajnih promjena u tjelesnoj masi (131, 132, 141). Prema tome se može pretpostaviti da je period praćenja ispitanica u našem istraživanju vjerojatno bio prekratak da bi se zabilježile značajne promjene u tjelesnoj masi.

Nije zapažena korelacija između sastava tijela bolesnica i opsega prijavljenih nuspojava, što je bilo i očekivano s obzirom na to da nije zabilježena značajna promjena sastava tijela tijekom liječenja.

6.2. Analiza prijavljenih nuspojava liječenja

Gledajući ukupno rezultate intenziteta nuspojava koje su bolesnice prijavile, vidljivo je da većinu nuspojava navedenih u upitniku bolesnice uopće nisu prijavile, a prijavljene nuspojave najčešće su bile blagog do umjerenog intenziteta, što je na neki način očekivano s obzirom na to da se danas dostupnim preventivnim simptomatskim i pravovremenim suportivnim liječenjem značajno poboljšala podnošljivost kemoterapije. Intenzitet nuspojava procijenjen je najvećim na trećem mjerenju,

6. Rasprava

odnosno nakon drugog ciklusa kemoterapije, što smo pripisali pojavi najizraženijeg gubitka kose i pojačanog umora upravo u tom vremenskom periodu, iako se u drugim sličnim istraživanjima pokazalo da postoji nekonzistencija u iskustvu pojedinih nuspojava tijekom liječenja te da procjena nuspojava kemoterapije temeljena samo na jednom primijenjenom ciklusu može značajno podcijeniti ukupnu prevalenciju neke nuspojave u cjelokupnom tijeku liječenja (142). Nuspojave koje su nakon razgovora s bolesnicom prijavili liječnici bile su najčešće blagog intenziteta.

Analiza podataka dobivenih iz upitnika o nuspojavama pokazala je da postoji statistički značajna razlika u percepciji intenziteta nuspojava koje su prijavljivale bolesnice od onih koje su prijavljivali liječnici, i to tako da liječnici podcjenjuju intenzitet simptoma koje bolesnice proživljavaju. U više kliničkih studija, čak i onih strogo kontroliranih, pokazalo se da liječnici i medicinske sestre često podcjenjuju učestalost i ozbiljnost simptoma u usporedbi s ocjenama pacijenata (143–145). Jedno od ponuđenih objašnjenja jest da bolesnice u komunikaciji s liječnikom ne prijavljuju stvarni opseg problema s kojima se suočavaju, za razliku od ocjena koje navode u samostalno ispunjenim upitnicima, jer smatraju da će liječnici njihove simptome shvatiti kao neznčajne (142). Postoji nekoliko potencijalnih razloga zašto liječnici imaju smanjenu percepciju nuspojava. Moguće je da liječnici jednostavno pridaju manje pažnje i slabije prijavljuju blage nuspojave i nuspojave koje ne zahtijevaju primjenu simptomatske terapije ili odgode planiranog ciklusa liječenja. Kao drugi mogući razlog predloženo je moguće manje prijavljivanje nuspojava koje su česte i očekivane uz određeni kemoterapijski protokol, a i nasuprot tome, slabije prijavljivanje vrlo rijetkih nuspojava koje su neočekivane i za koje se često bolesnika zaboravi upitati (146).

6.3. Analiza podataka o kvaliteti života

Ispitanice su prije početka kemoterapijskog liječenja smatrale svoj opći zdravstveni status relativno zadovoljavajućim (srednja vrijednost *scorea* 69.07). Tijekom ispitivanja zabilježeno je statistički značajno pogoršanje ukupne QoL i praktički svih njezinih domena (tjelesnog, fizičkog i kognitivnog funkcioniranja) ispitivanih općim upitnikom QoL onkoloških bolesnika (EORTC QLQ-C30). Najveća razlika u QoL i simptomima zabilježena je između prvog i četvrtog mjerenja, što

6. Rasprava

sugerira da je do pogoršanja QoL dolazilo postupno tijekom vremena, sa svakim sljedećim apliciranim ciklusom terapije.

Od samih početaka primjene adjuvantne kemoterapije u liječenju raka dojke pa do danas mogu se naći podaci u literaturi koji govore u prilog tezi da su upravo primjena kemoterapije i njezine nuspojave značajan faktor u pogoršanju QoL u te skupine bolesnica (147 – 149). U prilog navedenome govore i naši podaci koji su pokazali najsnažniji učinak pogoršanja u poddomenama mučnine i povraćanja te zaduhe i umora koje su poznate kao vrlo česte nuspojave primjene AC kemoterapijskog protokola. Međutim, većina dostupnih standardiziranih upitnika QoL, kao i oni upotrebljeni u našem istraživanju, imaju svoja ograničenja kad je riječ o jasnoj procjeni učinka dijagnoze i liječenja na psihičko stanje bolesnice i razinu psihičkog distresa koje oni izazivaju, a za koje je poznato da mogu značajno utjecati na QoL tijekom liječenja. Interakcija između fizičke toksičnosti koju izaziva primjena kemoterapije i psihološkog odgovora na dijagnozu maligne bolesti i njezina liječenja kompleksna je i vrlo teška za procjenu. Psihički distres u ove grupe bolesnica dobro je dokumentiran i opisane su brojne korelacije između fizičkih i psiholoških varijabli. Na primjer smanjeno kretanje, mučnina i umor korelirali su s depresivnim raspoloženjem i smetnjama koncentracije (139). Jedna studija pokazala je da su nuspojave kao umor, slabost i promjene u tjelesnoj masi povezane više s emocionalnim distresom nego s akutnim nuspojavama liječenja, kao što je povraćanje (150). U tom smislu nemoguće je kao jedini potencijalni uzrok smanjenja QoL u naših bolesnica pretpostaviti učinke kemoterapije i njezine nuspojave. Drugi vrlo značajan faktor koji može utjecati na ukupni doživljaj dijagnoze maligne bolesti i njezina liječenja te na ukupnu QoL u toj skupini bolesnica obrasci su sučeljavanja specifični za pojedinu bolesnicu. Pokazalo se da bolesnice s manjim kapacitetom sučeljavanja imaju veću prevalenciju simptoma, bilježe višu razinu distresa i imaju lošiji doživljaj vlastitog zdravlja što sve utječe na smanjenje QoL (151). Štoviše, pokazalo se da sposobnost psihološke prilagodbe, u smislu sposobnosti sučeljavanja s dijagnozom, liječenjem i nuspojavama liječenja, može utjecati na sveukupni ishod liječenja, a odnos između pozitivnog stava i produženja preživljenja uz bolju QoL dobro je dokumentiran (152).

Analiza podataka dobivenih iz ciljanog upitnika prilagođenog za mjerenje QoL bolesnica s karcinomom dojke također je pokazala izraženi pad za gotovo sve poddomene. Najveća promjena zabilježena je za poddomene koje se odnose na

6. Rasprava

nuspojave sustavnog antineoplastičnog liječenja (gubitak kose i *BRCT – systemic therapy*) što je očekivano, s obzirom na to da je gubitak kose jedna od najuznemirujućih nuspojava kemoterapije koja dovodi do značajnog distresa i utječe na ukupnu sliku vlastitog tijela bolesnica, a što je zabilježeno i u našem istraživanju (153).

Također se pokazao značajan pad u poddomeni seksualnog funkcioniranja. Smanjenje seksualnog funkcioniranja u grupi mlađih premenopausalnih žena tijekom kemoterapije dobro je dokumentirano i objašnjava se narušenom percepcijom vlastitog tijela, povećanim umorom, povećanim distresom i preuranjenom menopauzom koja nastaje kao posljedica primjene citotoksičnih lijekova (154). Preuranjena menopauza i njezine posljedice, u smislu suhoće rodnice, dispareunije, smanjene seksualne želje, vazomotornih i kognitivno/emocionalnih simptoma, smatraju se jednim od najznačajnijih faktora u smanjenju seksualnog funkcioniranja (155).

Zanimljiv je zabilježeni podatak da se poddomena perspektive budućnosti nije značajno mijenjala tijekom liječenja, odnosno nije se pogoršavala kako bi to možda bilo očekivano s obzirom na recentnu dijagnozu maligne bolesti, nuspojave liječenja i distres koji navedeno izaziva. Dostupna istraživanja sugeriraju da razina društvene potpore, bračni status, religijska uvjerenja, psihičko stanje bolesnice i mehanizmi sučeljavanja značajno doprinose cjelokupnom doživljaju bolesti i liječenja (156–158). Rezultati jedne studije su čak pokazali bolju pozitivnu psihosocijalnu adaptaciju bolesnica s malignim oboljenjem dojke u odnosu na bolesnice s benignim tumorom kad je riječ o pozitivnom pogledu na život, poboljšanju međuljudskih odnosa i dubljem duhovnom i religijskom zadovoljstvu. Autori su zaključili da rezultati njihova istraživanja podržavaju teoretsku poziciju da je rak traumatičan prijelazni događaj koji ima potencijal da u pojedincu proizvede dugotrajne negativne, ali i pozitivne promjene u stavovima i pogledima na život (159).

Analizirajući promjene u poddomenama QoL između pojedinih ciklusa terapije, pokazalo se da je ciljani BR23 upitnik osjetljiviji i bilježi promjene u QoL ranije tijekom liječenja u odnosu na temeljni C30 upitnik. Ovo je očekivano jer je to upitnik koji je metodološki prilagođen upravo za ovu specifičnu situaciju, a ovaj rezultat potvrđuje njegovu valjanost.

6. Rasprava

6.4. Analiza utjecaja sastava tijela na kvalitetu života tijekom liječenja

Analiza rezultata mjerenja sastava tijela u korelaciji s QoL pokazala je utjecaj sastava tijela na određene poddomene QoL tijekom liječenja. Na samom početku ispitivanja, pri prvom mjerenju, pokazalo se da su bolesnice veće tjelesne mase s povećanim indeksom visceralne masti lošije tjelesno funkcionirale u odnosu na ostale bolesnice. Taj rezultat nije povezan s primjenom i utjecajem sustavnog antineoplastičnog liječenja, nego sugerira opće tjelesno stanje bolesnica prije samog početka liječenja i potencijalnog utjecaja kemoterapije. U brojnim ispitivanjima dobro je opisan međudnos između debljine, odnosno povećanog udjela masti u organizmu i slabijeg tjelesnog funkcioniranja (160 – 162).

Tijekom cijelog ispitivanja zabilježeno je značajno smanjeno seksualno funkcioniranje u bolesnica s većim indeksom visceralne masti. Kao što je u ranijem tekstu komentirano, promjene u seksualnom funkcioniranju tijekom liječenja maligne bolesti uvjetovalo je više faktora, a u kontekstu odnosa smanjenog seksualnog funkcioniranja i sastava tijela moguće je pretpostaviti da bolesnice s većim postotkom masti imaju dodatno narušenu sliku vlastitog tijela i pokazalo se da to značajno utječe na seksualno funkcioniranje i seksualnu želju (163, 164). Ispitivanja provedena na zdravim ispitanicima pokazala su jasnu korelaciju između povećanja razine tjelesne masti i smanjenja seksualnog funkcioniranja (165, 166).

U kasnijem tijeku ispitivanja pokazalo se da sastav tijela značajno utječe na pojavu umora tijekom liječenja, odnosno da su bolesnice s višim postotkom masti i indeksom visceralnog masnog tkiva bile značajno umornije u odnosu na bolesnice koje su imale veći postotak mišićne mase. Veća mišićna masa sugerira više tjelesne aktivnosti u bolesnica prije dijagnoze bolesti i početka liječenja, odnosno životne navike koje podrazumijevaju više kretanja ili fizičkog treninga. Umor u bolesnica s rakom dojke često je povezan s drugim simptomima kao što su menopauzalni simptomi, poremećaji spavanja i bolovi (167 – 169). Međutim, pokazalo se da je razina fizičke aktivnosti značajno povezana s umorom u bolesnica s rakom dojke tako da su bolesnice koje su bile fizički neaktivne prijavljivale više umora kao nuspojavu za razliku od aktivnih (170, 171). Polazeći od te činjenice, dizajnirano je više intervencijskih studija u kojima je ispitivan utjecaj vježbanja na različite domene QoL, uključujući i umor, a rezultati su pokazali značajno smanjenje umora u grupi bolesnica koje su

6. Rasprava

vježbale u odnosu na one koje nisu (172, 173). Možemo pretpostaviti da su naše bolesnice, koje su prije dijagnoze bolesti bile fizički aktivne, sličan životni stil u nekoj mjeri zadržale i nakon dijagnoze bolesti, što se jasno odražava na manje prijavljenog umora u toj grupi bolesnica.

6.5. Ograničenja istraživanja

Provedba ovakvog oblika istraživanja obilježena je višestrukim rizicima. Jedan od temeljnih rizika je nerandomizirana priroda istraživanja, što je moglo dovesti do znatnog otklona rezultata. Naime, teoretski bi bilo moguće da su, zbog same prirode istraživanja, u ovom istraživanju češće odlučivale sudjelovati žene koje su u boljoj fizičkoj formi. Ovaj otklon rezultirao bi boljim rezultatima od stvarnosti, tj. manjim smanjenjem kvalitete života. Opseg tog otklona nije moguće mjeriti, no njegov rizik bio je nizak ili vrlo nizak jer ni jedna od bolesnica nije odbila sudjelovanje u ovom istraživanju.

Vrlo važan rizik mogao bi biti povezan s malom veličinom uzorka. Međutim, prikazani opseg rezultata i izračun veličine uzorka prije istraživanja i izračun snage nakon završenog istraživanja pokazuju kako je uzorak bio dovoljno velik za otkrivanje planiranih učinaka. Ovome doprinosi i priroda mjerenja u kojem je ista bolesnica četiri puta odgovarala na upitnik, što je osnažilo istraživanje s obzirom na ponavljaju prirodu mjerenja. Vezano za navedeno, postavlja se pitanje poopćivosti na ukupnu populaciju. Međutim, ovo nije bilo temeljno pitanje ove disertacije, niti je ona bila koncipirana na taj način, jer su se bolesnice u ovo istraživanje uključivale samo u jednoj ustanovi. Ovakvo istraživanje zahtijevalo bi usporedbu više centara pri čemu bi najveći izazov bio harmonizacija pristupa liječenja.

Kao kod svake prospektivne studije, i ovdje postoji rizik otklona praćenja u kojem samo uključivanje u studiju može utjecati na rezultat. Ovo se ponajprije odnosi na pitanja o sastavu tijela, što je moglo djelovati na pojačanu brigu bolesnica oko unosa hrane. Međutim, za ovaj otklon nemoguće je uopće postaviti smjer pretpostavke kao ni njezin opseg jer je moguće da su neke žene brinule više, a druge su koristile hranu kao mogući mehanizam utjehe, tako da je konačan rezultat ovog otklona nejasan. Jedan od mogućih pristupa za mjerenje i određivanje smjera ovog otklona bio bi

6. Rasprava

retrospektivna analiza promjena tjelesne mase žena koje nisu bile uključene u istraživanje, a kojom bi se moglo definirati smjer i opseg ovog otklona.

Važno ograničenje ovog istraživanja leži u nemogućnosti preciznijeg uniformiranja uzorka ispitanica. Sve uključene ispitanice bile su premenopausalnog statusa i liječene su istim kemoterapijskim protokolom koji je uključivao primjenu istih citotoksičnih lijekova uz istu premedikaciju, a sva mjerenja sastava tijela i uzimanje podataka o nuspojavama provodio je isti liječnik. Međutim, individualne karakteristike pojedine bolesnice mogu značajno utjecati na ispitivane parametre. Psihološki profil pojedine bolesnice, razina razvijenosti mehanizama sučeljavanja, socijalni status, bračni status i potpora unutar obitelji i društvene zajednice, reproduktivni status, religijska i duhovna uvjerenja igraju značajnu ulogu u percepciji bolesti i nošenju sa svim čimbenicima koje ona nosi sa sobom i indirektno, ali značajno, mogu utjecati na promjene u QoL, percepciji nuspojava liječenja, ali i na sastav tijela.

Jedan od otklona svakako je vezan i za obrasce prehrane koji imaju učinak na sastav tijela. Konačno, neke bolesnice prijavile su i korištenje alternativnih metoda liječenja, što je dodatan rizik pogreške jer nije bio sustavno mjereno ni uključen u istraživanje. Metodološki problem vezan za ovo je da bolesnice često ne prijavljuju ili ne žele prijaviti ovakve aktivnosti liječniku, čime bi prikupljanje takvog podatka bilo otežano ili nemoguće.

Možda najveće ograničenje u studiji, koje je vjerojatno najviše utjecalo na dobivene rezultate, relativno je kratak period praćenja bolesnica s obzirom na to da se u drugim dostupnim istraživanjima pokazalo da se većina promjena u sastavu tijela bolesnica tijekom primjene kemoterapije bilježi u kasnijem tijeku praćenja.

Kao moguće ograničenje u studiji potrebno je spomenuti i metodu mjerenja sastava tijela primjenom uređaja za mjerenje bioimpedancije koja je sama po sebi najmanje osjetljiv instrument za mjerenje sastava tijela. Moguće je da indirektna metoda kao što je BIA nije dovoljno osjetljiva za mjerenje diskretnih promjena sastava tijela koje nastaju u kratkom vremenu tijekom primjene kemoterapije i da bi se u tu svrhu ispitivanje trebalo provoditi uz pomoć neke od kriterijskih metoda mjerenja.

Uzimajući u obzir sve navedeno, pri planiranju budućih sličnih istraživanja sugerirali bismo da se bolesnicama, uz standardizirane upitnike QoL, daju i ciljani upitnici za procjenu psihološkog stanja, mehanizama sučeljavanja i razine socijalne

6. Rasprava

potpore, što može dodatno pomoći u razumijevanju rezultata QoL tijekom liječenja i sugerirati izbor specifične podskupine bolesnica za daljnju analizu. Također, jedan od savjeta za buduća istraživanja mogao bi biti produljenje razdoblja praćenja jer su slične studije dužeg trajanja pokazale snažnije učinke.

6.6. Zaključak rasprave

Provedeno istraživanje nije pokazalo promjenu sastava tijela tijekom primjene kemoterapije u bolesnica s ranim stadijem raka dojke, pa tako ni njezin utjecaj na podnošenje liječenja. Bez obzira na negativan rezultat značaj ovog istraživanja od kliničke je važnosti. S obzirom na to da se radi vrlo čestoj bolesti koja je u ranom stadiju potencijalno izlječiva, razumijevanje značaja svih aspekata koji mogu utjecati na konačnu prognozu bolesti od iznimne je važnosti za bolesnike, kao i za struku. Svakako su potrebna daljnja klinička ispitivanja koja bi pomogla u definiranju određenih podskupina bolesnica u kojih bi bilo moguće određenim intervencijama poboljšati suradljivost, smanjiti nuspojave liječenja i poboljšati QoL tijekom liječenja, što bi u konačnici dovelo do boljih ukupnih rezultata liječenja.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i uvidom u dobivene rezultate možemo izvesti sljedeće zaključke:

- tijekom kratkotrajnog kemoterapijskog liječenja baziranog na antraciklinu doksorubicinu u bolesnica s ranim stadijem raka dojke ne dolazi do znatnih promjena u sastavu tijela mjerenim indirektnom metodom mjerenja bioimpedancije
- s obzirom na to da nije zabilježena značajna promjena sastava tijela tijekom liječenja, nije zapažena korelacija između sastava tijela bolesnica i opsega prijavljenih nuspojava
- postoji značajna razlika u percepciji intenziteta nuspojava koje su prijavile bolesnice od onih koje su prijavili liječnici, odnosno liječnici podcjenjuju intenzitet simptoma koje bolesnice proživljavaju
- ukupna kvaliteta života bolesnica i njezine pojedine poddomene značajno su narušeni dok traje kemoterapijsko liječenje, što može biti uzrokovano i drugim čimbenicima osim same primjene citotoksičnih lijekova
- sastav tijela može utjecati na pojedine poddomene kvalitete života tijekom kemoterapijskog liječenja

8. SAŽETAK

Cilj: Ispitati utjecaj sastava tijela na kvalitetu života (QoL) i nuspojave u bolesnica s ranim stadijem raka dojke tijekom kemoterapijskog liječenja baziranog na antraciklinu.

Nacrt studije: Prospektivno istraživanje i praćenje bolesnica na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore KBC Sestre milosrdnice Sveučilišta u Zagrebu od prosinca 2018. do travnja 2020. godine.

Ispitanici i metode: Ispitivanu populaciju činile su premenopauzalne bolesnice liječene zbog ranog stadija raka dojke primjenom neoadjuvantne/adjuvantne kemoterapije bazirane na antraciklinu doksorubicinu (AC protokol). Ispitanice su prilikom svakog od četiri planirana dolaska na aplikaciju kemoterapije ispunjavale standardizirane upitnike QLQ-C30 i QLQ-B23 te od 2. do 4. ciklusa upitnik o nuspojavama u periodu od prethodno apliciranog ciklusa kemoterapije do dolaska na sljedeći ciklus. Nakon toga liječnik je ispunjavao upitnik o nuspojavama ocjenjujući težinu nuspojava. Potom je provedeno antropometrijsko mjerenje i vaganje na uređaju za mjerenje bioimpedancije.

Rezultati: U istraživanje je uključeno ukupno 68 bolesnica prosječne dobi 52,6 godina. Analiza sastava tijela ukazala je na blago smanjenje mase tijela uz izostanak statistički značajnih promjena. Analiza kvalitete života ukazala je na izražen pad nekih poddomena tijekom terapije, najsnažnije izražen za mučninu i povraćanje te zaduhu i umor: ove promjene bile su najizraženije u usporedbi između prvog i četvrtog ciklusa liječenja. Analiza upitnika BR23 ukazala je na nešto izraženije smanjenje poddomena tijekom ciklusa liječenja s najvećom promjenom zabilježenom za gubitak kose i sustavnu terapiju. Sastav tijela bio je povezan s tjelesnim i seksualnim funkcioniranjem te u kasnijim ciklusima liječenja s pojačanim umorom.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da ne dolazi do značajnih promjena u tjelesnoj masi i sastavu tijela bolesnica s ranim stadijem raka dojke tijekom liječenja kemoterapijom baziranom na antraciklinu, a s obzirom na to da nije zabilježena značajna promjena sastava tijela tijekom liječenja, nije zapažena korelacija između sastava tijela bolesnica i opsega prijavljenih nuspojava. Kvaliteta života narušena je tijekom kemoterapijskog liječenja, a sastav tijela može značajno utjecati na pojedine poddomene QoL.

8. Sažetak

Ključne riječi: električna impedanca, kvaliteta života, nuspojave, rak dojke, sastav tijela

9. SUMMARY

Influence of body composition on the incidence of adverse effects of antineoplastic drugs in patients treated for early breast cancer

Objective: To investigate the impact of body composition on quality of life (QoL) and side effects in patients with early-stage breast cancer during anthracycline-based chemotherapy.

Setting: Prospective research and follow-up of patients at the Department of Medical Oncology, University Hospital for Tumors, UHC Sestre milosrdnice, University of Zagreb from December 2018 to April 2020.

Subjects and methods: The study population consisted of premenopausal patients treated for early-stage breast cancer using anthracycline doxorubicin-based neoadjuvant / adjuvant chemotherapy (AC protocol). During each of the four planned visits to the chemotherapy application, the patients completed the standardized questionnaires QLQ-C30 and QLQ-B23 and from the 2nd to the 4th cycle a questionnaire on side effects experienced in the period from the previously applied chemotherapy cycle to the next cycle. The physician then completed side effect questionnaire by assessing the severity of the side effects. Anthropometric measurement and weighing were then performed on a bioimpedance measuring device.

Results: The study included a total of 68 patients, mean age 52.6 years. Analysis of body composition indicated a slight decrease in body weight, with no statistically significant changes. Quality of life analysis indicated a marked decline in some sub-domains during therapy, most pronounced for nausea and vomiting, shortness of breath and fatigue; these changes were most pronounced between the first and fourth cycle of treatment. Analysis of the BR23 questionnaire indicated a slightly more pronounced reduction in sub-domains during the treatment cycle, with the largest change observed for hair loss and systemic therapy. Body composition was associated with physical and sexual functioning and in subsequent treatment cycles to increased fatigue.

9. Summary

Conclusion: The study showed that there were no significant changes in body weight and body composition of patients with early-stage breast cancer during treatment with anthracycline-based chemotherapy, and since no significant change in body composition was observed during treatment, no correlation was observed between patients' body composition and the extent of reported adverse reactions. Quality of life is impaired during chemotherapy treatment, and body composition can significantly affect individual QoL sub-domains.

Key words: electric impedance, quality of life, adverse effects, premenopause, breast neoplasms, body composition

10. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel LR, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
3. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000 – 2002. *Int J Cancer.* 2013;132:2404–12.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1;28(16):2784–95.
5. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311–22.
6. Hon JD, Singh B, Sahin A, Du G, Wang J, Wang VY, et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res.* 2016;6(9):1864–72.
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8): 1194-220.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206–23.
9. Martei YM, Matro JM. Identifying patients at high risk of breast cancer recurrence: strategies to improve patient outcomes. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015;7:337–43.

10. Literatura

10. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658–67.

11. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014;19(8):805–13.

12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart–Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1533–46.

13. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clinical Oncology*. 2017;29:642–52.

14. Rubovszky G, Horvath Z. Recent Advances in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2017 Jun;20(2):119–31.

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan; 19(1):27–39.

16. Derks MGM, Van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):2–3.

17. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Oct;77(10):1079–87.

18. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol*. 2007;25:3699–704.

10. Literatura

19. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2010–7.

20. Agrawal S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 2014 Apr–Jun;3(2):112–115.

21. Valentini CG, Fianchi L, Voso MT, Caira M, Leone G, Pagano L. Incidence of Acute Myeloid Leukemia after Breast Cancer. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3(1):e2011069.

22. Hortobagyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs*. 1997;54:1–7.

23. Tan C, Etcubanas E, Wollner N, Rosen G, Gilladoga A, Showel J, et al. Adriamycin – an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. *Cancer*. 1973;32:9–17.

24. Brambilla C, Valagussa P, Bonadonna G. Sequential combination chemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1978;1:35–9.

25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14–20;365 (9472):1687–717.

26. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B–18 and B–27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778–85.

27. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19:4224–37.

28. Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:1997–2008.

10. Literatura

29. Denmark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:1418–29.
30. Bryce CJ, Shenkier T, Gelmon K, Trevisan C, Olivotto I. Menstrual disruption in premenopausal breast cancer patients receiving CMF (IV) vs AC adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;50:284.
31. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*. 2009;115(2):155–62.
32. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566–72.
33. Mazzocchi, G. Body composition: Where and when. *European Journal of Radiology*. 2016;85(8): 1456–60.
34. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):612–7.
35. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(12):1596–1609.
36. Siri W. Body composition from fluid spaces and density analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A, editors. *Techniques for measuring body composition*. Washington, DC: National Academy Press; 1961. pp. 223–44.
37. Ellis K. Whole-body counting and neutron activation analysis. In: Roche A, Heymsfield S, Lohman T, editors. *Human body composition*. Champaign, IL: Human Kinetics Press; 1996. pp. 45–61.
38. Knight GS, Beddoe AH, Streat SJ, Hill GL. Body composition of two human cadavers by neutron activation and chemical analysis. *Am J Physiol*. 1986;250(2 Pt 1):E179–E185.
39. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;110:113–40.

10. Literatura

40. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(12):1692–7.
41. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield S. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a “gold standard” *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5):589–91.
42. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:18–24.
43. Roche A. Anthropometry and ultrasound. In: Roche A, Heymsfield S, Lohman T, editors. *Human body composition.* Champaign, IL: Human Kinetics Press; 1996. pp. 167–89.
44. Chumlea WM, Guo SS. Assessment and prevalence of obesity: application of new methods to a major problem. *Endocrine.* 2000;13(2):135–42.
45. Frisard MI, Greenway FL, Delany JP. Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss. *Obes Res.* 2005;13(5):845–54.
46. Coppini LZ, Waitzberg DL, Campos AC. Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:329–32.
47. Scharfetter H, Schlager T, Stollberger R, Felsberger R, Hutten H, Hinghofer-Szalkay H. Assessing abdominal fatness with local bioimpedance analysis: basics and experimental findings. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:502–11.
48. Pietrobelli A, Heymsfield SB. Establishing body composition in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:884–92.
49. Chumlea WC, Guo S. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future direction—reply. *Nutr Rev.* 1994;52:323–5.
50. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(4):810–817.

10. Literatura

51. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014 Jun 19;14(6):10895–928.

52. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel GJ, et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430–53.

53. Abdel-Mageed SM, Mohamed EI. Total Body Capacitance for Estimating Human Basal Metabolic Rate in an Egyptian Population. *Int J Biomed Sci*. 2016 Mar;12(1):42–7.

54. Sun SS, Chumlea WC. Statistical methods for the development and testing of body composition prediction equations. In: Heymsfield SB, Lohman TG, editors. *Human body composition*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 2005.

55. Rush EC, Chandu V, Plank LD. Prediction of fat-free mass by bioimpedance analysis in migrant Asian Indian men and women: a cross validation study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1125–31.

56. Wells JCK, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr*. 1999 May;69(5):904–12.

57. Heyward VH, Wagner DR. Body composition and ethnicity. *Applied body composition assessment*. Human Kinetics. 2004. pp. 135–72.

58. Malina RM, Huang YC, Brown KH. Subcutaneous adipose tissue distribution in adolescent girls of four ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:793–797.

59. Jakicic JM, Wing RR, Lang W. Bioelectrical impedance analysis to assess body composition in obese adult women: the effect of ethnicity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:243–9.

60. Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1392–402.

61. Evans WD, McClagish H, Trudgett C. Factors affecting the in vivo precision of bioelectrical impedance analysis. *Appl Radiat Isot*. 1998;49:485–7.

10. Literatura

62. Slinde F, Rossander-Hulthen L. Bioelectrical impedance: effect of 3 identical meals on diurnal impedance variation and calculation of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:474–8.

63. Chumlea WC, Roche AF, Guo SM, Woynarowska B. The influence of physiologic variables and oral contraceptives on bioelectric impedance. *Hum Biol.* 1987;59:257–69.

64. Fogelholm M, Sievanen H, Kukkonen-Harjula K, Oja P, Vuori I. Effects of meal and its electrolytes on bioelectrical impedance. *Basic Life Sci.* 1993;60:331–2.

65. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:423S–427S.

66. Caton JR, Mole PA, Adams WC, Heustis DS. Body composition analysis by bioelectrical impedance: effect of skin temperature. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20:489–91.

67. Abu KM, McCutcheon MJ, Reddy S, Pearman PL, Hunter GR, Weinsier RL. Electrical impedance in assessing human body composition: the BIA method. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:789–92.

68. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1996;22:76–8.

69. Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Pietrini L, Panarese A, Panella C, Francavilla A. The RXc graph in evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;873:105–11.

70. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226–43.

71. Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multifrequency bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 1996;81:838–845.

72. Gleichauf CN, Roe DA. The menstrual cycle's effect on the reliability of bioimpedance measurements for assessing body composition. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:903–7.

10. Literatura

73. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, Reid DM. Longitudinal changes in weight in perimenopausal and early postmenopausal women: effects of dietary energy intake, energy expenditure, dietary calcium intake and hormone replacement therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:669–76.

74. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition Journal.* 2008;7:26.

75. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9:629–35.

76. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31:74–7.

77. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3264–8.

78. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1478–86.

79. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur j cancer.* 2016; 57:58–67.

80. Reilly JJ, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;32(6):411–8.

81. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol.* 1996;14(9):2590–611.

82. Grochow LB, Baraldi C, Noe D. Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults? *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(4):323–5.

10. Literatura

83. Ratain MJ. Body–surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2297–8.

84. Gurney HP, Ackland S, GebSKI V, Farell G. Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2299–304.

85. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O'Connell MJ, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(22):1647–54.

86. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, McCollum AD, Brady D, et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):648–57.

87. Fredrix EW, Saris WH, Soeters PB, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44(10): 749–52.

88. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr.* 2004;92(6):957–62.

89. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2009;28:9–37.

90. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assuncao MC, Barros AJ, Gonzales MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2010;19(2):187–92.

91. Santarpia L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition.* 2009;25(9):930–1.

10. Literatura

92. Davis MP, Yavuzsen T, Khoshknabi D, Kirkova J, Walsh D, Lasheen W, et al. Bioelectrical impedance phase angle changes during hydration and prognosis in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;26(3):180–7.

93. Tan BH, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:333–8.

94. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3164.

95. Hayashi N, Ando Y, Gyawali B, Shimokata T, Maeda O, Fukaya M, et al. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncol Rep*. 2016;35:1727–31.

96. Huang DD, Chen XX, Chen XY, Wang SL, Shen X, Chen XL, et al. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2347–56.

97. Li XT, Tang L, Chen Y, Li YL, Zhang XP, Sun YS. Visceral and subcutaneous fat as new independent predictive factors of survival in locally advanced gastric carcinoma patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:1237–47.

98. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103:572–80.

99. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008;12(7): 452–6.

100. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2920–6.

10. Literatura

101. Wong AL, Seng KY, Ong EM, Wang LZ, Oscar H, Cordero MT, et al. Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:143–52.
102. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol*. 1988;6:1321–27.
103. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, et al. Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 15;23(14):3537–43.
104. World Health Organisation. Health statistics and information systems. WHOQOL: Measuring quality of life. WHOQOL instruments. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.
105. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622–9.
106. Meyerowitz BE, Watkins IK, Sparks FC. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs*. 1983; 83:232–5.
107. Moore MJ, Osoba D, Murphy K, Tannock IF, Armitage A, Findlay B, et al. Use of palliative end points to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:689–94.
108. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
109. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care*. 1981;19:787–805.
110. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47:76–83.

10. Literatura

111. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1987;42:773–8.

112. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96:804–10.

113. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995;12:199–220.

114. Cella D, Chang CH, Lai JS, Webster K. Advances in quality of life measurements in oncology patients. *Semin Oncol*. 2002 Jun;29(3 Suppl 8):60–8.

115. Cella D: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997;34(suppl 2):13–9.

116. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2756–68.

117. Osoba D, Aaronson NK, Muller M: The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancerspecific questionnaires. *Qual Life Res*. 1996;5:139–50.

118. Borghede G, Sullivan M: Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ–C30. *Qual Life Res*. 1996;5:212–22.

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

10. Literatura

120. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomiet A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11:570–9.

121. Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dunser M, Margreiter R, Greil R, et al. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients: the Functional Assessment of Cancer Therapy-General and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *J Clin Oncol* 1999;17:2932–40.

122. EORTC Quality of life. List of questionnaires. Dostupno na: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.

123. Hwang SY, Chang SJ, Park BW. Does chemotherapy really affect the quality of life of women with breast cancer?. *J Breast Cancer.* 2013;16(2):229–35.

124. Casso D, Buist DS, Taplin S. Quality of life of 5–10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health Qual Life Outcomes.* May 2004;2:25.

125. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J, Masse B. Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. *J Clin Oncol.* Feb 1998;16(2):487–94.

126. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* Jan 2002;94(1):39–49.

127. Lobo SA, Fernandes AFC, Almeida PCC, de Lima CM, Okino SN. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2014;27(6):554–9.

128. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:376–87.

129. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006;106:751–8.

10. Literatura

130. Joly F, Espie M, Marty M, Heron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2000;83:577–82.

131. Kutynec CL, McCargar L, Barr SI, Hislop TG. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc*. 1999 Oct;99(10):1222–7.

132. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr*. 1997 May; 65(5): 1495–501.

133. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA. Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Oct;57(3):285–90.

134. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L, Menozzi R, Bondi M, Bertolini M et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jun;73(3):267–73.

135. Lankester KJ, Phillips JE, Lawton PA. Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CMF chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002 Feb;14(1):64–7.

136. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer—a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat*. 1988 Apr;11(1):59–66.

137. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1985;5(2):195–200.

138. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17:120–9.

139. Knobf MT. Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986 May;4(5):678–84.

10. Literatura

140. Mas S, Le Bonniec A, Cousson-Gelie F. Why do women fast during breast cancer chemotherapy? A qualitative study of the patient experience. *Br J Health Psychol.* 2019 May;24(2):381–95.

141. Levine EG, Raczynski JM, Carpenter JT. Weight gain with breast cancer adjuvant treatment. *Cancer.* 1991;67:1954–9.

142. Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 1989;63: 604–12.

143. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1991 Feb;6(2):53–7.

144. Vogelzang NJ¹, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol.* 1997 Jul;34(3 Suppl 2):4–12.

145. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh YC, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3485–90.

146. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 May;13(5):319–25.

147. Maguire GP, Tait A, Brooke M, Thomas C, Howat JM, Sellwood RA, et al. Psychiatric morbidity and physical toxicity associated with adjuvant chemotherapy after mastectomy. *Br Med J.* 1980;281:1179–80.

148. Browall M, Ahlberg K, Karlsson P, Danielson E, Persson LO, Gaston-Johansson F. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *Eur Jour Oncol Nurs.* 2008;12(3):180–9.

149. Lobo SA, Carvalho Fernandes AF, de Almeida PC, de Lima Carvalho CM, Sawada NO. Quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2014;27(6): 554–9.

10. Literatura

150. Nerenz DR, Leventhal H, Love RR: Factors contributing to emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*. 1982;50:1020–7.

151. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A: Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, tamoxifen alone or in combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4261–71.

152. Spiegel D. Mind matters. Coping and cancer progression. *J Psychosom Res*. 2001;50:287–90.

153. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2008;17:317–28.

154. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, Ruddy KJ, Bober SL, Kereakoglow S et al. Treatment-related amenorrhea and sexual functioning in young breast cancer survivors. *Cancer*. 2014 Aug 1;120(15):2264–71.

155. Ochsenkuhn R, Hermelink K, Clayton AH, von Schönfeldt S, Gallwas J, Ditsch N, et al. Menopausal status in breast cancer patients with past chemotherapy determines long-term hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*. 2011;8(5):1486–94.

156. Badger TA, Braden CJ, Mishel MH, Longman A. Depression burden, psychological adjustment, and quality of life in women with breast cancer: patterns over time. *Res Nurs Health*. 2004 Feb;27(1):19–28.

157. Moreira H, Crespo C, Paredes T, Silva S, Canavarro MC, Dattilio FM. Marital relationship, body image and psychological quality of life among breast cancer patients: the moderating role of the disease's phases. *Contemp Fam Ther*. 2011;33:161–78.

158. Longman AJ, Braden CJ, Mishel MH. Side-effects burden, psychological adjustment, and life quality in women with breast cancer: pattern of association over time. *Oncol Nurs Forum*. 1999 Jun;26(5):909–15.

159. Andrykowski MA, Curran SL, Studts JL, Cunningham L, Carpenter JS, McGrath PC, et al. Psychosocial adjustment and quality of life in women with breast

10. Literatura

cancer and benign breast problems: a controlled comparison. *J Clin Epidemiol.* 1996 Aug;49(8):827–34.

160. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-related quality of life in relation to obesity grade, type 2 diabetes, metabolic syndrome and inflammation. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140599.

161. Hojan K, Molińska-Glura M, Milecki P. Physical activity and body composition, body physique, and quality of life in premenopausal breast cancer patients during endocrine therapy – a feasibility study. *Acta Oncol.* 2013;52:2:319–26.

162. Coakley EH, Kawachi I, Manson JE, Speizer FE, Willet WC, Colditz GA. Lower levels of physical functioning are associated with higher body weight among middle-aged and older women. *Int J Obes.* 1998;22:958–65.

163. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology.* 2006 Jul;15(7):579–94.

164. Biglia N, Moggio G, Peano E, Sgandurra P, Ponzzone R, Nappi RE, Sismondi P. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med.* 2010 May;7(5):1891–900.

165. Milhausen RR, Buchholz AC, Opperman EA, Benson LE. Relationships between body image, body composition, sexual functioning, and sexual satisfaction among heterosexual young adults. *Arch Sex Behav.* 2015 Aug;44(6):1621–33.

166. Quinn-Nilas C, Benson L, Milhausen RR, Buchholz AC, Goncalves M. The relationship between body image and domains of sexual functioning among heterosexual, emerging adult women. *Sex Med.* 2016 Sep;4(3):182–9.

167. Glaus A, Boehme C, Thurlimann B, Ruhstaller T, Hsu Schmitz SF, Morant R, et al. Fatigue and menopausal symptoms in women with breast cancer undergoing hormonal cancer treatment. *Ann of Oncol.* 2006;17(5):801–6.

168. Servaes P, Verhagen CA, Bleijenberg G. Relations between fatigue, neuropsychological functioning, and physical activity after treatment for breast carcinoma: Daily self-report and objective behavior. *Cancer.* 2002;95(9):2017–26.

10. Literatura

169. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann of Oncol.* 2000;11(5):561–7.

170. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: A cross-sectional study. *Ann of Oncol.* 2002;13(4):589–98.

171. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: A pilot study. *Oncol Nurs Forum.* 2000;27(9):1443–8.

172. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;4(7):1588–95.

173. Gebruers N, Camberlin M, Theunissen F, Tjalma W, Verbelen H, Van Soomet T, et al. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019;27(1):109–122.

11. ŽIVOTOPIS

Datum i mjesto rođenja: 27. 4. 1983., Vinkovci, Hrvatska

Adresa: Odjel za internističku onkologiju, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice – Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb

Akademski stupanj: 2007. doktor medicine

Zaposlenje i stručno usavršavanje:

od 2008. zaposlena u Klinici za tumore

2013. položila specijalistički ispit iz interne medicine

2018. položila subspecijalistički ispit iz internističke onkologije

2009. upisala Poslijediplomski doktorski studij biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku

Članstvo: Hrvatsko društvo za internističku onkologiju, Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za liječenje boli, Europsko društvo za medicinsku onkologiju (*European Society for Medical Oncology – ESMO*)

Publikacije:

1. GISTs' classifications in predicting aggressive behavior: a single institution experience. Šeparović, Robert; Silovski Tajana; Pavlović Mirjana; Silovski Hrvoje; Dmitrović Branko; Kurbel Sven. COLLEGIUM ANTROPOLOGICUM. 37(2013),3;977–984

2. Isolated Splenic Metastasis from Colorectal Carcinoma in a High Risk Patient: A Case Report. Pavlovic Mirjana; Separovic Robert; Vukelic-Markovic Mirjana; et al. Source: COLLEGIUM ANTROPOLOGICUM Volume: 35 Issue: 4 Pages: 1307–1310 Published: DEC 2011

3. Endoscopic radial artery harvesting reduces postoperative pain and neurologic complications. Rudez I, Unic D, Sutlic Z, Biocina B, Baric D, Ivkovic M, Pavlovic M. Heart Surg Forum. 2007;10(5):363–5.

11. Životopis

4. Ovarian cancer – systemic therapy and the role of biomarkers. Silovski T, Šeparović R, Tečić Vuger A, Pavlović M. *Libri oncologici*, Vol. 43 (2015), No 1–3, 67–74). Scopus (Excerpta Medica)

5. Systemic therapy of head and neck carcinoma. Šeparović R, Pavlović M, Silovski T, Tečić Vuger A, Jurić A. *Libri oncologici*, Vol. 44 (2016), No 2–3, 45–49. Scopus (Excerpta Medica)

6. Cannabis in oncology. Tečić Vuger A, Šeparović R, Silovski T, Pavlović M, Pavlica V, Vladimir Knežević S. *Libri oncologici*, Vol 44. (2016), No 2–3, 51–57. Scopus (Excerpta Medica)

7. Diagnostic minimum: Croatian Society for Medical Oncology Clinical Recommendations for conducting diagnostic procedure prior to start of oncological treatment, I. part: urogenital tumors (kidney cancer, urine bladder cancer, prostate cancer, testicular cancer), gastrointestinal tumors (oesophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, billiary duct cancer, hepatocellular cancer, neuroendocrine neoplasms). Robert Šeparović, Ljubica Vazdar, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Milena Gnjidić, Juraj Prejac, Irma Goršić, Dragan Trivanović, Mislav Čonkaš, Željko Vojnović, Gordana Horvatić Herceg, Ana Marija Alduk, Natalija Dedić Plavetić, Damir Vrbanec. *Liječnički vjesnik*, 140: 77– 142, Zagreb, March – April 2018. Scopus (Excerpta Medica)

8. Diagnostic minimum: Croatian Society for Medical Oncology Clinical Recommendations for conducting diagnostic procedure prior to start of oncological treatment, II. part: breast cancer, gynecological tumors (uterine cancer, cervical cancer, ovarian cancer), lung cancer, malignant melanoma, sarcomas, central nervous system tumors, head and neck cancers. Natalija Dedić Plavetić, Tajana Silovski, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Ljubica Vazdar, Davorin Herceg, Luka Simetić, Filip Grubišić Čabo, Marko Jakopović, Gordana Hovatić-Herceg, Ivo Pedišić, Tonko Herceg, Robert Šeparović, Damir Vrbanec. *Liječnički vjesnik*, 140: 77–142, Zagreb, March – April 2018. Scopus (Excerpta Medica)

9. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a 3. dio: neuroendocrine neoplazme, hepatocelularni karcinom, rak gušterače, rak žučnih vodova. Dedić Plavetić N, Kelemenić Dražin R,

11. Životopis

Dobrića Dintinjana R, Radić M, Prejac J, Mišetić Dolić Z, Pavlović M, Škegro M, Šeparović R, Vrbanec D. *Lijec Vjesn* 2016;138:173–178.

10. Rapid hair depigmentation in patient treated with pazopanib. Robert Šeparović, Mirjana Pavlović, Tajana Silovski, Ana Tečić Vuger. *BMJ Case Report* 2018. doi: 10.1136/bcr–2018–224209. PubMed (Index Medicus)

10. Taxanes in treatment of the early breast cancer. Tečić Vuger A, Pavlović M, Lonjak N, Pavlica V, Šeparović R. *Libri oncologici*, 2018, Vol XLVI Nol. Scopus (Excerpta Medica)

11. Uncommon side – effects of sunitinib therapy in a patient with metastatic renal cell cancer: a case report. Šeparović R, Pavlović M, Silovski T, Silovski H, Tečić Vuger A. *Acta Clinica Croatica*, Vol. 57 No. 3., 2018. Web of Science Core Collection (SCI-EXP/SSCI)

12. Nutritional status and nutritional risk among cancer patients in Croatia – the Project of Young oncologists' section of Croatian Society for Medical Oncology of Croatian Medical Association. Tečić Vuger A, Nikles I, Lonjak N, Miletić M, Kuharić J, Rakuljić Z, Koši Kunac A, Tomljanović I, Šošić Horvat S, Muratović D, Marčić A, Radmilović Varga Lj, Maloševac S, Ivezić J, Pavlović M, Bajić Ž, Šeparović R, Vrbanec D. *Liječnički vjesnik*, 9–10, 2019. Scopus (Excerpta Medica)

13. Oxaliplatin induced pulmonary fibrosis: a case report. Robert Šeparović, Mirjana Pavlović, Tajana Silovski, Ana Tečić Vuger. *Acta Clinica Croatica*, vol. 57./2018. Web of Science Core Collection (SCI-EXP/SSCI)

14. Timing of trastuzumab and risk of cardiac dysfunction in HER2 positive early breast cancer patients. Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Robert Šeparović, Tajana Silovski, Ivo Darko Gabrić. *Libri Oncol* 2014;42(1–3):93–7.

15. Systemic therapy of metastatic breast cancer. Šeparović R., Zorica R., Silovski T., Pavlović M., Vazdar Lj., Pavlica V. *Libri Oncol* 2014;42(1–3):51–60.

16. Systemic therapy of early breast cancer. Šeparović R., Silovski T., Zorica R., Pavlović M., Vazdar Lj., Pavlica V. *Libri Oncol* 2014;42(1–3):41–50.

17. Association of tumor cell's chemoresistance mechanisms and suboptimal systemic cytotoxic treatment results. Ljubica Vazdar, Robert Šeparović, Ana Tečić Vuger,

11. Životopis

Mirjana Pavlović, Nikolina Lonjak, Chiara Krstić. *Libri Oncologici*, Vol. 46 (2018), No 2–3, 65–71. Scopus (Excerpta Medica)

18. Assessment of nutritional risk in cancer patients treated with systemic antineoplastic treatment. Petra Lepetić, Ana Tečić Vuger, Mirjana Pavlović, Ljubica Vazdar, Martina Šepetavc, Robert Šeparović. *Libri Oncologici*, 47; (2–3): 51–54. Scopus (Excerpta Medica)

19. Characteristics and prognosis of triple–negative breast cancer patients: a Croatian single institution retrospective cohort study. Ana Tečić Vuger, Robert Šeparović, Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Petra Lepetić, Sanda Šitić, Žarko Bajić, Božena Šarčević, Damir Vrbanec. *Acta Clinica Croatica*. 2020; 59:97–108. Web of Science Core Collection (SCI–EXP/SSCI). doi: 10.20471/acc.2020.59.01.12.

20. Androgen receptors: Unclear ubiquitous mechanism or the missing key in the triple–negative breast cancer? Ana Tečić Vuger, Robert Šeparović, Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Petra Lepetić, Sanda Šitić, Božena Šarčević, Damir Vrbanec. *Libri Oncologici*,48;(1):20–26.Scopus (Excerpta Medica). doi: 10.20471/LO.2020.48.01.04

21. Pretjerano liječenje raka dojke. Šeparović Robert; Silovski Tajana; Pavlović Mirjana; Vazdar Ljubica. *Bolesti dojke: zbornik radova XXIII. znanstvenog sastanka*. Prpić Ivan (ur.). Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti, 2013. 153–162

12. PRILOZI

12.1. Informirani pristanak za sudionika u znanstvenom istraživanju

12.2. Upitnik za bolesnice

12.3. Upitnik za liječnika

12.4. QLQ-C30 upitnik, hrvatska verzija

12.5. QLQ-BR23 upitnik, hrvatska verzija

12.1. Informirani pristanak za sudionika u znanstvenom istraživanju

NAZIV ZNANSTVENOG ISTRAŽIVANJA: „*Utjecaj sastava tijela na rizik od nuspojava kemoterapije u bolesnica liječenih zbog ranog raka dojke u Klinici za tumore*“

MJESTO PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA: Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice – Klinika za tumore, Dnevna bolnica Odjela za internističku onkologiju, Ilica 197, Zagreb

GLAVNI ISTRAŽIVAČ/VODITELJ ISTRAŽIVANJA: Mirjana Pavlović, dr. med.

Poštovana,

pozvani ste da kao ispitanica sudjelujete u znanstvenom istraživanju koje će se provoditi u Klinici za tumore, a pod nazivom „***Utjecaj sastava tijela na rizik od nuspojava kemoterapije u bolesnica liječenih zbog ranog raka dojke u Klinici za tumore***“.

Vaše sudjelovanje u ovom istraživanju moguće je samo temeljem Vašeg dobrovoljnog pristanka, a po razumijevanju cilja, načina provođenja istraživanja i Vaše uloge u njemu, stoga Vas molimo da pažljivo pročitate ovaj Informirani pristanak i donesete svoju odluku, a u slučaju bilo kakvog pitanja da nam se slobodno obratite.

Navedeno istraživanje provodilo bi se među bolesnicama koje primaju neoadjuvantnu ili adjuvantnu kemoterapiju baziranu na antraciklinu za rani rak dojke. Navedena kemoterapija prima se putem Dnevne bolnice u dvotjednim ili trotjednim razmacima kroz ukupno 4 ciklusa. Prije svakog ciklusa kemoterapije provode se rutinska antropometrijska mjerenja potrebna za izračun doze kemoterapije. Za potrebe istraživanja Vi kao ispitanica bi, uz rutinska mjerenja, bili mjereni i na vagi za mjerenje bioimpedance koja procjenjuje sastav tijela. Tijekom ispitivanja dodatno bi se prikupljali podaci dobiveni iz Vaše anamneze i rutinske laboratorijske obrade, podaci dobiveni ispunjavanjem upitnika o nuspojavama od strane Vas i ordinirajućeg liječnika te ispunjavanjem upitnika o Vašoj kvaliteti života, što bi se sve ponavljalo prilikom svakog dolaska na aplikaciju kemoterapije u Dnevnu bolnicu, ukupno 4 puta.

Cilj našeg ispitivanja je prikupljanje informacija o utjecaju sastava tijela na podnošenje kemoterapije u svrhu sticanja vlastitih iskustava i formiranja preporuka vezanih uz nuspojave neoadjuvantnog/adjuvantnog kemoterapijskog liječenja baziranog na antraciklinima na razini naše ustanove.

Našom analizom dobivenih antropometrijskih parametara te odgovora iz upitnika ispunjenih od strane Vas i liječnika bi željeli prvenstveno prepoznati skupinu bolesnica pod povećanim rizikom težeg podnošenja kemoterapijskog liječenja, a u konačnici poboljšati sveobuhvatnu onkološku skrb koju pružamo našim bolesnicama tijekom liječenja zbog ranog raka dojke.

Ovo istraživanje provoditi će se u Internističko-onkološkoj Dnevnoj bolnici prilikom dolaska na predviđene cikluse kemoterapije i ono neće zahtijevati izvanredne dolaske u bolnicu.

Sudjelovanje u ovom istraživanju je strogo dobrovoljno te ni na koji način na isto niste prisiljeni niti morate sudjelovati.

Ukoliko pristanete na istraživanje, svi Vaši osobni podaci bit će u svakom trenutku strogo zaštićeni i nedostupni bilo kome van sudionika ovog istraživanja, odnosno Vas, voditelja istraživanja i suradnih istraživača te drugih osoba za koje sami zatražite da o tome budu informirane.

Ukoliko pristanete sudjelovati u istraživanju, iz njega se možete u bilo kojem trenutku posve slobodno i bez objašnjenja povući, bez utjecaja na Vaše dalje liječenje i pravni status.

Rizika za Vas u ovom istraživanju nema, obzirom da se ono temelji na analiziranju već postojećih podataka i podataka koje ćemo prikupiti od Vas liječenja.

Spoznaje dobivene u ovom ispitivanju mogu biti znanstveno vrijedne i kao takve korištene na znanstvenim skupovima i u znanstvenim publikacijama, pri čemu su podaci o identitetu sudionica u potpunosti zaštićeni i Vaš identitet ostaje anonimn.

Ovo istraživanje nema dodatnog izvora financiranja, odnosno sve moguće nastale troškove snose istraživači.

Ovo istraživanje odobreno je od Etičkog povjerenstva KBC Sestre milosrdnice.

U slučaju potrebe za bilo kakvim daljim informacijama budite slobodni kontaktirati voditelja istraživanja ili suradne istraživače, kako je navedeno:

Mirjana Pavlović, dr.med., Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, Ilica 197.

prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr.med., Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, Ilica 197.

Suglasnost sa sudjelovanjem u ovom istraživanju potpisujete u dva originalna primjerka od kojih jedan zadržava voditelj istraživanja, a jedan zadržavate Vi, zajedno s ovim tekstom Informiranog pristanka za sudionika u istraživanju.

Zahvaljujemo na Vašem vremenu i odluci da sudjelujete u ovom istraživanju.

1. Potvrđujem da sam dana _____ u Zagrebu pročitala Informirani pristanak za navedeno znanstveno istraživanje te sam imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dragovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje ili pravni status.
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.
4. Želim i pristajem sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika: _____

Vlastoručni potpis: _____

Mjesto i datum: Zagreb, _____

Ime i prezime osobe koja je vodila postupak Informiranog pristanka za sudionika u znanstvenom ispitivanju: _____

Ime i prezime voditelja istraživanja: _____

Vlastoručni potpis: _____

Mjesto i datum: Zagreb, _____

12.2. Upitnik za bolesnice

ZA BOLESNICE

Upitnik o nuspojavama ispunite u bolnici neposredno prije nove doze Vašeg lijeka.

Vaši odgovori trebaju se odnositi na vrijeme od posljednjeg uzimanja lijeka.

Šifra ispitanice: _____

Današnji datum: _____

Označite težinu svega što ste doživjeli barem jednom u vremenu od kada ste posljednji put dobili lijek do ovog trenutka.

	Blago	Umjereno	Teško
1. Umor, osjećaj slabosti	1	2	3
2. Nervoza, živčanost	1	2	3
3. Poteškoće sa spavanjem	1	2	3
4. Povišena temperatura	1	2	3
5. Alergijske reakcije	1	2	3
6. Zimica	1	2	3
7. Kožni osip ili svrbež	1	2	3
8. Otekline u rukama ili nogama	1	2	3
9. Modrice po koži koji ne prolaze	1	2	3
10. Bljedilo kože	1	2	3
11. Ispadanje kose	1	2	3
12. Bolne ili osjetljive usnice	1	2	3
13. Suha usta	1	2	3
14. Bol pri gutanju, grlobolja	1	2	3
15. Gubitak apetita	1	2	3

16. Gađenje prema hrani	1	2	3
17. Mučnina	1	2	3
18. Povraćanje	1	2	3
19. Proljev	1	2	3
20. Zatvor/konstipacija	1	2	3
21. Bolno ili otežano mokrenje	1	2	3
22. Šumno, piskutavo disanje	1	2	3
23. Kašalj	1	2	3
24. Otežano ili bolno disanje	1	2	3
25. Glavobolja	1	2	3
26. Nedostatak zraka	1	2	3
27. Promjene u radu srca	1	2	3
28. Promjene u boji mokraće	1	2	3
29. Suzenje i pečenje očiju	1	2	3
30. Promjene na noktima	1	2	3

12.3. Upitnik za liječnika

ZA LIJEČNIKA

Šifra ispitanice: _____

Današnji datum: _____

Označite težinu svega što je bolesnica doživjela od posljednje aplikacije lijeka

	Blago	Značajno	Teško
1. Pad krvnog tlaka	1	2	3
2. Alergijske reakcije	1	2	3
3. Anafilaksija	1	2	3
4. Infekcija	1	2	3
5. Anemija	1	2	3
6. Leukopenija	1	2	3
7. Neutropenija	1	2	3
8. Trombocitopenija	1	2	3
9. Febrilna neutropenija	1	2	3
10. Porast vrijednosti bilirubina	1	2	3
11. Porast alkalne fosfataze	1	2	3
12. Porast LDH	1	2	3
13. Porast jetrenih enzima	1	2	3
14. Porast drugih krvnih enzima	1	2	3
15. Porast razine mokraćne kiseline	1	2	3
16. Porast CRP	1	2	3
17. Poremećaj krvnih žila	1	2	3
18. Upala krvnih žila	1	2	3

19. Tromboembolija	1	2	3
20. Mučnina	1	2	3
21. Povraćanje	1	2	3
22. Proljev	1	2	3
23. Mukozitis/ stomatitis	1	2	3
24. Dehidracija	1	2	3
25. Alopecija	1	2	3
26. Astenija	1	2	3
27. Umor	1	2	3
28. Pireksija	1	2	3
29. Inapetencija	1	2	3
30. Konjuktivitis/ lakrimacija	1	2	3
31. Hiperpigmentacija kože i/ili noktiju	1	2	3
32. Promjene u EKG-u	1	2	3
33. Bronhospazam	1	2	3
34. Dispneja	1	2	3
35. Kašalj	1	2	3
36. Hematurija	1	2	3
37. Cistitis	1	2	3
38. Srčano popuštanje	1	2	3

12.4. QLQ-C30 upitnik, hrvatska verzija

CROATIAN



EORTC QLQ-C30 (version 3)

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):

Današnji datum (dan, mjesec, godina):

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

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

31

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

	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

Molimo nastavite na sljedećoj stranici

Tijekom prošlog tjedna:	Uopće ne	Rijetko	Često	Gotovo uvijek
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 <u>društvene</u> aktivnosti?	1	2	3	4
28. Je li Vam Vaše fizičko stanje ili liječenje prouzročilo novčane poteškoće?	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

12.5. QLQ-BR23 upitnik, hrvatska verzija

CROATIAN



EORTC QLQ - BR23

Pacijenti se ponekad tuže da imaju slijedeće simptome ili probleme. Molimo Vas naznačiti u kojoj mjeri ste osjetili ove simptome ili probleme tijekom prošlog tjedna. Molimo Vas zaokružite broj koji Vas najbolje opisuje.

Tijekom prošlog tjedna:	Uopće ne	Rijetko	Često	Gotovo uvijek
31. Jeste li imali suha usta?	1	2	3	4
32. Je li su hrana ili piće imali drugačiji okus nego inače?	1	2	3	4
33. Je li su Vam oči bile bolne, nadražene ili suzne?	1	2	3	4
34. Jeste li imalo gubili kosu?	1	2	3	4
35. Na ovo pitanje odgovorite samo ako ste gubili kosu: Jeste li bili uznemireni zbog gubitka kose?	1	2	3	4
36. Jeste li se osjećali bolesno ili loše?	1	2	3	4
37. Jeste li imali navalu vrućine?	1	2	3	4
38. Jeste li imali glavobolje?	1	2	3	4
39. Jeste li se osjećali manje tjelesno privlačni zbog Vaše bolesti ili liječenja?	1	2	3	4
40. Jeste li se osjećali manje ženstveni zbog Vaše bolesti ili liječenja?	1	2	3	4
41. Jeste li se osjećali nelagodno dok ste se gledali goli?	1	2	3	4
42. Jeste li bili nezadovoljni svojim tijelom?	1	2	3	4
43. Jeste li bili zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti?	1	2	3	4
Tijekom protekla <u>četiri</u> tjedna:	Uopće ne	Rijetko	Često	Gotovo uvijek
44. U kojoj ste mjeri bili zainteresirani za spolni odnos?	1	2	3	4
45. U kojoj mjeri ste bili spolno aktivni (sa ili bez spolnog odnosa)?	1	2	3	4
46. Odgovorite na ovo pitanje samo ako ste bili spolno aktivni: U kojoj mjeri Vam je spolni odnos predstavljao zadovoljstvo?	1	2	3	4

Molimo nastavite na slijedećoj stranici