

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dražena Srdić

**Tumorska kaheksija kao predskazatelj
kemoterapijske toksičnosti i vremena do
tumorske progresije u bolesnika s
proširenim karcinomom pluća**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dražena Srdić

**Tumorska kaheksija kao predskazatelj
kemoterapijske toksičnosti i vremena do
tumorske progresije u bolesnika s
proširenim karcinomom pluća**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: akademik Miroslav Samaržija

Hvala mentoru, akademiku Miroslavu Samaržiji, na pomoći i vodstvu. Hvala doc. dr. sc. Sanji Pleštini, dr. med na podršci i poticanju u znanstvenom i istraživačkom radu, te kolegicama dr. sc. Ani Šverko – Peternac, dr. med., i dr. sc. Nori Nikolac, spec. analitičke toksikologije na pomoći i suradnji pri izradi ove disertacije.

*Rad posvećujem roditeljima, sestri Mirjani,
te svojoj obitelji Saši, Sari i Miji*

SADRŽAJ

1	UVOD RADA	1
1.1	Uvod	1
1.2	Patogeneza kaheksije i anoreksije.....	2
1.3	Kaheksija - dijagnostički kriteriji.....	3
1.4	Definicija i klasifikacija tumorske kaheksije	5
1.5	Sarkopenija – definicija pojma i dijagnoza.....	6
1.5.1	Metode mjerenja mišićne mase	9
1.5.2	Cut-off vrijednosti.....	9
1.5.3	Mišićna snaga i izdržljivost.....	10
1.6	Sistemska upala i njezin utjecaj na gubitak mišićne mase.....	10
1.7	Terapijske mogućnosti.....	11
2	HIPOTEZA.....	13
3	CILJEVI RADA.....	14
3.1	Opći ciljevi.....	14
3.2	Specifični ciljevi.....	14
4	ISPITANICI I METODE	15
4.1	Mjerenje tjelesnog sastava.....	15
4.2	Biokemijska analiza	17
4.3	Terapijski plan	17
4.4	Kemoterapijska toksičnost.....	17
4.5	Vrijeme do tumorske progresije bolesti.....	17
4.6	Statistička analiza.....	18
5	REZULTATI.....	19
6	RASPRAVA.....	54
7	ZAKLJUČAK.....	58
8	SAŽETAK.....	60
9	SAŽETAK NA ENGLLESKOM JEZIKU	62
10	LITERATURA.....	64
11	PUBLIKACIJE.....	73
12	KRATKA BIOGRAFIJA	74

Popis oznaka i kratica

ACE	enzim angiotenzin konvertaze
ASM	<i>appendicular skeletal muscle</i>
ATP	adenozin-trifosfat
BIA	bioimpedanca
BMI	<i>body mass index</i> – indeks tjelesne mase
BSA	<i>body surface area</i> – tjelesna površina
CD	kompaktni disk
CI	<i>confidence interval</i> – interval pouzdanosti
CT	kompjutorizirana tomografija
DXA	denzitometrija
ECLIA	elektrokemiluminiscentna metoda
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older Patients
FFMI	<i>fat free mass index</i> – indeks mase bez masnog tkiva
HIV	virus humane imunodeficijencije
HR	<i>hazard ratio</i> – omjer rizika
HU	Hounsfieldove jedinice
IFN-γ	interferon- γ
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest

L3	treći lumbalni kralježak
LBM	<i>lean body mass</i> – tjelesna masa bez masnog tkiva
LSMI	<i>lumbar skeletal muscle index</i> – indeks lumbalne skeletne muskulature
mGPS	modificirani Glasgow prognostički bodovnik
MR	magnetna rezonanca
NCI CTC	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>
NF-κB	nuklearni faktor kapa B
NSCLC	ne-mikrocelularni karcinom pluća
OR	<i>odds ratio</i> – omjer izgleda
P	granica značajnosti
PS	<i>performance status</i> – opći funkcionalni status
R	koeficijent korelacije
SCLC	<i>small cell lung cancer</i> – mikrocelularni karcinom pluća
SD	<i>standard error</i> – standardna pogreška
SMI	<i>skeletal muscle index</i> – indeks skeletne mišićne mase
TNF-α	tumor nekrotizirajući faktor alfa
TNM	TNM (tumor, limfni čvor, metastaze) klasifikacija malignih tumora
Ub	ubikvitin
UPS	ubikvitin proteasomski sustav
WHO	<i>World Health Organization</i> – Svjetska zdravstvena organizacija

1 UVOD RADA

1.1 UVOD

U svijetu je karcinom pluća vodeći uzrok smrtnosti od karcinoma u oba spola. Drugi je najučestaliji solidni tumor u oba spola; nakon karcinoma prostate u muškaraca te karcinoma dojke u žena. Karcinom pluća je uzrokom 28 % te 26 % svih smrti od karcinoma u muškaraca odnosno u žena, nadilazeći smrtnost od karcinoma prostate i karcinoma dojke. Postotak smrtnosti prati trend prevalencije pušenja i incidencije karcinoma pluća, demonstrirajući tako snažnu povezanost između pušenja, bolesti i loše prognoze.

U Sjedinjenim Američkim Državama bilježi se blaži pad smrtnosti od karcinoma pluća u oba spola kao rezultat udruženog djelovanja u poboljšanju primarne prevencije, kontrole rizičnih čimbenika i liječenja (1). U Europi su procjene da će smrtnost od karcinoma pluća i nadalje rasti i to većinom zbog porasta pušenja.

Razlike u incidenciji karcinoma pluća među oba spola odraz su povijesnih raznolikosti u navikama pušenja. Prevalencija pušenja je svoj vrhunac dosegla 20-ak godina kasnije u žena u odnosu na muškarce.

Za 2012. godinu incidencija karcinoma pluća za muškarce je bila najviša u Centralnoj i Istočnoj Europi, a najniža u Sjevernoj Europi. Suprotno tome, kod žena je najviša incidencija u Sjevernoj, a najniža u Istočnoj Europi. Za oba spola, najniže stope incidencije opažene su na Cipru, a najviše u Mađarskoj, u rasponu od 49 do 156 oboljelih / 100 000 stanovnika (1).

Karcinom ne-malih stanica (NSCLC) je najčešći tip karcinoma pluća. Usprkos najnovijim terapijskim postignućima liječenja karcinoma pluća ne-malih stanica, 5-godišnje preživljenje bolesnika s metastatskom bolesti iznosi manje od 20 % (2,3).

U novije vrijeme, razumijevanje biologije tumorskog rasta i genetike otvorilo je mogućnosti liječenja tumora nizom novih antineoplastičnih lijekova, prvenstveno molekularnom ciljanom terapijom. Uz aktivan onkološki pristup liječenju bolesnika s karcinomom i suportivna skrb je važan čimbenik liječenja.

Supportivna skrb predstavlja poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji boluju od ozbiljnih ili smrtonosnih bolesti. Cilj suportivnog liječenja je prevencija ili rano liječenje simptoma bolesti,

nuspojava koje su posljedica liječenja bolesti, te fizioloških, socioloških i psiholoških problema povezanih s bolešću ili liječenjem (4).

Na prisutnost tumora možemo klinički postaviti sumnju već kada bolesnik navodi anoreksiju ili gubitak apetita koju prati značajan gubitak na tjelesnoj težini, zbog čega bolesnici i traže liječničku pomoć.

Dok je anoreksija definirana gubitkom želje za jelom koja često dovodi do smanjenog unosa hrane, kaheksija je karakterizirana značajnim gubitkom masnog i mišićnog tkiva što uzrokuje hipoalbuminemiju, asteniju, anemiju i inhibiciju sinteze proteina što dalje dovodi do smanjenja fizičke aktivnosti (5).

Uska povezanost bolesti i fizičkog propadanja, slabog nutritivnog statusa, loše kvalitete života te povećanog morbiditeta i mortaliteta odavno je prepoznata.

U trećem stoljeću prije Krista, grčki liječnik Hipokrat je vrlo uvjerljivo opisao sindrom gubitka na tjelesnoj masi i sindrom fizičkog propadanja koji je povezan s terminalnom bolesti: „Tkivo nestaje i pretvara se u vodu...utroba se puni vodom, stopala i noge otiču, ramena, ključne kosti, prsište i butine iščezavaju...bolest je smrtonosna“ (6).

Gubitak tjelesne težine uzrokovan tumorom razlikuje se od gubitka opaženog tijekom gladovanja kod kojega je mišićna masa očuvana. Suprotno tome, tijekom kaheksije dolazi do gubitka masnog, ali ponajviše mišićnog tkiva. Naročito u bolesnika s karcinomom gušterače i pluća, potrošnja energije u mirovanju je povećana te nije suprimirana progresivnim gubitkom tjelesne težine (5). U bolesnika s malignom bolesti, anoreksija i kaheksija postoje istovremeno, iako gubitak tjelesne težine nije samo posljedica smanjenog unosa hrane. Gubitak mišićne mase u bolesnika s tumorima dešava se i za vrijeme normalnog unošenja hrane, a povećana proteoliza mišićnog tkiva je zapažena i prije no što se detektira gubitak tjelesne težine (7).

1.2 PATOGENEZA KAHEKSIJE I ANOREKSIJE

Kaheksija dolazi od grčkih riječi *cac* ~ loš, te *hexis* ~ stanje. To je kompleksan metabolički sindrom u podlozi kojeg je bolest i karakterizirana je gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka masnog tkiva (8).

Homeostaza skeletne mišićne mase (poprečnoprugaste muskulature) u fiziološkim uvjetima pretpostavlja dinamički proces u kojem je postignuta ravnoteža između sinteze i razgradnje proteina. Kod tumorskog rasta, odvija se redukcija skeletne mišićne mase, iako su zalihe

visceralnih proteina očuvane, a jetrena masa se čak povećava (5). Promet proteina (eng. *turn over*) u cijelom tijelu je povećan zahvaljujući porastu katabolizma mišićnih proteina i smanjenoj sintezi proteina usprkos povećanoj sintezi jetrenih proteina akutne faze (9–12). Tri su glavna proteolitička puta odgovorna za katabolizam proteina skeletnih mišića: 1. sistem lizosoma koji je odgovoran za proteolizu ekstracelularnih proteina i receptora na površini stanice, 2. kalcijem regulirani kalpain u citosolu, odgovoran za nekrozu, autolizu i ozljedu tkiva, te 3. ATP-ubikvitin proteolitički put koji se smatra najvažnijim za razgradnju proteina u tumorskoj kaheksiji (13).

Tumorsku kaheksiju karakterizira također i značajna redukcija masnog tkiva kao rezultat pojačane lipolize u odnosu na smanjenu lipogenezu.

Poremećen je i energetska metabolizam koji rezultira proizvodnjom topline, umjesto ATPa.

Dramatične metaboličke promjene koje se dešavaju za vrijeme tumorskoga rasta posljedica su različitih čimbenika koje proizvodi tumor – čimbenika koji induciraju proteolizu te čimbenika koji mobiliziraju lipide. Ostali čimbenici koji se otpuštaju u organizmu rezultat su interakcije između stanica organizma i stanica tumora. Njih predstavlja veliki broj proinflammatoryh citokina koje čine tumor-nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) i interleukin-6 (IL-6).

Na temelju toga se zaključuje da je sistemska upala glavna karakteristika kronične bolesti (14). Upala igra gotovo glavnu ulogu u patogenezi kaheksije i njezina prisutnost omogućava prepoznavanje kaheksije (15). Neravnoteža između proinflammatoryh (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) i antiinflammatoryh citokina (IL-4, IL-12, IL-15,) doprinosi pojavi kaheksije (16). Štoviše, visoka razina IL-6 korelira s visokom razinom C-reaktivnog proteina (CRP-a) i posljedičnim gubitkom tjelesne mase (17,18)

Patogeneza anoreksije je multifaktorijalna i posljedica je promjena u centralnom fiziološkom mehanizmu za kontrolu uzimanja hrane na nivou hipotalamusa.

1.3 KAHEKSIJA - DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Kaheksija je već dugo poznata kao sindrom povezan s brojnim kroničnim bolestima (srčano popuštanje, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), kronično bubrežno zatajenje, infekcija, sepsa i karcinom). Bitno je dogovoriti definiciju i kriterije za dijagnozu kaheksije kako bi kliničar mogao prepoznati problem i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja. Prema Evansu i suradnicima (19), kaheksija je kompleksni metabolički sindrom u podlozi koje je bolesno stanje karakterizirano gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka mase masnog tkiva. Klinička značajka

kaheksije je gubitak tjelesne mase u odraslih (ne uzimajući u obzir zadržavanje tekućine) ili zastoje u rastu kod djece (izuzimajući endokrine poremećaje).

Gubitak tjelesne mase je snažan neovisni pokazatelj mortaliteta u bolesnika u terminalnoj fazi maligne bolesti (20).

Kaheksija u kardioloških bolesnika je povezana s lošom prognozom, neovisno o funkcionalnom oštećenju miokarda, dobi, rezultatima testa opterećenja te srčanoj funkciji (21). Gubitak tjelesne mase povezan je s povišenim mortalitetom bolesnika starije dobi otpuštenih s bolničkog liječenja (22), kod starijih ljudi koji borave u stacionarima, a 5 %-tni gubitak tjelesne mase u mjesec dana kod starijih dovodi do deseterostrukog porasta rizika smrti (23).

U HIV pozitivnih bolesnika, gubitak tjelesne mase od svega 3 % povezan je s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta (24,25), a rizik smrti se povećava, povećanjem daljnjeg gubitka na tjelesnoj masi i snižavanjem indeksa tjelesne mase (BMI) (26).

Gubitak tjelesne mase koristi se kao prva klinička manifestacija kaheksije jer se tjelesni sastav (mišićno tkivo, masno tkivo, mineralni sastav – kost) teško može mjeriti u praksi.

Suprotno tome, Fearon i suradnici (15) tvrde da gubitak tjelesne težine u pacijenata s karcinomom ne prikazuje kaheksiju u svojoj punoj definiciji te da samostalno nije prognostički parametar.

U patofiziologiji kaheksije i kao glavni uzrok umora i gubitka snage u pacijenata je gubitak tjelesne muskulature (27). Upravo ta činjenica razlikuje kaheksiju od gubitka tjelesne mase zbog isključivo smanjenog energijskog unosa.

S kaheksijom su često povezana stanja kao što su anoreksija, upala, inzulinska rezistencija i pojačana razgradnja mišićnih proteina.

Konsenzus autora (19) je donio dijagnostičke kriterije koji omogućavaju kliničarima i istraživačima dijagnosticiranje kaheksije. Glavni kriterij je gubitak tjelesne mase od minimalno 5 % tijekom 12 mjeseci ili manje. Vremenski okvir ovisi o bolesti koja se nalazi u podlozi takvog gubitka – kraći je kod karcinoma i iznosi 3-6 mjeseci, a dulji kod kronične bubrežne insuficijencije, KOPB-a i srčanog popuštanja i iznosi 12 mjeseci. U slučajevima u kojima je nepoznat gubitak tjelesne težine koristi se $BMI < 20.0 \text{ kg/m}^2$. Oko ove vrijednosti razgraničenja još uvijek postoje neslaganja među istraživačima, tako da se razmatra da bi vrijednost od 18.5 do 22.0 kg/m^2 predstavljala gubitak *lean body mass*, odnosno mase tijela bez masnog tkiva.

Ostali dijagnostički kriteriji uključuju: 1) smanjenu mišićnu snagu (28,29), 2) umor (27), 3) anoreksiju – ukupan kalorijski unos < 20 kcal/kg tjelesne težine/dan; < 70% uobičajenog dnevnog unosa hrane ili smanjeni apetit (30), 4) snižen FFMI – *fat free mass index* – indeks mase bez masnog tkiva; opseg nadlaktice <10 percentile za dob i spol ili indeks mišićne mase mjerene denzitometrijom (DXA) < 5.45 kg/m² kod žena i < 7.26 kg/m² u muškaraca (31,32), te 5) postojanje biokemijskih parametara – CRP > 5.0 mg/L (33), IL-6 > 4.0 pg/mL, anemija s hemoglobinom manjim od 120 g/L, te snižena razina albumina < 32 g/L.

Za dijagnozu kaheksije potreban je glavni najznačajniji kriterij (gubitka tjelesne mase) te 3 od 5 gore spomenutih kriterija.

Kaheksija se mora razlikovati od gladovanja, malapsorpcije, gubitka mišićne mase u starijih ljudi, gubitka tjelesne mase u depresiji, od stanja hipertireoidizma, dehidracije te gubitka supkutanog masnog tkiva – lipoatrofije kao nuspojave nekih antiretrovirusnih lijekova kod bolesnika koji su HIV pozitivni.

Također je potrebno razlikovati kaheksiju od sarkopenije koju nalazimo već u stadiju pre-kaheksije. Sarkopenija je definirana gubitkom skeletne mišićne mase, čiji gubitak ovisi o dobi, a posljedica je različitih uzroka od smanjene fizičke aktivnosti, i/ili smanjene proizvodnje i lučenja anabolnih hormona (34). Detaljnije će o pojmu sarkopenije biti govora kasnije u tekstu koji slijedi.

1.4 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA TUMORSKE KAHEKSIJE

Evans i suradnici (19) predložili su definiciju za sve tipove kaheksije u odraslih i djece, no ponuđeni dijagnostički kriteriji nisu specifični za karcinome (35).

Fearon i suradnici (36) su konsenzusom definirali tumorsku kaheksiju, klasificirali ju i ponudili dijagnostičke kriterije.

Tumorska kaheksija definira se kao multifaktorijalni sindrom karakteriziran gubitkom mišićne mase (sa ili bez gubitka masnoga tkiva) koji nije u potpunosti reverzibilan konvencionalnom nutritivnom potporom te vodi k funkcionalnoj nesposobnosti.

Patofiziologiju tumorske kaheksije označava negativna proteinska i energijska ravnoteža uzrokovana smanjenim unosom hrane i poremećajem metabolizma.

Tumorska kaheksija predstavlja kontinuum tri stadija koji imaju svoju kliničku značajnost: pre-kaheksija, kaheksija i refraktorna kaheksija. Nije nužno da svi bolesnici prođu kroz sva tri stadija

kaheksije. U pre-kaheksiji, rani klinički i metabolički znakovi (anoreksija i poremećena intolerancija glukoze) prethode značajnijem gubitku tjelesne mase - $\leq 5\%$. Vjerojatnost daljnje progresije u sljedeći stadiji kaheksije ovisi o tipu karcinoma, stadiju bolesti, sistemskoj upali, sniženom unosu hrane, te izostanku odgovora na sistemsko onkološko liječenje.

Bolesnici koji imaju gubitak više od 5% tjelesne mase tijekom proteklih 6 mjeseci, ili indeks tjelesne mase (BMI) $< 20 \text{ kg/m}^2$ uz gubitak tjelesne mase veći od 2% , ili ispunjene kriterije za sarkopeniju (pojam, definicija i kriteriji te standardizirana mjerenja mišićnog tkiva biti će objašnjena kasnije) i gubitak tjelesne mase veći od 2% imaju kriterije za tumorsku kaheksiju.

Refraktornu kaheksiju nalazimo u preterminalnoj fazi uznapredovale maligne bolesti ili kod brzo progresivnog tumora koji ne odgovara na antitumorsko liječenje. Karakterizira ju loš opći funkcionalni status - ECOG 3-4 i očekivano trajanje života ne dulje od 3 mjeseca. Ovaj stadij kaheksije karakterizira katabolizam, dok je rizik nutritivne potpore iznad potencijalne koristi (*refeeding* sindrom) (37).

Hiperkatabolizam je važna komponenta kaheksije uzrokovana izravnim metabolizmom tumora, sistemskom upalom ili drugim učincima posredovanim tumorom. Najšire korišten indeks upale je CRP, iako kaheksija može postojati i bez sistemske upale.

Značajnost kaheksije leži u njenoj prevalenciji i negativnim učincima na kvalitetu i dužinu života bolesnika, smanjenu fizičku aktivnost (38), podnošljivost onkološkog liječenja (39), te preživljenje (15,40).

1.5 SARKOPENIJA – DEFINICIJA POJMA I DIJAGNOZA

Pojam sarkopenija (grčki *sarx* ~ meso, *penia* ~ gubitak), prvi je uveo Irwin Rosenberg 1989.g. kako bi opisao smanjenje mišićne mase u starijoj dobi (41,42). Od tada se definira kao gubitak skeletne mišićne mase i snage koja se pojavljuje s godinama starosti (43), iako još uvijek nedostaje definicija sarkopenije koja bi bila široko prihvaćena u svrhu istraživanja i kliničke primjene.

Ono što sarkopeniju čini gerijatrijskim sindromom je njena prevalencija u starijoj populaciji (44,45), te brojni čimbenici kao što su: sjedilački način života, vezanost za krevet, nedovoljna prehrana, kronične bolesti, lijekovi, razvojni utjecaji u najranijem životu te proces starenja (46–48).

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definirali su sarkopeniju i postavili kriterije za dijagnozu (49).

Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom skeletne mišićne mase i snage s rizikom neželjenih događaja kao što su fizička nesposobnost, loša kvaliteta života i smrtnost (50,51). EWGSOP preporučuje korištenje kriterija mišićne mase i mišićne funkcije (mišićna snaga ili mišićna izdržljivost) za dijagnozu sarkopenije, odnosno, osim prvog kriterija – mišićne mase, postojanje i drugog – mišićna snaga ili izdržljivost (49). Korištenje dvaju kriterija temelji se na činjenici da mišićna snaga ne ovisi samo o mišićnoj masi te da njihov odnos nije linearan (51,52).

Uzroci sarkopenije mogu biti višestruki. Kod nekih se ljudi može utvrditi točan uzrok sarkopenije dok kod drugih to nije moguće. Iako se sarkopenija uglavnom javlja u starijih ljudi, može se razviti i kod mlađih. Primarna sarkopenija ili sarkopenija ovisna o dobi javlja se kod onih ljudi kod kojih se niti jedan drugi razlog sarkopenije ne može pronaći, već je starenje jedini prepoznati uzrok. Suprotno tome, kod sekundarne sarkopenije uzroci mogu biti sljedeći: povezani s fizičkom aktivnosti (mirovanje, sjedilački način života), povezani s bolestima kao što su srčane bolesti, plućne, bolesti jetre, bubrega i mozga, upalne, maligne bolesti te endokrini poremećaji i sarkopenija koja je uzrokovana promjenama u prehrani zbog nedovoljnog unosa energije i/ili proteina kod malapsorpcija, gastrointestinalnih poremećaja ili korištenja lijekova.

Stadiji sarkopenije su odraz ozbiljnosti stanja te predstavljaju indikaciju za kliničku intervenciju i liječenje. EWGSOP predlažu sljedeće stadije: pre-sarkopenija, sarkopenija i teška sarkopenija. Presarkopeniju karakterizira niska mišićna masa, no bez posljedice za mišićnu snagu i izdržljivost te se može identificirati jedino tehnikama točnog mjerenja mišićne mase. Sarkopenija predstavlja stadij niske mišićne mase uz ili gubitak mišićne snage ili izdržljivosti. Konačno, teška sarkopenija mora zadovoljiti sva tri kriterija: niska mišićna masa, gubitak mišićne snage i mišićne izdržljivosti.

Većina kahektičnih bolesnika su također i sarkopenični, no nisu svi sarkopenični ujedno i kahektični, time se može reći da je sarkopenija jedan od elemenata u definiranju pojma kaheksije (8).

U stanjima kao što su karcinom, reumatoidni artritis i starenje, gubi se tzv. *lean body mass* ([ukupna tjelesna masa – masa masnog tkiva]) dok se masa masnog tkiva ne mijenja ili čak povećava (53). Takvo stanje se naziva eng. *sarcopenic obesity* i opisuje povezanost između

smanjenja mišićne mase i snage često neovisno o tjelesnoj masi. Osim mišićne mase važan je i sastav mišićnog tkiva jer se infiltracijom masti u mišićne stanice smanjuje kvaliteta mišićnog tkiva i njegova funkcija. Tijekom starenja intramuskularno i visceralno masno tkivo se povećava dok se supkutano masno tkivo smanjuje (51,54,55).

Mišićna masa predstavlja indikator za sindrom kaheksije kao i važnu terapijsku metu. Niska mišićna masa je kod uznapredovalog karcinoma česta i predstavlja neovisni čimbenik imobilnosti i mortaliteta (53) kao i negativan prognostički čimbenik u pretilih bolesnika s uznapredovalim karcinomom gušterače (56). Takvi bolesnici s malom mišićnom masom skloniji su toksičnim učincima tijekom kemoterapijskog liječenja zahtijevajući redukciju doze kemoterapeutika ili njihovu odgodu, smanjujući time učinak liječenja (57–59).

Utjecaj mišićne mase kod pacijenata s karcinomom pluća na tijek i ishod bolesti raspravit će se kasnije u tekstu.

Ovdje se želi istaknuti činjenica o potrebi revidiranja koncepta tjelesne težine / mase u modernoj onkologiji. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) uvela je kategorije BMI koje predstavljaju klinički standard: ≤ 18.5 pothranjenost, 18.6 - 24.9 normalna uhranjenost, 25.0-29.9 prekomjerna težina, ≥ 30.0 I stadij pretilosti, 35.0 - 39.9 II stadij pretilosti, ≥ 40.0 morbidna pretilost (60). Ovakva klasifikacija ne uzima u obzir sastav u jedinici tjelesne mase koji je klinički izuzetno bitan, no uvelike zanemaren u kliničkoj onkologiji. Naročito udjeli masnog tkiva i ostalog tkiva (mišićnog, mineralnog) prije svega skeletnih mišića široko variraju u populaciji (43,61). Drugi zanemaren koncept je već opisan pojam sarkopenije te konačno termin *sarcopenic obesity* kod kojega teška pretilost i niska mišićna masa postoje istovremeno te predstavljaju najteži klinički problem u modernoj onkologiji kombinirajući tako rizik pretilosti i rizik mišićnog gubitka (deplecije). Naime, citostatiki se uglavnom distribuiraju u volumenu tjelesnog odjeljka koji je gore naveden kao *lean body mass*, to znači da kod bolesnika koji su pretili, ali s malom mišićnom masom lijek se distribuira u neproporcionalno malom volumenu u odnosu na njihovu tjelesnu težinu i/ili tjelesnu površinu (57).

Time su isti autori pronašli da je toksičnost citostatika (u ovom slučaju 5-fluorouracila i kapecitabina kod karcinoma kolona i dojke) bila veća u bolesnika koji su bili sarkopenični u odnosu na one koji nisu bili sarkopenični (50 %, vs. 20 %; $p=0.03$) (57), te je kod pretilih i sarkopeničnih pacijenata medijan preživljenja iznosio 10 mjeseci dok je u drugoj skupini pacijenata bio 21 mjesec.

1.5.1 Metode mjerenja mišićne mase

Slikovne metode. U kliničkoj praksi i istraživanjima koriste se tri slikovne metode određivanja mišićne mase odnosno *lean body mass*: kompjutorizirana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR) i DXA. CT i MR smatraju se vrlo preciznim metodama u određivanju razgraničenja između masnog tkiva i ostalog tkiva čime se svrstavaju u zlatni standard za određivanje mišićne mase u istraživanjima. Visoka cijena, ograničena dostupnost tehnologije i izlaganje iradijaciji ograničavaju korištenje u kliničkoj praksi (45). Denzitometrija je alternativna metoda u kliničkoj praksi i istraživanjima koja razlikuje masno tkivo od koštanog i mišićnog tkiva.

Metoda bioelektrične impedance. BIA – bioimpedanca je alternativa denzitometriji, analizirajući volumen masnog tkiva te ostalog tkiva.

Antropometrijska mjerenja. Uključuju mjerenje opsega nadlaktice i kožnog nabora te opsega potkoljenice. Ova mjerenja imaju visoku mogućnost pogrešaka u rutinskoj primjeni dijagnoze sarkopenije.

Razina kalija. Metoda koja koristi mjerenje razine ukupnog kalija koristeći činjenicu da skeletna mišićna masa sadrži > 50% ukupnog tjelesnog kalija. Metoda se ne koristi rutinski.

U ovom se istraživanju koristi slikovna metoda CT kao zlatni standard u određivanju mišićne mase, zbog visoke specifičnosti međusobnog razlikovanja organa i tkiva, naročito mišićnog tkiva i masnog tkiva (supkutanog, visceralnog i intramuskularnog).

Ostale metode nisu predmetom ovdje iznesenih mjerenja i rezultata.

1.5.2 *Cut-off* vrijednosti

Vrijednost razgraničenja za kriterij sarkopenije ovisi o tehnici i metodi mjerenja.

EWGSOP preporučuje korištenje normalne vrijednosti mišićne mase izmjerene u mladim i zdravim ljudima, a vrijednost razgraničenja je dvije standardne devijacije manja od referentne vrijednosti kao u studiji Baumgartnera i suradnika (62).

Oni su koristili denzitometrijsku metodu te su zbrojili vrijednosti na razini četiri ekstremiteta i izrazili je kao apendikularnu skeletnu mišićnu masu (ASM), a indeks skeletne mišićne mase (SMI) izrazili su kao $ASM/visina^2$ (kg/m²) (62). SMI koji je dvije standardne devijacije manji od srednje vrijednosti izmjerene kod mladih ljudi definira se indeksom razgraničenja za sarkopeniju (za žene je *cut-off* 5.45 kg/m², a za muškarce 7.26 kg/m²).

Kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonanca su često korištene za izračunavanje ukupne mase masnog tkiva i ukupne mase mišićnog tkiva. Iako se za mjerenje volumena masnog tkiva i mišića cijelog tijela koristi više slojeva kroz cijelo tijelo, većina istraživača tijekom proteklih desetljeća se u svojim ispitivanjima koristila jednim slojem kroz abdomen kao kompromisom između točnosti i cijene (63,64). Shen i suradnici su pokazali veliku korelaciju između površine masnog tkiva mjerene na jednom abdominalnom presjeku i ukupnog volumena visceralnog masnog tkiva (65). U drugoj studiji istih autora (66), u zdravih je pojedinaca nađena visoka korelacija između izračunate površine mišićnog i masnog tkiva mjerene na jednom abdominalnom sloju pomoću CT-a te ukupnog tjelesnog volumena masnog tkiva i mišićnog tkiva mjenog MR cijelog tijela.

Prado i suradnici (53) su koristeći CT-om mjerenu površinu mišića na razini L3 i izračunavajući indeks mišićne površine definirali vlastite *cut-off* vrijednosti u ovisnosti o spolu na temelju povezanosti s mortalitetom (za muškarce je indeks razgraničenja iznosio $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, a za žene $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Vrijednosti ispod tih smatrale su se sarkopenijom. Iz izmjerene vrijednosti mišićne površine, koristeći definiranu jednadžbu dolazi se do izračuna ukupne mišićne mase bez mase masnog tkiva (eng. *total body fat-free mass*) (kg) = $0.30 \times (\text{mišićna površina na L3 razini (cm}^2)) + 6.06$; $r=0.94$; $p < 0.0001$ (67).

1.5.3 Mišićna snaga i izdržljivost

Navedena mjerenja ovdje nisu predmetom istraživanja pa ih nećemo detaljno opisivati. Ista se koriste većim dijelom u ispitivanjima u fiziologiji i kineziologiji.

1.6 SISTEMSKA UPALA I NJEZIN UTJECAJ NA GUBITAK MIŠIĆNE MASE

Gubitak skeletnog mišićnog tkiva smatra se da je induciran sistemskom upalom povezanom s tumorom, posljedično potičući razgradnju skeletnih mišićnih proteina te mišićnu atrofiju (68,69). Pretklinička istraživanja pokazala su da mišićni NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*) integrira sistemski upalni signal i odgovoran je za aktivaciju proteolitičkog ubikvitin (Ub) proteasomskog sistema (UPS) (70). Kamp i suradnici pokazali su da kod bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća u stadiju pre-kaheksije ne dolazi do promjena u tjelesnom sastavu, te da usprkos prisutnosti sistemske upale, lokalnog (mišićnog) upalnog signala nema, odnosno sustav ubikvitina nije aktivan (71). Vjerojatno postoje još dodatni čimbenici ili je potrebna duža ekspozicija sistemskoj upali da bi se ona prevela u lokalnu mišićnu upalu i time dovela do proteolize, mišićne atrofije i konačno – kaheksije.

Razina sistemskog upalnog odgovora neovisni je prognostički čimbenik kod karcinoma. Kombinacija upalnog parametra CRP-a i albumina čini modificirani Glasgow prognostički indeks (mGPS – modified Glasgow Prognostic Score), jedan od najuvjerljivijih prognostičkih parametara. mGPS korelira s gubitkom tjelesne mase u bolesnika s uznapredovalim karcinomom, povećanom terapijskom toksičnošću, smanjenim terapijskim odgovorom i lošim nutritivnim statusom (72).

Ključni čimbenik koji u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća utječe na odluku o terapijskom izboru je očekivana prognoza (73). Ne postoje točni predskazatelji koristi sistemskog onkološkog liječenja. Potvrđen čimbenik za određivanje prognoze je funkcionalni status bolesnika (PS – *performance status*, ECOG) (74). Kako bi izbjegli pogreške u odluci o primjeni sistemskog onkološkog liječenja potrebni su bolji prognostički alati. Osim PS, u uznapredovalom karcinomu pluća istraživani su i drugi – gore spomenuta sistemska upala i gubitak na tjelesnoj masi. Tako gubitak na tjelesnoj masi ima simptomatsku, predskazateljsku i prognostičku značajnost. Rezultati studije Simmonsa i suradnika pokazali su da dob, spol, gubitak težine, tip tumora, PS i markeri sistemske upale (mGPS) imaju prognostičku značajnost u pacijenata s uznapredovalim karcinomom pluća, no od svih navedenih, PS i mGPS su najznačajniji (75). Ograničenje PS-a je njegova subjektivnost, dok mGPS ima prednost jer je objektivniji, ima 100 % međumjeriteljsku pouzdanost, nije skup, dostupan je i jednostavan.

1.7 TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Liječenje koje može usporiti ili spriječiti gubitak tjelesne mase pretpostavlja korisne učinke na stopu mortaliteta. Lijekovi koji usporavaju progresiju bolesti kao što su ACE inhibitori kod srčanog popuštanja te anti-retrovirusni lijekovi kod HIV pozitivnih mogu prevenirati gubitak tjelesne mase (21).

Terapijske mogućnosti koje ciljaju na mišić ili upalni put također mogu biti učinkovite u smanjenju negativnog utjecaja kaheksije na propadanje mišićne mase.

Slično tome, onkološko liječenje, a prije svega liječenje ciljanom terapijom (*targeted therapy*) pretpostavlja jednaki povoljan učinak na mišićnu masu i metabolizam.

Pored onkološkog pristupa liječenju bolesnika, paralelno se odvija i metaboličko-nutritivni put koji čine probir i procjena nutritivnog statusa onkološkog bolesnika, razmatranje plana nutritivnog liječenja i primjena prve razine nutritivne intervencije – oralni dodaci prehrani (76). Nutritivni rizik predstavljaju BMI < 18.5, gubitak na tjelesnoj masi, te sarkopenija.

Terapijske mogućnosti neće biti predmetom ovdje prikazanog istraživanja.

Ovdje iznesene činjenice o važnosti tjelesnog sastava u pacijenata kod kojih započinje onkološko liječenje potrebno je poznavati kako bi se mogla individualizirati onkološka terapija te na temelju pravovremeno prepoznatog gubitka mišićne mase / ukupne mase tijela intervenirati s nutritivnom potporom.

2 HIPOTEZA

Problem istraživanja. U kontekstu uvodnog izlaganja definiran je problem istraživanja:

tumorska kaheksija predstavlja multifaktorijalan katabolički sindrom u teško oboljelih malignih pacijenata koji je karakteriziran gubitkom skeletne mišićne mase s ili bez gubitka masnog tkiva (5). Kahektični bolesnici imaju smanjenu fizičku sposobnost (38), loše odgovaraju na diferentno onkološko liječenje (77), smanjenu kvalitetu života (78) i lošu prognozu (79). Rizik gubitka tjelesne mase, ali i mišićne mase u bolesnika s karcinomom ovisi o dobi, konstituciji (80), tipu tumora (40), stadiju bolesti i terapijskom odabiru (81).

Predmet istraživanja. S obzirom na problem istraživanja definiran je i predmet istraživanja: 1. odrediti prevalenciju kaheksije i sarkopenije u bolesnika s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća na temelju dijagnostičkih kriterija, a prije započetog onkološkog liječenja; 2. utvrditi povezanost antropometrijskih parametara, biokemijskih parametara te statusa kaheksije i sarkopenije s podnošenjem liječenja citostaticima te preživljenjem.

Znanstvena hipoteza. Iz determiniranog problema i predmeta istraživanja definira se i temeljna znanstvena hipoteza:

Kaheksija i sarkopenija u bolesnika s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća uzrokuju slabiji odgovor na onkološku terapiju, uz veću toksičnost kemoterapije i kraće vrijeme do progresije bolesti, a time i kraće preživljenje u odnosu na skupinu bolesnika koji nisu kahektični i/ili sarkopenični.

3 CILJEVI RADA

3.1 OPĆI CILJEVI

Determinirani opći cilj jest:

u pacijenata s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća **utvrditi predskazatelje i prognostičke čimbenike tijekom diferentnog onkološkog liječenja i njegovog ishoda.**

3.2 SPECIFIČNI CILJEVI

Determinirani specifični ciljevi istraživanja u okviru biomedicine i zdravstva su:

1. u pacijenata s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća stadija IIIB ili IV, odrediti prevalenciju bolesnika koji su kahektični koristeći konsenzusom donesene dijagnostičke kriterije kojima se definira kaheksija
2. odrediti prevalenciju bolesnika koji su sarkopenični, mjereći: a) površinu mišića na razini trećeg lumbalnog kralješka (L3) kompjutoriziranom tomografijom (CT); i b) izračunavajući indeks skeletne mišićne mase
3. utvrditi razlike biokemijskih parametara u pojedinim skupinama bolesnika u ovisnosti o statusu kaheksije i sarkopenije
4. utvrditi značajne predskazatelje pojave teških nuspojava kemoterapijskog liječenja
5. utvrditi prognostičke čimbenike vremena do progresije bolesti

4 ISPITANICI I METODE

Prospektivno istraživanje provedeno je u Zavodu za tumore pluća Klinike Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Uključivanje pacijenata u istraživanje trajalo je od prosinca 2013. godine do travnja 2015. godine. Ukupno je uključeno 100 pacijenata starijih od 18 godina kojima je dijagnosticiran uznapredovali ne-mikrocelularni karcinom pluća IIIB ili IV stadija, predviđenih za započinjanje onkološkog liječenja citostaticima (funkcionalnog statusa ECOG 0-1).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Svi bolesnici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Postupnik istraživanja usklađen je s odrednicama Helsinške deklaracije.

Stadij bolesti utvrđen je temeljem 7. izdanja TNM klasifikacije *American Joint Committee on Cancer* i *American Cancer Society*.

Funkcionalni status definiran je na temelju bolesnikovih podataka o dnevnim aktivnostima: 0 = moguće obavljanje normalne fizičke aktivnosti bez ograničenja, 1 = djelomično ograničenje u svakodnevnim aktivnostima, iako uspijeva u obavljanju tih aktivnosti, 2 = ne može obavljati većinu svakodnevnih aktivnosti, iako je u krevetu ili fotelji manje od pola dana, 3 = može obaviti tek mali broj aktivnosti, vezanost za krevet ili fotelju više od pola dana, 4 = uglavnom leži u krevetu.

Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, citološki / histološki tip tumora, visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase (BMI), tjelesna površina (BSA), gubitak tjelesne mase u prethodnih 6 mjeseci (izraženi u kg i %), razina CRP-a, fibrinogena, razina IL-6, proteina, albumina i koncentracija hemoglobina.

Visina i težina mjerene su korištenjem standardnih metoda. BMI je izračunat korištenjem formule [masa (kg) / visina (m²)], a BSA korištenjem Mostellerove formule [visina (cm) x masa (kg) / 3,600]^{1/2}].

Gubitak na tjelesnoj masi u proteklih 6 mjeseci koju je naveo bolesnik korišten je u izračunu za jedan od temeljnih kriterija kaheksije.

4.1 MJERENJE TJELESNOG SASTAVA

Mišićna masa mjerena je i analizirana koristeći slike kompjutorizirane tomografije toraksa i abdomena pohranjene na CD-u. CT pretraga rađena je rutinski svakom pacijentu prije započinjanja liječenja u dijagnostičke svrhe i sa ciljem određivanja TNM klasifikacije – stadija bolesti. Tako

učinjene snimke, zbog potrebe određivanja stadija bolesti i tumorskog odgovora na liječenje, pohranjene na CD-u ili u radiološkom informacijskom sustavu su korisne i u mjerenjima tjelesnog sastava.

Od 100 uključenih pacijenata u istraživanje, 55 ih je imalo slike CT-a ispravne za analizu, snimljene unutar 30 dana od aplikacije citostatika. Pacijenti koji nisu imali odgovarajuće slike, ili nisu imali zapis na CD-u (n=16), ili je snimka bila starija od 30 dana od početka liječenja (n=2) ili snimke nisu obuhvaćale odgovarajuću lumbalnu regiju – L3 (n=27).

Treći lumbalni kralježak (L3) određen je polaznom točkom, a dva uzastopna sloja na CT prikazu počevši od L3 do ilijačnog grebena, korištena su za mjerenje površine skeletne muskulature. Treći lumbalni kralježak je često korištena polazna točka u znanstvenim istraživanjima zbog činjenice da mišićno i masno tkivo u tom području snažno koreliraju s vrijednostima u cijelom tijelu kako u zdravoj (66,82–84) tako i u populaciji s malignim tumorima (57,67,85).

Površina skeletne muskulature izračunata je na osnovu Hounsfieldovih jedinica (HU) (-29 do +150) (83). Granice mišićnog tkiva koje omeđuju površinu mišića manualno su ocrtavane te je potom izračunata površina (cm²). Zbroj površina mišića na poprečnom presjeku na razini L3 regije (m.psoas, m.erector spinae, m.quadratus lumborum, m.transversus abdominis, m.obliquus internus, m.obliquus externus, m.rectus abdominis) izračunata je na razini dva uzastopna sloja, zbrojena te izražena kao srednja vrijednost mišićne površine.

Površina skeletnih mišića na poprečnom presjeku je linearno proporcionalna ukupnoj tjelesnoj mišićnoj masi te se u odnosu na tjelesnu visinu normalizira u indeks lumbalne skeletne mišićne mase (LSMI, cm²/m²) (57). Vrijednosti mjerene CT-om se prikazuju kao ukupna površina mišića na poprečnom presjeku na razini L3 (cm²) te normalizirajući tu vrijednost u odnosu prema tjelesnoj visini (ukupna mišićna površina podijeljena s kvadratom tjelesne visine) koja tako čini procjenu ukupne mišićne mase (cm²/m²).

Korištenjem druge jednadžbe, mišićna površina na razini L3, ekstrapolira se u *lean body mass* – LBM (kg) = [L3 (cm²) - 3.2459] / 3.0583 (r = 0.94) (86).

Sarkopeniju smo definirali koristeći graničnu vrijednost LSMI < 39 cm²/m² za žene i < 55 cm²/m² za muškarce (36,53).

4.2 BIOKEMIJSKA ANALIZA

Krv iz kubitalne vene prikupljena je nakon prekononoćnog posta u epruvete s EDTA puferom. Plazma je dobivena centrifugiranjem krvi na 3000 okretaja tijekom 15 minuta na 4°C. Uzorci su čuvani na temperaturi od -80°C do analize.

Razina CRP-a mjerena je metodom imunoturbidimetrije. IL-6 mjenen je koristeći elektrokemiluminiscentnu metodu (ECLIA) na analizatoru Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) koristeći originalne reagense proizvođača za kalibratore i kontrole.

Vrijednost albumina mjerena je korištenjem metode purpurnog bromokrezola, ALB2 na analizatoru Cobas c311 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

4.3 TERAPIJSKI PLAN

Svi pacijenti započeli su onkološko liječenje dvojnomo primjenom citostatika od kojih je jedan citostatik bio platina, dok je drugi lijek u ovisnosti o vrsti ne-mikrocelularnog karcinoma pluća bio paklitaksel, gemcitabin ili vepezid. Doza citostatika izračunata je prema tjelesnoj površini pacijenta – BSA.

4.4 KEMOTERAPIJSKA TOKSIČNOST

Toksičnost kemoterapije određena je na temelju kriterija toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events CTCAE) verzija 4.0 (87).

Toksičnost kemoterapije referirana je od strane pacijenta na prvom sljedećem ciklusu kemoterapije te evaluirana od strane liječnika. Toksičnost je definirana stadijem 2 ili višim.

Za potrebe ovoga istraživanja profil toksičnosti određivan je nakon prvog ciklusa onkološke terapije, jer se kod onih pacijenata koji su imali stadij toksičnosti ≥ 2 , doza citostatika reducirala u sljedećim aplikacijama.

4.5 VRIJEME DO TUMORSKE PROGRESIJE BOLESTI

Vrijeme do tumorske progresije definirano je brojem dana tumorske remisije počevši od dana aplikacije prvog ciklusa kemoterapije (1.dan). Vrijeme do tumorske progresije je važan klinički ishod jer upućuje na promjenu terapijskog plana i korelira s ukupnim preživljenjem.

4.6 STATISTIČKA ANALIZA

Normalnost raspodjele kvantitativnih varijabli ispitana je korištenjem Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Normalno raspodijeljene varijable prikazane su aritmetičkom sredinom \pm standardnom devijacijom, dok su varijable koje ne slijede normalnu raspodjelu prikazane medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategoričke varijable prikazane su kao brojevi i postotci. Za utvrđivanje razine značajnosti razlike između dviju skupina kvantitativnih podataka (laboratorijski i antropometrijski podaci) korišten je parametrijski t-test ili neparametrijski Mann-Whitneyev test. Razina značajnosti razlike između kategoričkih varijabli (toksičnost kemoterapije i status kaheksije ili sarkopenije) ispitane su Fisherovim egzaktnim testom. Za procjenu stupnja povezanosti između indeksa tjelesne mase i indeksa lumbalnog skeletnog mišića korišten je Pearsonov korelacijski koeficijent i linearna regresijska analiza. Za identifikaciju predskazatelja kemoterapijske toksičnosti (gradus = 2 ili više) korištena je logistička regresijska analiza. Anamnestičke, laboratorijske i antropometrijske varijable ispitane su univarijatnom analizom, nakon čeka su značajni predskazatelji uključeni u multivarijatni regresijski model. Kaplan-Meierovom krivuljom preživljenja izračunato je vrijeme do progresije bolesti. Progresija bolesti definirana je kao završna točka praćenja, dok su svi ostali mogući ishodi definirani kao cenzorirani podaci (umrli bolesnici, bolesnici izgubljeni iz praćenja ili bolesnici kod kojih još nije došlo do progresije bolesti). Za utvrđivanje statistički značajne razlike u vremenu do progresije prema statusu kaheksije, sarkopenije ili graničnim vrijednostima albumina i CRP-a izračunat je omjer rizika. *P* vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. Statistička analiza načinjena je korištenjem programa Medcalc (verzija 12.5, MedCalc Software, Ostend, Belgija).

5 REZULTATI

Opće, demografske i antropometrijske karakteristike 100 pacijenata uključenih u istraživanje zbirno su prikazane u tablici 1.

Svi uključeni pacijenti imali su uznapredovali ne-mikrocelularni karcinom pluća (stadij IIIB – n = 34, 34 % ili stadij IV, n=66, 66 %) te su bili kandidati za započinjanje sistemskog onkološkog liječenja kemoterapijom (ECOG 0 ili 1).

Većina pacijenata bili su muškarci (n = 67, 67 %), a prosječna dob iznosila je 64 godine. U trenutku završetka prikupljanja podataka, 11 pacijenata je izgubljeno iz istraživanja, dok je 13 pacijenata još bilo u tijeku liječenja.

Najčešće dijagnosticiran tumor bio je adenokarcinom (64 %), potom planocelularni karcinom (34 %) te ostali tipovi. Centralne metastaze zamijećene su u dvanaest pacijenata (12 %).

Prosječni gubitak tjelesne mase tijekom prethodnih 6 mjeseci iznosio je 7 kg ili 9,4 %. Prosječna vrijednost BMI iznosila je 24,5 kg/m².

Koristeći kriterije za definiranje kaheksije, učestalost kaheksije iznosila je 69 % (35). Prema BMI klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, 40 % pacijenata bili su pretjerane tjelesne mase. Usprkos značajnom gubitku tjelesne mase u nekih pacijenata, udio onih koji su ozbiljno pothranjeni (BMI < 18,5) bio je relativno nizak (4 %).

Koristeći referentne vrijednosti indeksa lumbalnog skeletnog mišića (LSMI) mjenog pomoću CT-a, ukupno 47 % pacijenata bilo je sarkopenično (52). Muškarci su imali statistički značajno veću mišićnu površinu i indeks lumbalne skeletne mišićne mase u odnosu na žene (P < 0,001) (Slike 1-4). Veći udio muškaraca imao je kriterije za sarkopeniju – 60,5 % (23/38), u usporedbi sa ženama 17 % (3/17).

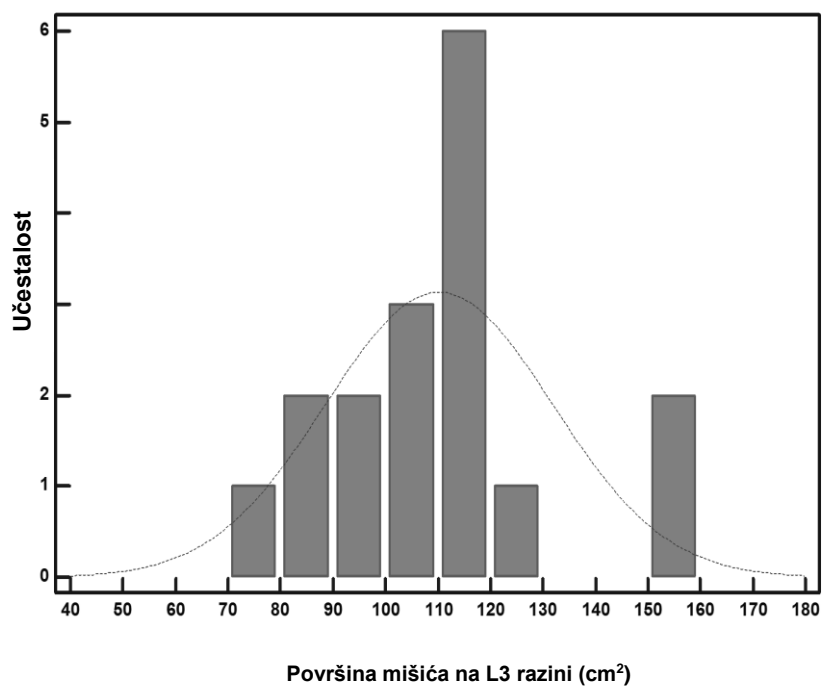
Tablica 1. Karakteristike bolesnika uključenih u ispitivanje.

Varijabla	N = 100	
Dob (godine)	64 (41-87)*	
Spol (muški) (N, %)	67 (67%)	
Stadij bolesti (N, %)		
IIIB	34 (34%)	
IV	66 (66%)	
Citološki/histološki tip tumora (N, %)		
Adenokarcinom	64 (64%)	
Planocelularni karcinom	34 (34%)	
Sarkomatoidni karcinom	2 (2%)	
Centralne metastaze (N, %)	12 (12%)	
Tjelesna visina (cm)	170 ± 9	
Tjelesna težina (kg)	68 ± 15	
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (kg)	7 ± 6	
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (%)	9,4 ± 7,7	
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	24,5 ± 4,5	
BMI < 18,50 kg/m ² (N, %)	4 (4%)	
BMI 18,5-24,99 kg/m ² (N, %)	56 (56%)	
BMI 25,0-29,99 kg/m ² (N, %)	26 (26%)	
BMI ≥ 30 kg/m ² (N, %)	14 (14%)	
Ukupna površina tijela (m ²)	1,82 ± 0,22	
Površina mišića na razini L3 (cm ²)	142,97 ± 35,64	
Muškarci (N = 38)	159,81 (144,36-177,73)*	P < 0,001
Žene (N = 17)	112,87 (91,44-116,00)*	
Indeks površine mišića (cm ² /m ²)	52,03 (41,73-56,06)*	
Muškarci (N = 38)	53,31 (47,11-57,10)	P < 0,001
Žene (N = 17)	40,95 (39,37-45,54)	
Kaheksija (N, %)	69 (69%)	

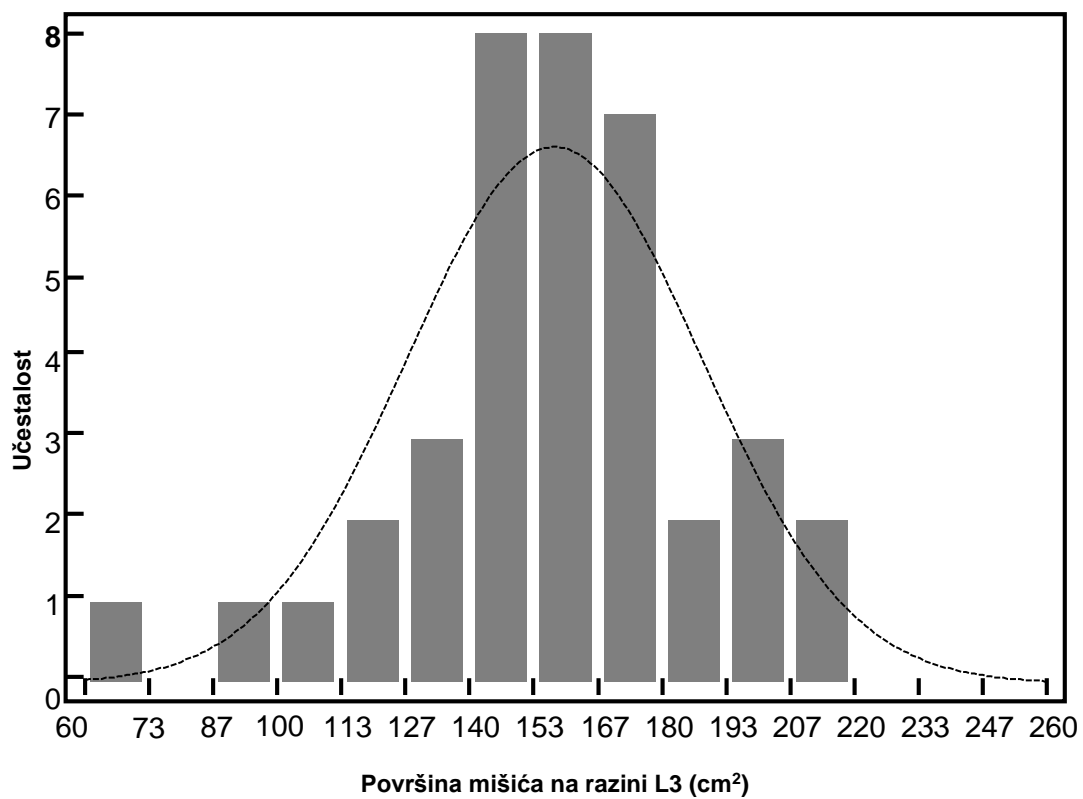
Podaci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom.

* Podaci su prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom.

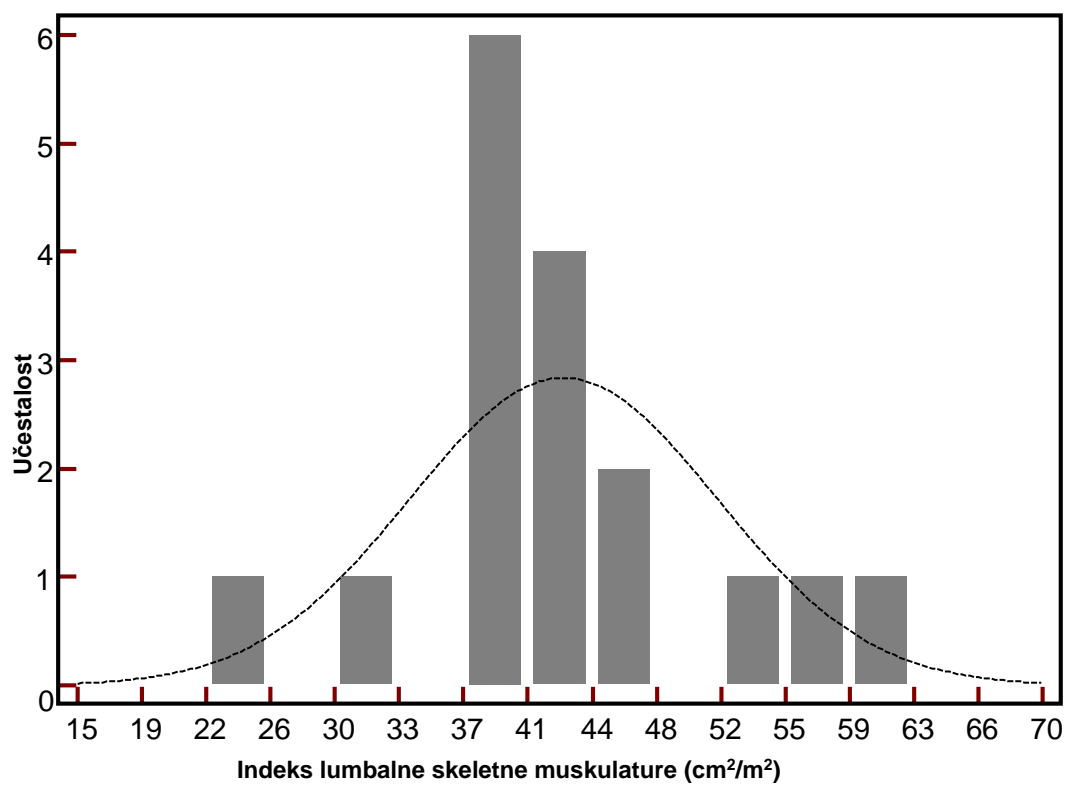
Slika 1. Površina mišića na razini L3 kod žena.



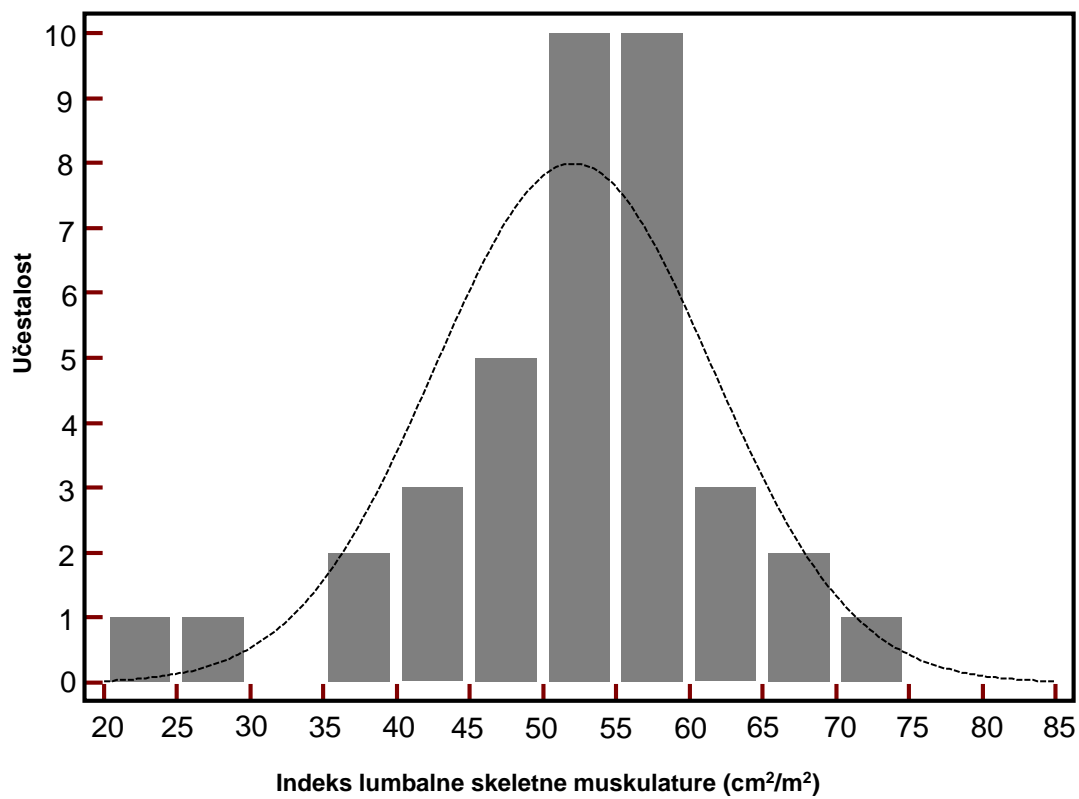
Slika 2. Površina mišića na razini L3 kod muškaraca.



Slika 3. Indeks lumbalne skeletne muskulature na razini L3 kod žena.



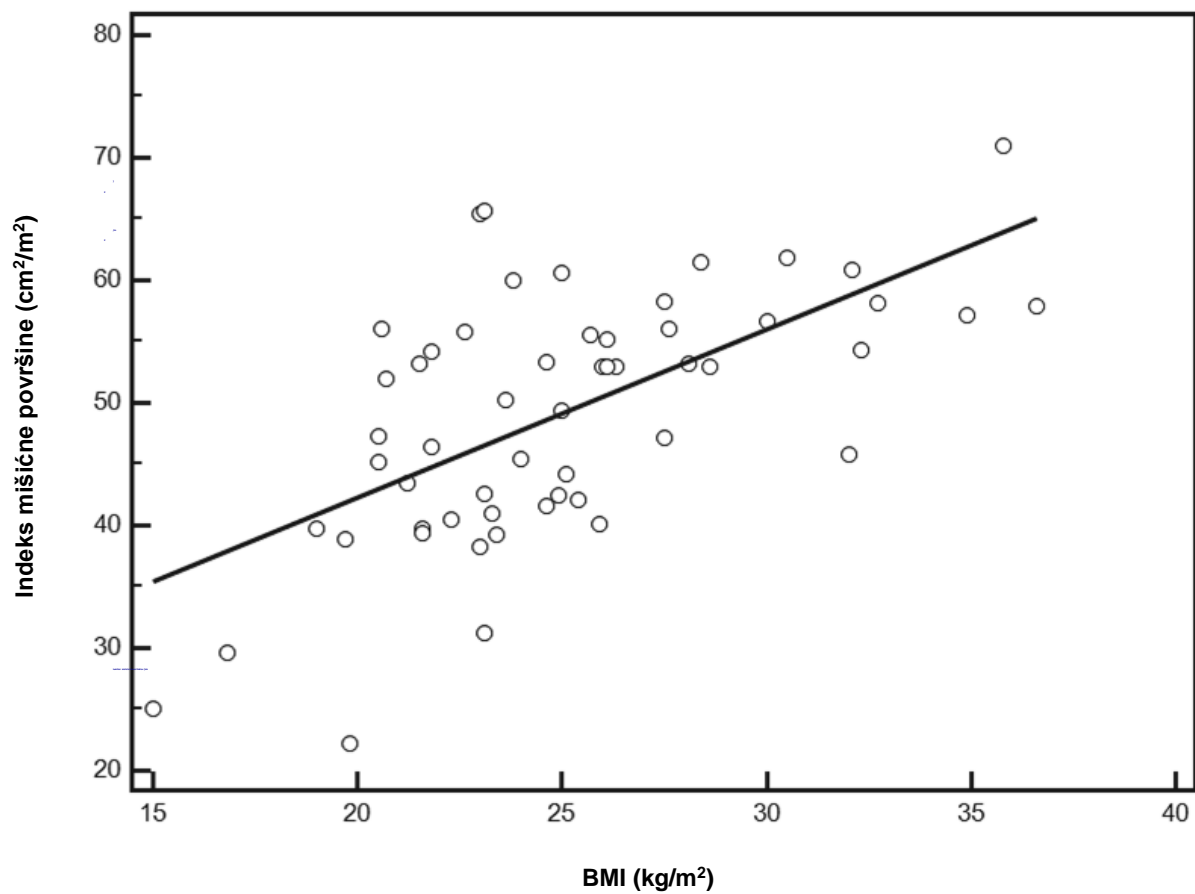
Slika 4. Indeks lumbalne skeletne muskulature na razini L3 kod muškaraca.



U skupini pacijenata s BMI \geq 25,0 (pretili) (n=26), njih devet (34,6%) je uzimajući u obzir kriterije za dijagnozu sarkopenije bilo sarkopenično. Korelacija koja je zamijećena između BMI i indeksa lumbalne skeletne muskulature (LSMI) ($r = 0,614$) prikazana je na slici 5. Prikazan je tjelesni sastav i njegove varijacije u populaciji pacijenata s karcinomom pluća (n = 55). Svaki pacijent pojedinačno je prikazan prema vrijednosti BMI i LSMI. Velika varijabilnost LSMI je vidljiva za svaku vrijednost BMI.

Između ta dva parametra pokazana je statistički značajna povezanost ($r = 0,58$; $P < 0,001$).

Slika 5. Korelacija između indeksa tjelesne mase (BMI) i indeksa lumbalne skeletne muskulature (LSMI) na razini L3.



Determiniran je i sljedeći specifični cilj koji se odnosi na utvrđivanje razlike između biokemijskih parametara u pojedinim skupinama bolesnika u ovisnosti o statusu kaheksije i sarkopenije.

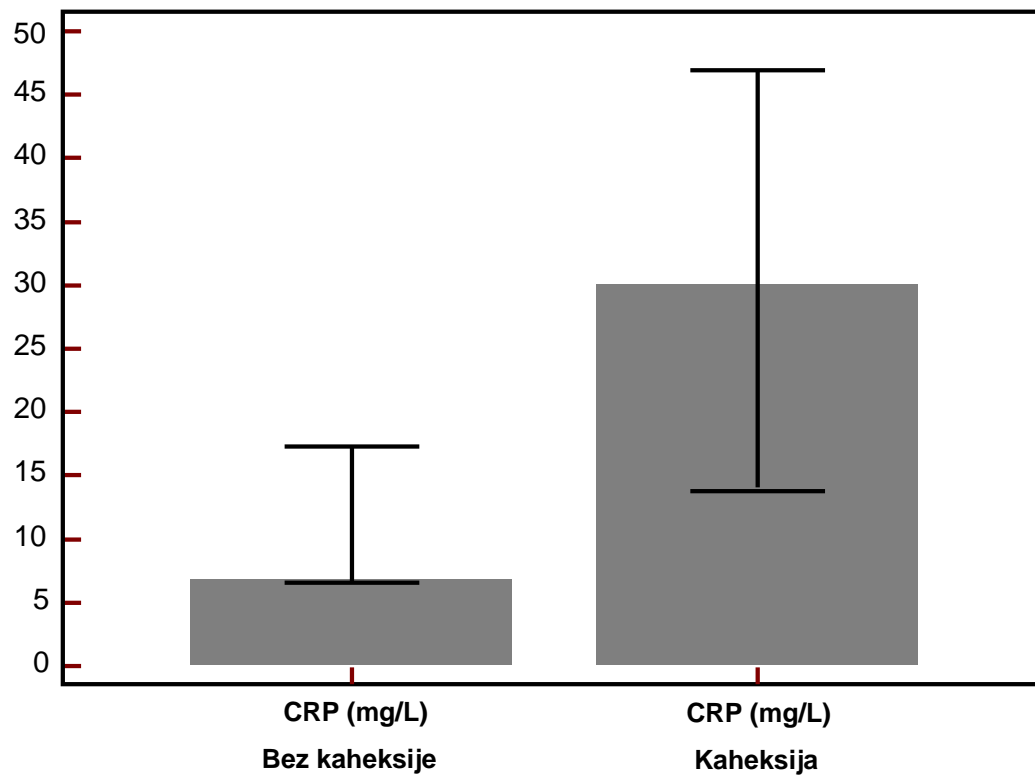
Statistički značajna razlika nađena je između sljedećih parametara u bolesnika s kaheksijom: bolesnici s kaheksijom imali su višu razinu CRP-a (30,1 vs. 6,9 mg/L, $P = 0,020$) i koncentraciju IL-6 (15,2 vs. 7,5 pg/ml, $P = 0,040$), no nižu razinu albumina ($36,5 \pm 5$ vs. 136 ± 17 g/L, $P = 0,035$) i koncentraciju hemoglobina (128 ± 20 vs. 136 ± 17 g/L, $P = 0,035$), nego bolesnici koji nisu bili kahectični (Tablica 2, Slike 6-9).

Tablica 2. Koncentracije mjerenih parametara prema statusu kaheksije.

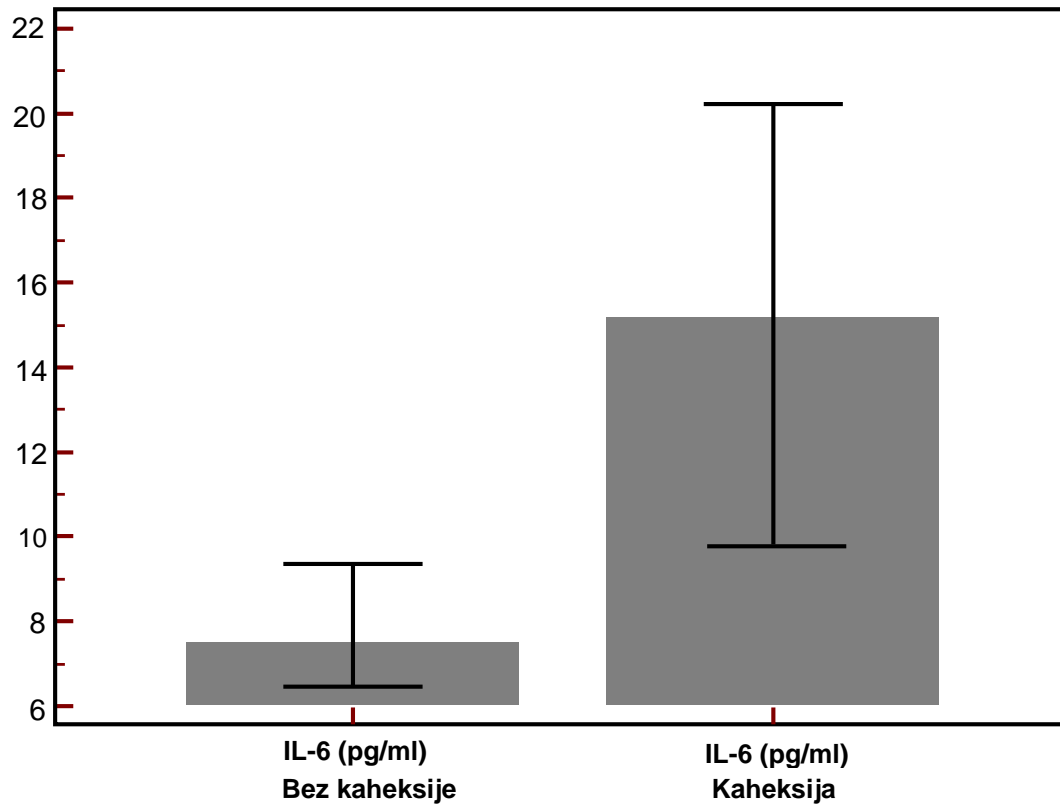
Varijabla	Bolesnici s kaheksijom	Bolesnici bez kaheksije	P (t-test)
	N = 69	N = 31	
Fibrinogen (g/L)	5,9 (4,8-7,0)	5,1 (4,1-6,9)	0,211*
CRP (mg/L)	30,1 (6,5-59,2)	6,9 (3,7-25,5)	0,020*
Interleukin 6 (pg/mL)	15,2 (6,1-32,2)	7,5 (3,6-10,9)	0,040*
Ukupni proteini (g/L)	66 ± 7	67 ± 7	0,515
Albumini (g/L)	36 ± 5	40 ± 5	0,003
Hemoglobin (g/L)	128 ± 20	136 ± 17	0,035

*Mann-Whitney test

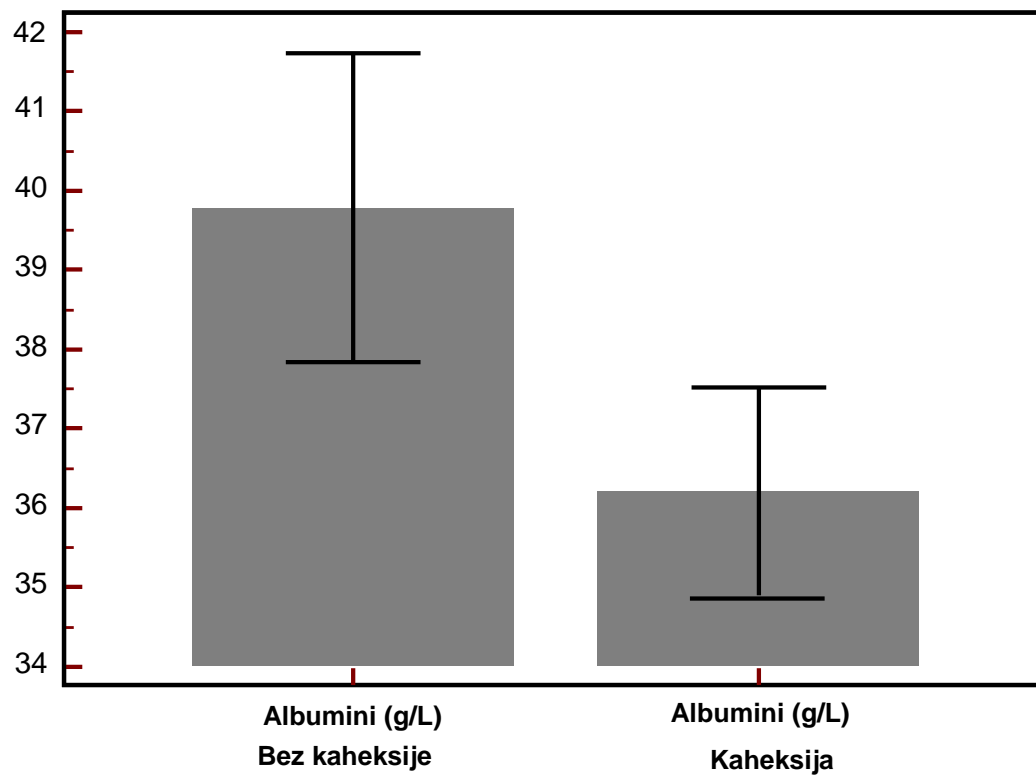
Slika 6. Razlike u koncentracijama CRP-a između dvije skupine bolesnika prema statusu kaheksije.



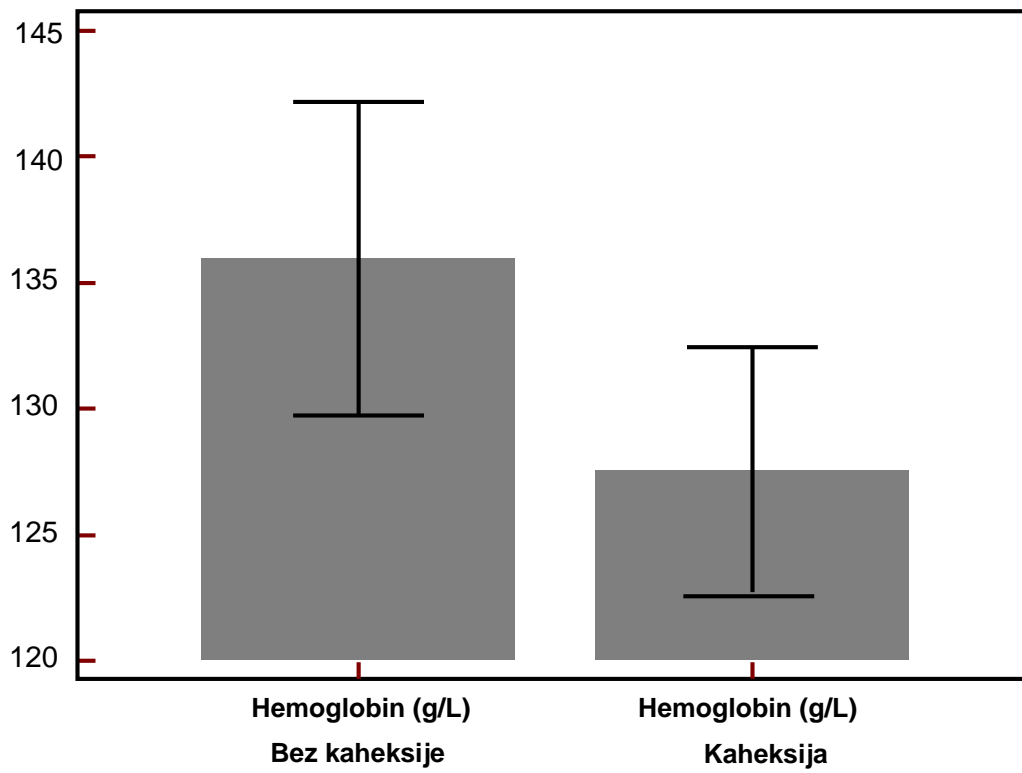
Slika 7. Razlike u koncentracijama interleukina 6 između dvije skupine bolesnika prema statusu kaheksije.



Slika 8. Razlike u razinama albumina između dvije skupine bolesnika prema statusu kaheksije.



Slika 9. Razlike u razinama hemoglobina između dvije skupine bolesnika prema statusu kaheksije.



Nije nađena korelacija između biokemijskog parametra upale CRP-a i IL-6 te antropometrijskih parametara (Tablica 3).

Za svaku kombinaciju parametara, izračunat je Pearsonov odnosno Spearmanov koeficijent korelacije uz pripadajuću razinu statističke značajnosti.

Koncentracije fibrinogena, interleukina 6, CRP-a i ukupnih proteina nisu korelirale niti s jednim od zadanih antropometrijskih parametara.

Pronađena je slaba negativna korelacija između koncentracije albumina i postotka gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = -0,26$; $P = 0,009$); tj. viša koncentracija albumina bila je povezana s manjim gubitkom tjelesne težine.

Slična negativna povezanost pronađena je i za koncentraciju hemoglobina i gubitak tjelesne težine ($r = -0,38$; $P < 0,001$). Ustanovljene su također i slabe pozitivne korelacije između koncentracije hemoglobina i indeksa tjelesne mase ($r = 0,26$; $P = 0,010$) te tjelesne težine ($r = 0,26$; $P = 0,009$).

Zbog značajnih razlika u antropometrijskim parametrima između muškaraca i žena, učinjena je analiza korelacije između mjerenih laboratorijskih i antropometrijskih parametara zasebno za muškarce i žene (Tablice 4 i 5). Za svaku kombinaciju parametara, izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije uz pripadajuću razinu statističke značajnosti.

Kod žena, koncentracije fibrinogena, CRP-a, interleukina 6, albumina i ukupnih proteina nisu korelirale niti s jednim od dostupnih antropometrijskih parametara. Hemoglobin je jedini parametar koji je bio povezan s antropometrijskim pokazateljima. Pronađena je slaba negativna povezanost između koncentracije hemoglobina i postotka gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = -0,48$; $P = 0,005$) i indeksa tjelesne mase ($r = 0,40$; $P = 0,022$).

U podskupini muškaraca pronađeni su drugačiji odnosi između laboratorijskih i antropometrijskih parametara nego kod žena.

Pronađene su slabe negativne korelacije između koncentracije fibrinogena i tjelesne težine ($r = -0,33$; $P = 0,012$), indeksa tjelesne mase ($r = -0,27$; $P = 0,041$), ukupne površine tijela ($r = -0,28$; $P = 0,033$), površine mišića na razini L3 ($r = -0,41$; $P = 0,019$) i indeksa površine mišića na razini L3 ($r = -0,41$; $P = 0,018$). Pozitivna slaba povezanost pronađena je između koncentracije hemoglobina i postotka gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = 0,31$; $P = 0,015$).

Koncentracija CRP-a slabo je korelirala s postotkom gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = 0,29$; $P = 0,004$).

Pronađena je slaba negativna korelacija između tjelesne težine i koncentracije interleukina 6 ($r = -0,33$; $P = 0,019$) te slaba pozitivna korelacija između postotka gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = 0,30$; $P = 0,024$) i koncentracije interleukina 6.

Koncentracija ukupnih proteina imala je slabu negativnu korelaciju s postotkom gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = -0,25$; $P = 0,045$) i indeksom tjelesne mase ($r = -0,39$; $P = 0,001$), dok su koncentracije albumina i hemoglobina pokazale istu slabu obrnutu korelaciju samo s postotkom gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci ($r = -0,42$; $P < 0,001$).

Tablica 3. Korelacije između mjerenih biokemijskih i hematoloških parametara i antropometrijskih parametara za sve bolesnike.

	Fibrinogen	CRP	IL-6	Ukupni proteini	Albumini	Hemoglobin
Tjelesna visina	r = 0,09 P = 0,405	r = 0,10 P = 0,330	r = -0,01 P = 0,922	r = 0,08 P = 0,443	r = -0,04 P = 0,806	r = 0,04 P = 0,702
Tjelesna težina	r = -0,07 P = 0,523	r = -0,08 P = 0,441	r = -0,08 P = 0,436	r = 0,12 P = 0,225	r = 0,17 P = 0,100	r = 0,26 P = 0,009
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = 0,03 P = 0,784	r = 0,19 P = 0,060	r = 0,14 P = 0,175	r = -0,10 P = 0,327	r = -0,26 P = 0,009	r = -0,36 P < 0,001
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = 0 P = 0,988	r = 0,17 P = 0,097	r = 0,13 P = 0,223	r = -0,09 P = 0,369	r = -0,26 P = 0,009	r = -0,38 P < 0,001
Indeks tjelesne mase	r = -0,07 P = 0,505	r = -0,13 P = 0,206	r = -0,08 P = 0,473	r = 0,05 P = 0,626	r = 0,18 P = 0,075	r = 0,26 P = 0,010
Ukupna površina tijela	r = -0,02 P = 0,883	r = -0,04 P = 0,725	r = -0,07 P = 0,531	r = 0,14 P = 0,166	r = 0,15 P = 0,148	r = 0,23 P = 0,019
Površina mišića na razini L3	r = -0,06 P = 0,696	r = -0,20 P = 0,145	r = -0,16 P = 0,284	r = 0,15 P = 0,277	r = 0,19 P = 0,170	r = 0,21 P = 0,117
Indeks površine mišića	r = -0,03 P = 0,843	r = -0,24* P = 0,073	r = -0,17* P = 0,250	r = 0,04 P = 0,771	r = 0,17 P = 0,225	r = 0,21 P = 0,132

Za svaku kombinaciju parametara izračunat je Pearsonov koeficijent korelacije (*Spearmanov koeficijent korelacije) uz pripadajuću razinu statističke značajnosti.

Tablica 4. Korelacije između mjerenih biokemijskih i hematoloških parametara i antropometrijskih parametara za žene.

	Fibrinogen	CRP	IL-6	Ukupni proteini	Albumini	Hemoglobin
Tjelesna visina	r = 0,02	r = 0,22	r = 0,07	r = -0,08	r = -0,21	r = -0,12
	P = 0,918	P = 0,230	P = 0,730	P = 0,647	P = 0,248	P = 0,501
Tjelesna težina	r = 0,18	r = 0,09	r = -0,01	r = 0	r = -0,04	r = 0,19
	P = 0,361	P = 0,636	P = 0,951	P = 0,990	P = 0,819	P = 0,286
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = -0,23	r = 0,11	r = -0,04	r = 0,26	r = -0,02	r = -0,42
	P = 0,225	P = 0,540	P = 0,823	P = 0,150	P = 0,916	P = 0,014
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = -0,26	r = 0,11	r = -0,04	r = 0,22	r = -0,05	r = -0,48
	P = 0,170	P = 0,550	P = 0,822	P = 0,229	P = 0,768	P = 0,005
Indeks tjelesne mase	r = 0,17	r = -0,07	r = 0	r = 0,03	r = 0,12	r = 0,40
	P = 0,372	P = 0,673	P = 0,960	P = 0,882	P = 0,513	P = 0,022
Ukupna površina tijela	r = 0,17	r = 0,12	r = 0,01	r = -0,03	r = -0,09	r = 0,15
	P = 0,383	P = 0,513	P = 0,959	P = 0,892	P = 0,626	P = 0,406
Površina mišića na razini L3	r = 0,45	r = 0,07	r = -0,01	r = 0,20	r = -0,160	r = 0,05
	P = 0,09	P = 0,793	P = 0,960	P = 0,457	P = 0,553	P = 0,855
Indeks površine mišića	r = 0,49	r = -0,06	r = -0,04	r = -0,02	r = -0,07	r = 0,31
	P = 0,062	P = 0,815	P = 0,894	P = 0,952	P = 0,808	P = 0,221

Za svaku kombinaciju parametara, izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije uz pripadajuću razinu statističke značajnosti.

Tablica 5. Korelacije između mjerenih biokemijskih i hematoloških parametara i antropometrijskih parametara za muškarce.

	Fibrinogen	CRP	IL-6	Ukupni proteini	Albumini	Hemoglobin
Tjelesna visina	r = -0,02	r = 0,04	r = -0,11	r = -0,07	r = -0,02	r = 0,02
	P = 0,884	P = 0,773	P = 0,395	P = 0,566	P = 0,884	P = 0,884
Tjelesna težina	r = -0,33	r = -0,16	r = -0,33*	r = 0,03	r = 0,18	r = 0,22
	P = 0,012	P = 0,202	P = 0,019	P = 0,781	P = 0,155	P = 0,069
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = 0,25	r = 0,29*	r = 0,27	r = -0,29	r = -0,41	r = -0,39
	P = 0,053	P = 0,004	P = 0,040	P = 0,020	P < 0,001	P < 0,001
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci	r = 0,31	r = 0,29*	r = 0,30	r = -0,25	r = -0,42	r = -0,42
	P = 0,015	P = 0,004	P = 0,024	P = 0,045	P < 0,001	P < 0,001
Indeks tjelesne mase	r = -0,27	r = -0,16	r = -0,13	r = -0,39	r = 0,15	r = 0,21
	P = 0,041	P = 0,189	P = 0,344	P = 0,001	P = 0,220	P = 0,095
Ukupna površina tijela	r = -0,28	r = -0,14	r = -0,17	r = 0,04	r = 0,17	r = 0,21
	P = 0,033	P = 0,273	P = 0,195	P = 0,740	P = 0,172	P = 0,090
Površina mišića na razini L3	r = -0,41	r = -0,21*	r = -0,17	r = -0,15	r = 0,15	r = 0,27
	P = 0,019	P = 0,127	P = 0,353	P = 0,366	P = 0,370	P = 0,099
Indeks površine mišića	r = -0,41	r = -0,25*	r = -0,17*	r = -0,18	r = 0,16	r = 0,27*
	P = 0,018	P = 0,126	P = 0,349	P = 0,269	P = 0,335	P = 0,098

Za svaku kombinaciju parametara, izračunat je Pearsonov koeficijent korelacije uz pripadajuću razinu statističke značajnosti (*Spearmanov koeficijent korelacije).

Sljedeći determinirani specifični cilj istraživanja bio je utvrditi značajne predskazatelje pojave teških nuspojava kemoterapijskog liječenja.

Bilo koji neželjeni događaj koji može ili ne mora biti povezan s medicinskim liječenjem javio se u 43.3% pacijenata kojima je apliciran prvi ciklus kemoterapije te je proglašen kemoterapijskom toksičnošću. Stupanj toksičnosti ≥ 2 opažen je u 57.2% bolesnika, a hematološka toksičnost u 33.3% (Tablica 6) (87).

Nije nađena statistički značajna razlika između skupine kahektičnih i nekahektičnih bolesnika s obzirom na učestalost kemoterapijske toksičnosti te hematološku toksičnost (Tablice 7 i 8).

Slično tome, nije nađena niti razlika između skupine sarkopeničnih i nesarkopeničnih bolesnika te kemoterapijske toksičnosti i izdvojene hematološke toksičnosti (Tablice 9 i 10).

Nisu pronađene statistički značajne razlike u vrijednostima antropometrijskih parametara prema toksičnosti kemoterapije (Tablica 11).

Pronađene su statistički značajne razlike u koncentracijama mjerenih laboratorijskih parametara prema toksičnosti kemoterapije. Bolesnici s teškim nuspojavama imali su statistički značajno nižu koncentraciju ukupnih proteina (60 g/L (59-67) g/L vs. 67 g/L (65-73); $P = 0,001$) i albumina (34 g/L (31-37) vs. 39 g/L (35-42); $P < 0,001$) u odnosu na bolesnike bez nuspojava ili s lakšim nuspojavama (Tablica 12).

Temeljem učinjene analize univarijatne logističke regresije, sljedeći su značajni predskazatelji kemoterapijske toksičnosti (OR; 95% CI): gubitak tjelesne mase u prethodnih 6 mjeseci (kg, %) (OR = 1.07, $p < 0,049$), CRP (OR = 1,01, $p > 0,028$), koncentracija proteina (OR = 0,89, $p < 0,03$) i albumina kao najznačajnijeg predskazatelja (OR (95 % CI) = 0,85; $p < 0,001$) (Tablica 13).

Navedene varijable unesene su u multivarijatni stupnjeviti regresijski model. Nakon analize, jedini statistički značajni predskazatelj pojave teških nuspojava ostala je koncentracija albumina: OR (95 % CI) = 0,85 (0,76 - 0,94); $p < 0,001$. Niža koncentracija albumina povezana je s pojavom teških nuspojava.

Tablica 6. Toksičnost kemoterapije.

Varijabla	N	%
Bolesnici bez nuspojava	55	56,7%
Bolesnici s nuspojavama	42	43,3%
Nuspojave prema stupnju* (N = 42)		
Grade 0	2	4,8%
Grade 1	16	38,1%
Grade 2	12	28,6%
Grade 3	5	11,9%
Grade 4	6	14,3%
Grade 5	1	2,4%
Hematološke nuspojave		
Ne	28	66,7%
Da	14	33,3%

* National Common Toxicity Criteria for Adverse Events

Tablica 7. Toksičnost kemoterapije prema statusu kaheksije bolesnika.

Nuspojave	Kaheksija		P*
	Ne N=31	Da N=66	
Stupanj 0 i 1	25	48	0,612
Stupanj > 1	6	18	

*Fisherov egzaktni test.

Tablica 8. Pojava hematoloških nuspojava prema statusu kaheksije bolesnika.

Hematološke nuspojave	Kaheksija		P*
	Ne N=31	Da N=66	
Bez hematoloških nuspojava	26	57	0,762
Hematološke nuspojave	5	9	

*Fisherov egzaktni test.

Tablica 9. Toksičnost kemoterapije prema statusu sarkopenije bolesnika.

Nuspojave	Sarkopenija		P*
	Ne N=28	Da N=24	
Stupanj 0 i 1	20	20	0,345
Stupanj > 1	8	4	

*Fisherov egzaktni test.

Tablica 10. Pojava hematoloških nuspojava prema statusu sarkopenije bolesnika.

Hematološke nuspojave	Sarkopenija		P*
	Ne N=28	Da N=24	
Bez hematoloških nuspojava	24	21	1,000
Hematološke nuspojave	4	3	

*Fisherov egzakti test.

Tablica 11. Vrijednosti antropometrijskih parametara prema toksičnosti kemoterapije.

	Stupanj 0 i 1	Stupanj > 1	p*
	N = 73	N = 24	
Tjelesna visina (cm)	170 (167-176)	171 (163-175)	0,601
Tjelesna težina (kg)	68 (63-79)	68 (62-79)	0,963
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (kg)	7 (2-10)	8 (0-3)	0,097
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (%)	8 (3-13)	10 (5-17)	0,152
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	24,0 (21,5-26,2)	23,5 (21,2-28,6)	0,900
Ukupna površina tijela (m ²)	1,81 (1,70-1,95)	1,81 (1,71-1,93)	0,897
Površina mišića na razini L3 (cm ²)	153,19 (117,30-167,97)	141,05 (113,10-158,63)	0,373
Indeks površine mišića (cm ² /m ²)	50,72 (42,5-56,4)	51,6 (39,5-55,9)	0,515

*Mann-Whitney test

Tablica 12. Koncentracije mjerenih laboratorijskih parametara prema toksičnosti kemoterapije.

Varijabla	Stupanj 0 i 1	Stupanj > 1	p*
	N = 73	N = 24	
Fibrinogen (g/L)	5,8 (4,6-7,0)	6,0 (4,75-7,1)	0,736
CRP (mg/L)	15,5 (5,0-56,8)	31,7 (4,8-92,3)	0,296
Interleukin 6 (pg/mL)	9,4 (6,0-21,6)	15,8 (4,7-42,1)	0,329
Ukupni proteini (g/L)	67 (65-73)	60 (59-67)	0,001
Albumini (g/L)	39 (35-42)	34 (31-37)	<0,001
Hemoglobin (g/L)	133 (123-142)	120 (104-142)	0,1229

*Mann-Whitney test

Tablica 13. Logistička regresijska analiza za pojavu teških nuspojava (stupanj toksičnosti > 1).

Varijabla	Univarijatna regresijska analiza		Multivarijatna regresijska analiza	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Dob (godine)	1,04 (0,98-1,09)	0,183		
Spol (muški) (N, %)	0,99 (0,37-2,61)	0,967		
Centralne metastaze (N, %)	1,02 (0,25-4,10)	0,982		
Tjelesna visina (cm)	0,99 (0,94-1,04)	0,617		
Tjelesna težina (kg)	0,99 (0,97-1,03)	0,987		
Gubitak tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (kg)	1,09 (1,01-1,19)	0,027		
Postotak gubitka tjelesne težine u proteklih 6 mjeseci (%)	1,07 (1,00-1,14)	0,049		
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	1,03 (0,93-1,14)	0,589		
Ukupna površina tijela (m ²)	0,79 (0,09-6,61)	0,832		
Površina mišića na razini L3 (cm ²)	0,99 (0,97-1,01)	0,440		
Indeks površine mišića (cm ² /m ²)	0,99 (0,93-1,06)	0,742		
Kaheksija (N, %)	1,56 (0,55-4,43)	0,402		
Sarkopenija (N, %)	0,50 (0,13-1,93)	0,314		
Fibrinogen (g/L)	1,02 (0,78-1,32)	0,899		
CRP (mg/L)	1,01 (1,00-1,02)	0,028		
Interleukin 6 (pg/mL)	1,00 (0,99-1,01)	0,842		
Ukupni proteini (g/L)	0,89 (0,82-0,96)	0,003		
Albumini (g/L)	0,85 (0,76-0,94)	0,001	0,85 (0,76-0,94)	< 0,001
Hemoglobin (g/L)	0,98 (0,95-1,00)	0,077		

OR – engl. *odds ratio*; omjer izgleda; CI – engl. *confidence interval*; interval pouzdanosti.

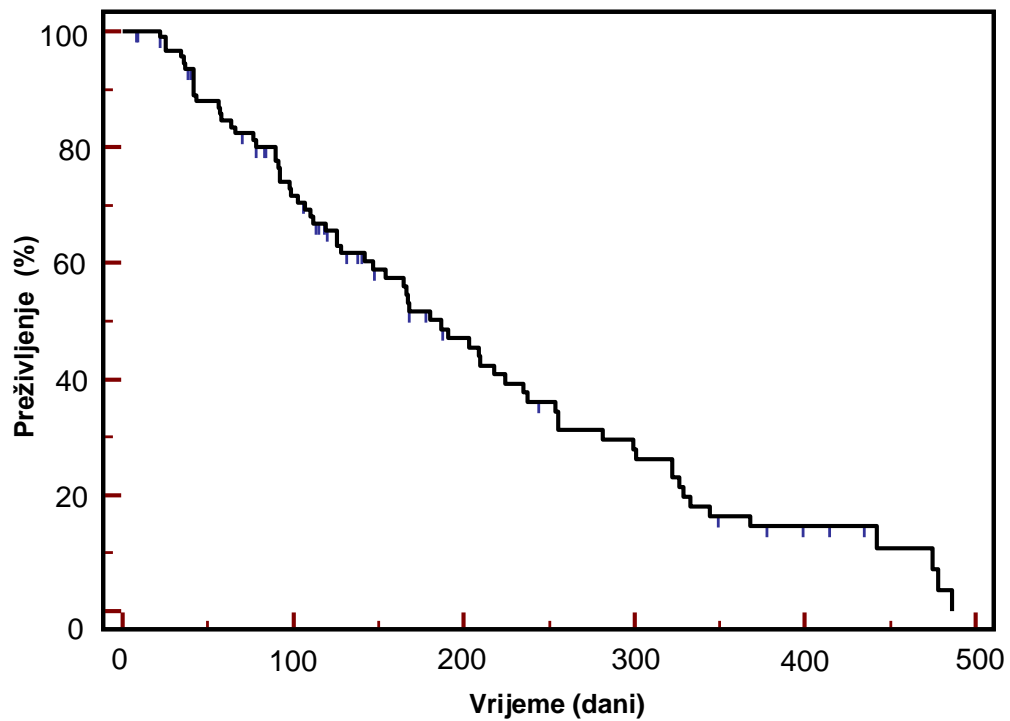
Determinirani specifični cilj istraživanja bio je utvrditi prognostičke čimbenike vremena do progresije bolesti.

Na slici 10 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja preživljenja 67 bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti. Za sve bolesnike izračunato je vrijeme od početka terapije do progresije bolesti. U trenutku završetka obrade podataka, cenzorirani podaci uključuju bolesnike sa smrtnim ishodom (N = 9), bolesnike izgubljene iz praćenja (N = 11) i bolesnike u tijeku liječenja kod kojih još nije došlo do progresije bolesti (N = 13). Medijan preživljenja do progresije iznosio je 187 dana.

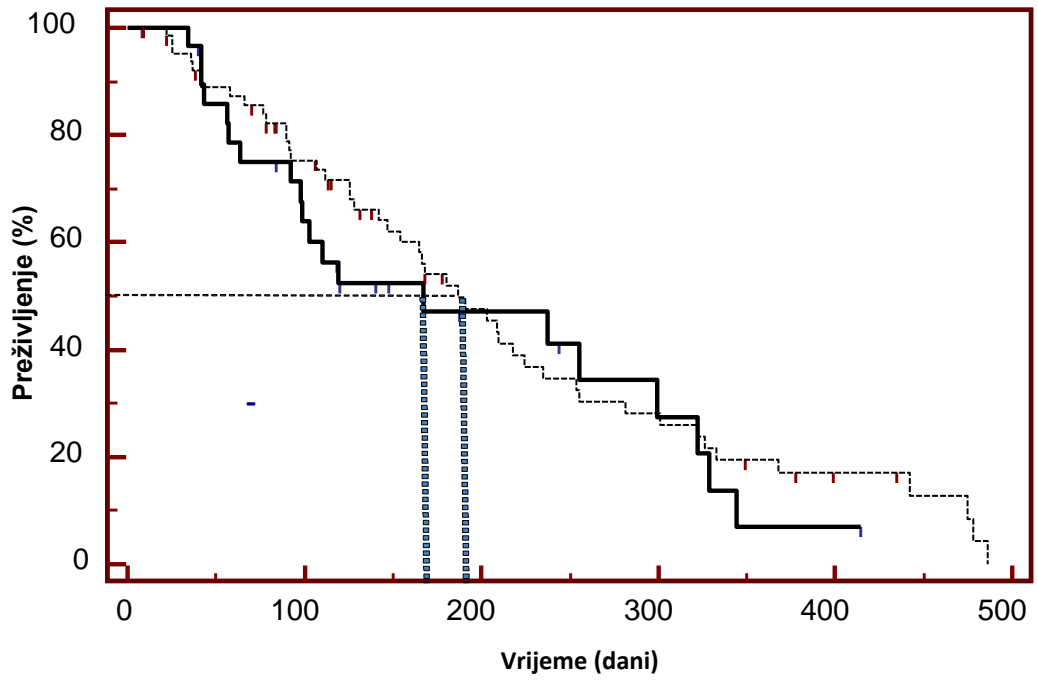
Između dvije skupine bolesnika prema statusu kaheksije, nisu nađene statistički značajne razlike u vremenu do progresije bolesti (kahektični 187 dana vs. nekahektični 167 dana) (Hazard ratio (HR) (95 % CI) = 0,83 (0,8 - 1,43); p = 0,470) (Slika 11).

Također, nije nađena statistička značajnost u vremenu do progresije bolesti između skupina bolesnika prema statusu sarkopenije (sarkopenični 218 dana vs. nesarkopenični 209 dana) (Hazard ratio – HR (95 % CI) = 1,00 (0,51 - 1,99); P = 0,980) (Slika 12).

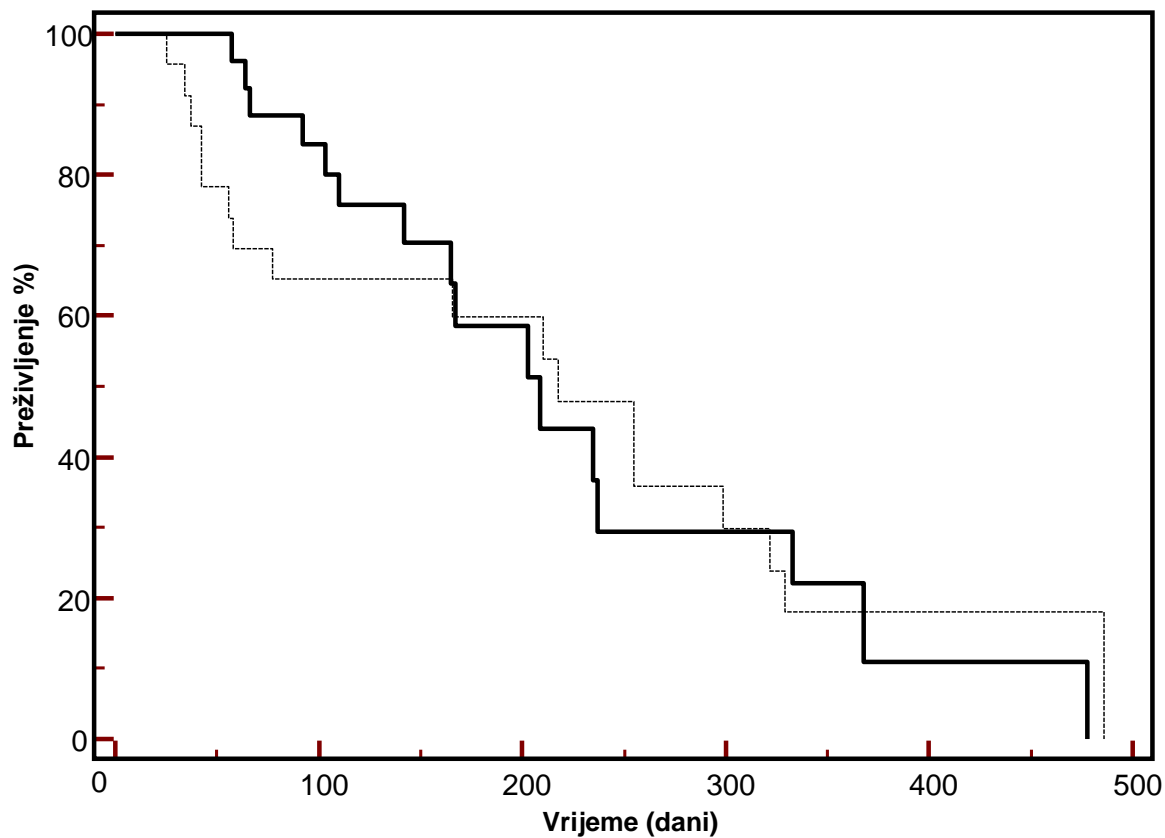
Slika 10. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do progresije.



Slika 11. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do progresije prema statusu kaheksije. Vrijeme do progresije bolesti za bolesnike s kaheksijom iznosi 187 dana (isprekidana crta), a za bolesnike bez kaheksije 167 dana (puna crta).



Slika 12. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do progresije prema stupnju sarkopenije. Vrijeme do progresije bolesti za bolesnike sa sarkopenijom iznosi 218 dana (isprekidana crta), a za bolesnike bez sarkopenije 209 dana (puna crta).



Nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju između bolesnika s koncentracijom IL-6 nižom od medijana (IL-6 < 10,9) i onih koji imaju razinu IL-6 iznad medijana (IL-6 > 10,9); HR = 1,25 (0,76 - 2,08); p = 0,364. Stoga je zaključak da nema povezanosti IL-6 i progresije bolesti.

Na osnovu izmjerenih parametara, površine skeletnih mišića na razini L3 i izračunatom indeksu lumbalne skeletne muskulature, nije bilo moguće odrediti referentnu vrijednost LSMI koja bi bila povezana s ishodom ili značajnom razlikom u vremenu do tumorske progresije, kao što je prikazano u istraživanju Prada i suradnika (53).

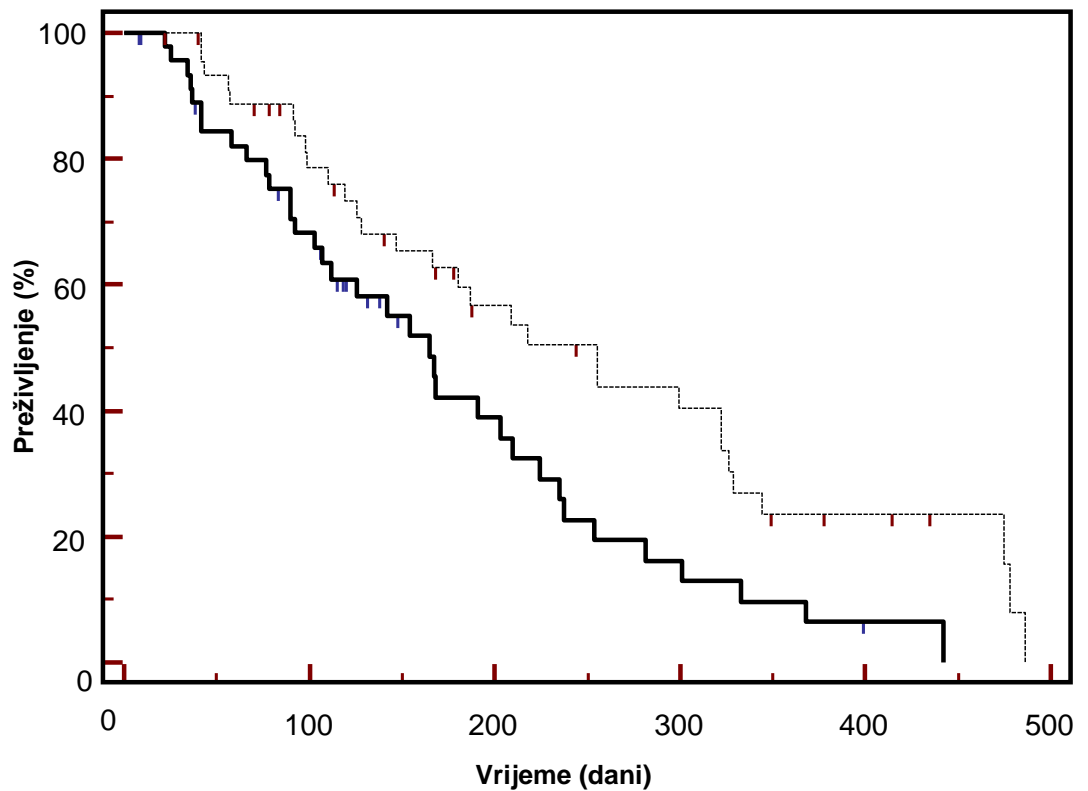
Kako je koncentracija albumina identificirana kao najznačajniji predskazatelj pojave teških nuspojava, učinjena je analiza povezanosti krivulje preživljenja u podskupinama bolesnika s koncentracijom albumina višom od medijana (albumini > 37,5 g/L; N = 47) i koncentracijom nižom od medijana (albumini < 37,5 g/L; N = 46).

Na slici 13, prikazana je usporedba vremena do tumorske progresije između grupe bolesnika koji su imali nižu koncentraciju albumina od medijana (< 37,5 g/L; N = 46) te višu (> 37,5 g/L; N = 47). Vrijeme do tumorske progresije bolesti u pacijenata s razinom albumina nižom od medijana bilo je 165 dana (puna crta), dok je u onih s višom razinom iznosilo 255 dana (isprekidana crta). Razlika u vremenima do tumorske progresije je statistički značajna (HR (95 % CI) = 0,55 (0,33 - 0,90); p = 0,011). Ovdje treba istaknuti da je upravo razina albumina, prikazana kao medijan od 37,5 g/L, *cut-off* vrijednost koja razgraničava bolesnike u odnosu na ishod bolesti.

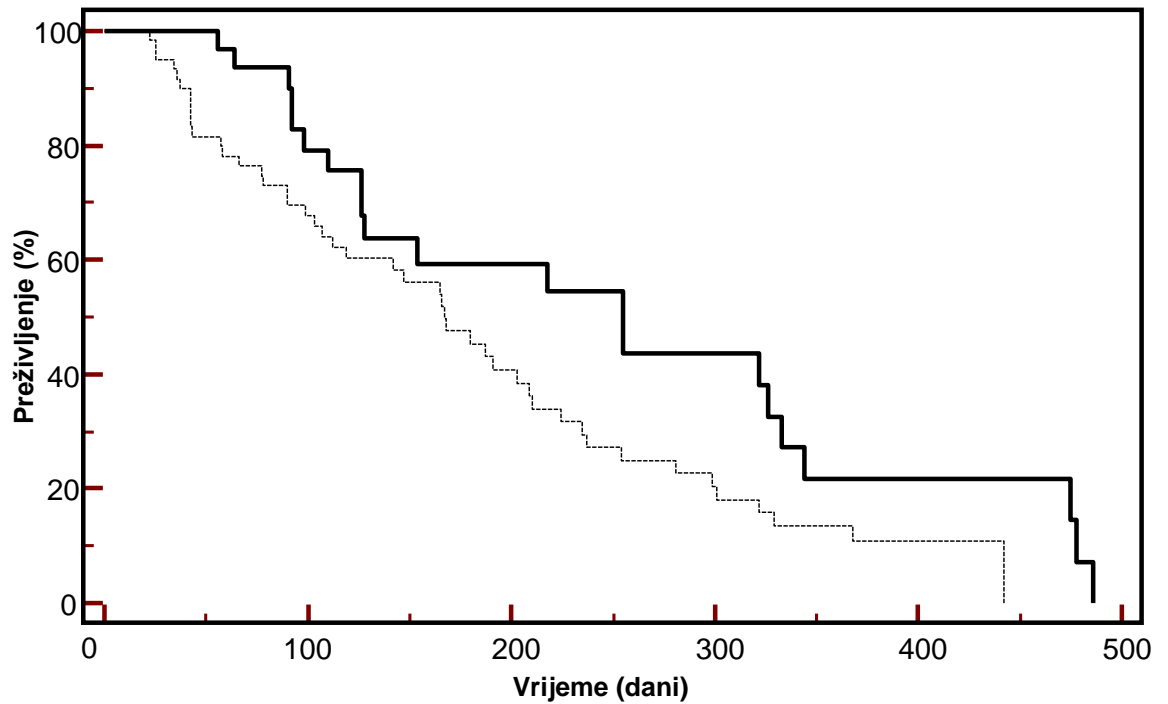
Analizom skupina bolesnika s razinom CRP-a nižom ili višom od 8 mg/L, osvjedočena je statistički značajna razlika krivulja preživljenja. Pacijenti s razinom CRP-a nižom od 8 mg/L imali su vrijeme do tumorske progresije 255 dana (128 - 330), dok su oni s višom razinom imali 167 dana (112 - 209), što je statistički značajna razlika (HR (95 % CI) = 0,60 (0,37 - 0,97); p = 0,040 (Slika 14).

Ovim istraživanjem dokazano je da su predskazateljski i prognostički čimbenici u bolesnika s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća razina albumina i vrijednost CRP-a, dok gubitak na tjelesnoj težini te status sarkopenije nisu nađeni da kao samostalni parametri čine predskazateljske i prognostičke čimbenike.

Slika 13. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do progresije prema koncentraciji albumina. Vrijeme do tumorske progresije bolesti u pacijenata s nižom razinom albumina (< 37,5 g/L) bilo je 165 dana (puna crta), dok je u onih s višom razinom iznosilo 255 dana (isprekidana crta). Razlika u vremenima do tumorske progresije je statistički značajna (HR (95% CI) = 0,55 (0,33 - 0,90); p = 0,011).



Slika 14. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do progresije prema koncentraciji CRP-a. Pacijenti s razinom CRP-a nižom od 8 mg/L imali su vrijeme do tumorske progresije 255 dana (128 - 330) (puna crta), dok su oni s višom razinom CRP-a imali 167 dana (112 - 209) (isprekidana crta). Razlika u vremenima do tumorske progresije je statistički značajna (HR (95 % CI) = 0,60 (0,37 - 0,97); p = 0,040).



6 RASPRAVA

Tumorski rast u ljudi povezan je s brojnim metaboličkim promjenama koje su uzrokom sindroma anoreksije-kaheksije. Sindrom tumorske anoreksije-kaheksije je visoko zastupljen među pacijentima koji boluju od karcinoma, a naročito pacijentima oboljelim od karcinoma pluća. Često je u kliničkoj praksi tumorska kaheksija zanemarena, a njeno bolje razumijevanje će zasigurno doprinijeti očuvanju nutritivnog statusa pacijenata tijekom onkološkog liječenja.

Ranije je istaknuto da gubitak tjelesne mase ima simptomatsku, ali i predskazateljsku i prognostičku značajnost.

Tumorska kaheksija i gubitak skeletne muskulature (sarkopenija) su česte u pacijenata s ne-mikrocelularnim karcinomom pluća te su povezane s lošim preživljenjem (80,88).

Koristeći iste kriterije za dijagnozu kaheksije (36), incidencija tumorske kaheksije varira od 45.6 % u studiji Kimure i suradnika (89) do 69 % u ovdje prikazanih pacijenata s dijagnozom ne-mikrocelularnog karcinoma pluća. Ista studija (89) pokazala je u 32.4 % pacijenata i promjene u statusu tumorske kaheksije prije započinjanja onkološkog liječenja te tri mjeseca nakon započinjanja liječenja (pojava kaheksije, ili povrat na status bez kaheksije). Značajno kraće preživljenje zapaženo je u onih bolesnika koji su bili kaheksični prije započinjanja onkološkog liječenja.

Indeks tjelesne mase je parametar koji prema varijablama koje su uključene u izračun, ništa ne govori o tjelesnom sastavu (odnos masnog i mišićnog tkiva) koji je u klinici vrlo bitan i često se pogrešno tumači. Promjene u odnosu masnog i mišićnog tkiva su opsežno razrađene u literaturi (43,61,90). Sarkopenija – gubitak skeletne mišićne mase – može se javiti neovisno o pretilosti, odnosno vrijednosti BMI te predstavlja mjerljivu varijablu tjelesnog sastava, a kako je ona jedna od komponenata koja doprinosi tumorskoj kaheksiji, uvrštena je u dijagnostičke kriterije tumorske kaheksije.

Koristeći CT kao zlatni standard mjerenja mišićne mase u bolesnika s ne-mikrocelularnim karcinomom pluća, Baracos i suradnici (88) opazili su visoku prevalenciju sarkopeničnih bolesnika – 46.8 %, zastupljenu u svim kategorijama BMI. Zastupljenost po spolu iznosila je: 61% u muškaraca i 31% u žena.

O velikoj varijabilnosti tjelesnog sastava u pretilih bolesnika s karcinomom saznajemo iz analiziranih CT studija. Prado i suradnici (91) su među pretilim bolesnicima oboljelim od karcinoma

pluća ili gastrointestinalnog trakta evidentirali 15 % sarkopeničnih bolesnika. Sarkopenija je u ovom slučaju bila neovisni rizični čimbenik lošeg preživljenja u usporedbi s onim bolesnicima koji su bili samo pretili. U istraživanju koje su proveli Martin i suradnici (80), niža skeletna mišićna masa u pacijenata koji boluju od karcinoma također je rezultirala lošim preživljenjem.

Zaključuje se da poznavanje tjelesne mase nije dovoljno da bi se prepoznao loš ishod, već je naročito u skupini pretilih bolesnika potrebno mjeriti skeletnu mišićnu masu.

Varijabilnost u razinama razgraničenja (*cut-off*) indeksa lumbalne skeletne mase (53,80,89) može se objasniti različitostima u tipu karcinoma, stadiju bolesti, etničkoj pripadnosti, kulturološkom okruženju i indeksu tjelesne mase, iako su metode mjerenja skeletne mišićne mase slične usprkos gore spomenutim različitostima.

Postotak pacijenata sa sarkopenijom je ovdje iznosio 47 % (26/55), 60,5 % muškaraca i 17 % u žena. Statistički je značajna razlika indeksa lumbalne skeletne mase između muškaraca i žena, u prvih je indeks skeletne mase značajno viši. Koristeći *cut-off* koji su primijenili Fearon (36) i Prado (53) u svojim istraživanjima, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine obzirom na status sarkopenije, no statistički značajna razlika s obzirom na krivulje preživljenja, odnosno vrijeme do progresije bolesti nije nađena. Vjerojatno je razlog tomu izostanak optimalne razine razgraničenja LSMI mjerenog CT-om koji se osniva na citološko / histološkom tipu karcinoma, stadiju bolesti, etnicitetu ili kako je već navedeno u visokom postotku sarkopeničnih pacijenata u ovom istraživanju.

Zaključno, na temelju rezultata koji su ovdje prikazani, nema statistički značajne razlike u krivuljama preživljenja između pacijenata s kaheksijom i onih bez kaheksije te između onih koji su bili sarkopenični i onih koji to nisu. Moguće objašnjenje za takav rezultat je visoki postotak kahektičnih i sarkopeničnih bolesnika u kohorti.

Većina pacijenata oboljelih od karcinoma pluća – 96 %, imala je BMI koji je odgovarao stadiju pretilosti ili normalnoj tjelesnoj težini. Zanimljivo je da od 26 bolesnika koji su prema BMI klasificirani u skupinu pretilih, 9 njih je bilo sarkopenično (34,6 %). Ovaj podatak objašnjava gubitak mišićne mase dok je masno tkivo ili održano ili je u porastu (53). Sarkopenija je opažena u svim kategorijama BMI, s približno polovicom pacijenata (47 %) ispod *cut-off* vrijednosti LSMI koja je povezana s mortalitetom i funkcijskom slabošću (53).

Nedavno istraživanje Kima i suradnika (92) evaluiralo je prognostičku značajnost CT-om verificirane sarkopenije u pacijenata s mikrocelularnim karcinomom pluća (SCLC). Koristili su dvije

različite *cut-off* vrijednosti u definiranju sarkopenije. Kada su koristili razinu razgraničenja prema preporukama konsenzusa o kaheksiji (36), sarkopenija je bila neovisni prognostički čimbenik. Pacijenti koji su bili sarkopenični imali su kraći medijan ukupnog preživljenja, u odnosu na one koji nisu bili sarkopenični. Suprotno tome, kada su koristili nižu razinu razgraničenja u ovisnosti o etnicitetu (93) prevalencija je bila niža te nije nađena statistička razlika.

Razlog izostanka utjecaja kaheksije i sarkopenije na vrijeme do tumorske progresije u ovom radu, je vjerojatno u činjenici da je pacijentima kod kojih je zamijećen i objektiviziran gubitak na tjelesnoj masi uvedena enteralna prehrana koja je poboljšala njihov nutritivni status, te dovela do sprečavanja daljnjeg gubitka tjelesne mase ili čak povrata tjelesne mase.

Još uvijek ne postoje snažni predskazatelji odgovora na onkološko liječenje citostaticima kao ni prognostički čimbenici. Najčešće se kao prognostički čimbenik uzima opći funkcionalni status (PS, ECOG), no on je temeljen na subjektivnoj procjeni o fizičkoj aktivnosti i funkcioniranju pacijenta.

Osim općeg funkcionalnog statusa, u literaturi se spominju i drugi značajni predskazateljski i prognostički čimbenici kao što su gubitak tjelesne mase i sistemska upala.

Mjerenje sistemskog upalnog odgovora (CRP) je neovisni prognostički čimbenik pacijenata s karcinomom. Kombinacija upalnih parametara CRP-a i albumina čini modificirani Glasgow prognostički rezultat (mGPS). Ova kombinacija zajedno s IL-6 korelira s gubitkom tjelesne mase. mGPS je najviše istražen i provjeravan prognostički bodovni sistem i ima jasnu prednost pred općim funkcionalnim statusom (75).

Ovdje prikazani rezultati, slično kao i rezultati u studiji Simmonsa i suradnika (75) pretpostavljaju da je gubitak tjelesne mase kao rani prognostički čimbenik u karcinoma manje značajan od općeg funkcionalnog statusa i mGPS. Gubitak tjelesne mase može biti okidač za proširivanje reevaluacije bolesti (traganje za recidivom / progresijom), nutritivnu intervenciju ili razgovor s bolesnikom i njegovom obitelji o stadiju bolesti u kojem se bolesnik nalazi te iscrpljivanju svih mogućnosti diferentnog onkološkog liječenja.

Posebno je u literaturi izdvojen prvi stadij kaheksije – pre-kaheksija (71). Karakterizira ga značajno smanjena mišićna funkcija, no bez promjena tjelesnog sastava. Usprkos prisutnoj sistemske upali, izostaje lokalni upalni signal u mišićnom tkivu – UPS proteolitička aktivnost. Čimbenici koji su odgovorni za prijenos sistemske upale na lokalnu upalu u mišiću za sada nisu poznati.

Koncentracija albumina, CRP i razina IL-6 su bili diskriminirajući čimbenici između dvije skupine pacijenata, onih kaheksičnih i ne-kaheksičnih. Između značajnih čimbenika kemoterapijske

toksičnosti (gubitak tjelesne mase u posljednjih 6 mjeseci, CRP, razina proteina i albumina), razina albumina se pokazala jedina koja je bila statistički značajna kao predskazatelj kemoterapijske toksičnosti. Niža razina koncentracije albumina korelirala je s većom toksičnošću kemoterapije i kraćim preživljenjem.

Kao moguće ograničenje u ovom istraživanju izdvaja se prevalencija sarkopenije u žena koja je iznosila svega 17 %, u odnosu na muškarce – 60 %. Kako žene čine jednu trećinu ispitanika, moguće da je to imalo utjecaja na rezultat.

U ovom se istraživanju CT pokazao kao pouzdana metoda za izračunavanje mišićne površine. Metoda je jednostavna, lako ponovljiva i reproducibilna te ne koristi skupi software. Njena preciznost izražena je pogreškom od 1,4 % (53). Ograničenje postoji u definiranju *cut-off* vrijednosti indeksa skeletne mišićne površine.

Konačno, u onkologiji se koristi BSA za izračunavanje doza citostatika, a BSA kao i BMI izvedeni su iz podataka o visini i tjelesnoj težini. Kako oba parametra ne govore puno o tjelesnom sastavu, a dokazano je da je tjelesni sastav važna odrednica kemoterapijske toksičnosti te sklon varijabilnosti, potrebno je imati to u vidu pri izračunavanju doze citostatika. Ovdje je prikazano kako odnos između BSA i indeksa skeletne mišićne površine nije snažno povezan ($r^2 = 0,614$), a isto tako i odnos između BMI i mišićne površine na razini L3 ($r^2 = 0,358$ za muškarce te $r^2 = 0,343$ za žene), te BSA i *fat free mass* $r^2 = 0,55$ (88). Kako se lijek distribuira u odjeljku koji se označava kao *fat-free mass*, ako je on nizak, volumen u kojem se distribuira lijek je malen i postoji potencijalna mogućnost povećane toksičnosti. Ovakav je koncept utjecaja tjelesnog sastava na dozu citostatika razrađen kod karcinoma kolona i 5-fluorouracila te karcinoma dojke i kapecitabina, dok se za ne-mikrocelularni karcinom pluća tek treba utvrditi povezanost sa citostaticima koji se koriste u liječenju u odnosu na tjelesni sastav u velikim kohortama ispitanika.

Koliko su važni čimbenici koji mogu doprinijeti donošenju odluke o adekvatnom onkološkom pristupu liječenju pacijenta oboljelih od karcinoma pluća, prikazano je u ovoj disertaciji.

7 ZAKLJUČAK

Tumorska kaheksija je multifaktorijski katabolički sindrom karakteriziran nastupom gubitka skeletne mišićne mase sa ili bez gubitka masnog tkiva (94). Povezana je sa smanjenom fizičkom aktivnosti, težim podnošenjem onkološkog liječenja citostaticima, smanjenom kvalitetom života i lošom prognozom.

Rizik gubitka tjelesne mase u bolesnika s karcinomom ovisi o dobi, konstituciji, tipu karcinoma, stadiju bolesti i terapijskom pristupu.

Karcinom pluća je vodeći uzrok karcinomske smrtnosti u svijetu, dok je ne-mikrocelularni karcinom pluća najčešći tip plućnog karcinoma. Usprkos nedavnim novijim terapijskim opcijama u liječenju karcinoma pluća, petogodišnje preživljenje pacijenata s metastatskom bolesti ostaje nepromijenjeno, manje od 20%.

Kod pacijenata s uznapredovalim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća (stadij IIIB i IV) postoje mogućnosti onkološkog liječenja (kemoterapija, radioterapija te ciljana terapija) i/ili suportivnog liječenja, odnosno palijativne skrbi (95). Trenutno nema dobrih predskazatelja koristi od kemoterapijskog liječenja.

Prognoza bolesti ovisi o općem funkcionalnom statusu, no i o cijelom nizu drugih prognostičkih faktora – gubitku tjelesne mase i sistemske upali.

Biokemijski parametri, CRP i razina albumina značajniji su predskazatelji kemoterapijske toksičnosti i preživljenja, no kaheksija i sarkopenija. Potrebno je bolje razumijevanje uloge tumorske kaheksije i sarkopenije u proširenom ne-mikrocelularnom karcinomu pluća kako bi se pronašle nove terapijske nutritivne mogućnosti te novi koncept izračuna doze citostatika prema kilogramu mišićne mase na temelju CT-om izmjerenih vrijednosti na razini L3 segmenta kralježnice.

Ovdje prezentirani rezultati daju očekivani doprinos biomedicinskim znanostima kroz:

1. Razvoj znanstvene misli o potrebi i važnosti prepoznavanja kaheksije i sarkopenije u pacijenata oboljelih od ne-mikrocelularnog karcinoma pluća
2. Definiranje postupaka slikovne analize pomoću kompjutorizirane tomografije, izračunavanje mišićne površine koristeći Hounsfieldove jedinice bez skupocjenih softvera, što je pokazano u ovom istraživanju
3. Razvoj znanstvene misli o međusobnom odnosu različitih antropometrijskih parametara - indeksa tjelesne mase, tjelesne površine i indeksa mišićne mase
4. Prepoznavanje gubitka mišićne mase – sarkopenije kod bolesnika koji ne gube značajno na tjelesnoj masi

5. Prepoznavanje gubitka mišićne mase - sarkopenije kod bolesnika koji su pretili
6. Razvoj znanstvene misli o važnosti mjerenja biokemijskih faktora upale – CRP-a i razine albumina, koji su predskazateljski i prognostički čimbenici u bolesnika s ne-mikrocelularnim karcinomom pluća koji započinju onkološko liječenje
7. Razvoj znanstvene misli o potrebi individualiziranja doze kemoterapeutika prema nemasnoj tjelesnoj masi (formula za izračun koristi upravo gore navedeno mjerenje CT-om mišićne površine), umjesto normaliziranja doze pomoću tjelesne površine (BSA).

Ovdje prikazani rezultati potvrđuju sistemski upalni odgovor - CRP te razinu albumina važnim predskazateljima kemoterapijske toksičnosti, ali i prognostičkim čimbenicima preživljenja.

Status kaheksije i sarkopenije nije se pokazao predskazateljima kao ni prognostičkim čimbenicima, a razlog može biti visoka prevalencija kahektičnih i sarkopeničnih bolesnika u studijskoj kohorti, kao i izostanak definiranja *cut-off* vrijednosti indeksa skeletne mišićne mase koja bi bila povezana s ishodom bolesti.

Ovdje prikazani rezultati definirali su *cut-off* vrijednost albumina od 37.5 g/L povezanu s kraćim preživljenjem bolesnika u studijskoj kohorti.

8 SAŽETAK

Uvod. Tumorska kaheksija i sarkopenija često se javljaju u bolesnika oboljelih od karcinoma i povezani su s lošim ishodom. Većina ispitivanja tumorske kaheksije i sarkopenije učinjena je kod pacijenata sa solidnim tumorima različitog podrijetla te trenutno ne postoje definirani predskazatelji koristi diferentnog onkološkog liječenja citostaticima ili preživljenja u pacijenata koji boluju od uznapredovalog karcinoma.

Hipoteza. Glavna hipoteza. Kaheksija i sarkopenija u bolesnika s proširenim ne-mikrocelularnim karcinomom pluća uzrokuju slabiji odgovor na onkološku terapiju, uz veću toksičnost kemoterapije i kraće vrijeme do progresije bolesti, a time i kraće preživljenje u odnosu na skupinu bolesnika koji nisu kahektični i/ili sarkopenični.

Pomoćne hipoteze. Bolesnici kod kojih je izmjerena niža razina albumina prije započetog onkološkog liječenja imaju veću mogućnost razvitka kemoterapijske toksičnosti i kraće vrijeme do progresije bolesti.

Povišeni biokemijski parametri upale – CRP i IL-6 su češće prisutni u bolesnika s kaheksijom i sarkopenijom.

Ispitanici i metode. Prospektivno istraživanje provedeno je od prosinca 2013. godine do travnja 2015. godine. U studijsku kohortu uključeno je 100 bolesnika (bijelaca) oboljelih od uznapredovalog ne-mikrocelularnog karcinoma pluća stadija IIIB i IV koji su se javili u Kliniku za plućne bolesti Jordanovac, u Zavod za tumore pluća i sredoprsja.

Prikupljeni su i izračunati antropometrijski, biokemijski i hematološki parametri (CRP, albumini, proteini, IL-6, hemoglobin) te analiza tjelesnog sastava (ukupna mišića površina, indeks mišićne površine) kod svakog pacijenta prije započinjanja dvojnog kemoterapijskog protokola s platinom.

CT-om je mjerena površina mišića na razini L3, a sarkopenija je definirana koristeći prethodno evaluirane granične vrijednosti. Kemoterapijska toksičnost je evaluirana nakon apliciranog prvog ciklusa kemoterapije, a vrijeme do tumorske progresije je izraženo u danima od dana aplikacije kemoterapeutika do dana kada je verificirana radiološka progresija bolesti.

Rezultati. Od 100 pacijenata uključenih u istraživanje, 67 su bili muškarci, medijan starosti 64 godine. Medijan vremena do tumorske progresije bolesti iznosio je 187 dana. Prevalencija kaheksije i sarkopenije u studijskoj kohorti iznosila je 69% i 47%.

CRP, IL-6 i razina albumina u kahektičkih i nekahektičkih bolesnika je bila statistički značajno različita ($p = 0,020$, $p = 0,040$, $p = 0,003$).

Kaheksija i sarkopenija nisu se pokazali predskazateljima kemoterapijske toksičnosti niti vremena do tumorske progresije. Suprotno tome, razina albumina s utvrđenom gornjom vrijednosti od 37,5 g/L pokazala se kao predskazatelj kemoterapijske toksičnosti (OR (95% CI) = 0,85; $p < 0,001$) i preživljenja (HR (95% CI) = 0,55).

Zaključak. Razina albumina prepoznata je kao predskazatelj kemoterapijske toksičnosti i preživljenja. Kaheksija odnosno sarkopenija ovdje nisu prepoznate kao predskazatelji, vjerojatno zbog visoke prevalencije u studijskoj kohorti (69 %, odnosno 47 %). Ovakve spoznaje se u klinici mogu koristiti za individualiziranje onkološke terapije.

Ključne riječi: tumorska kaheksija, sarkopenija, ne-mikrocelularni karcinom pluća, kemoterapijska toksičnost

9 SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Cancer cachexia as a predictor of chemotherapy toxicity and time-to-tumor progression in patients with advanced non-small cell lung cancer

Dražena Srdić, 2017.

Abstract

Background. Cancer cachexia and sarcopenia are frequently observed in cancer patients and associated with poor survival. The majority of studies of cancer cachexia and sarcopenia have been done in patients with solid tumors of different origin, and there are currently no good predictors of the benefit of chemotherapy or factors that predict survival in advanced cancer.

The purpose of our prospective study was to evaluate prevalence of cachexia and sarcopenia using international consensus definition and criteria for diagnosis in patients with diagnosed advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB and IV and their relation to chemotherapy toxicity and survival prediction. A secondary aim was to compare several biochemical and haematological markers (CRP, IL-6, protein and albumin) with time to tumor progression in order to assess prognostic value or to guide a treatment.

Patients and Methods. Between December 2013 and April 2015, the prospective cohort study of one hundred Caucasian patients with advanced NSCLC stage IIIB or IV, who were referred consecutively to Department for Respiratory Diseases "Jordanovac" was evaluated. Anthropometric measurements and biochemical / haematological data (CRP, albumin, protein, IL-6, haemoglobin) together with body composition measurements (total muscle cross sectional area, lumbar skeletal muscle index) were obtained for each patient before starting with platinum-doublet therapy. Skeletal muscle cross-sectional area at the third lumbar vertebra was measured by computerized tomography, and sarcopenia was defined using a previously published cut-off point. Toxicity was assessed after cycle 1 of treatment and time-to-tumor progression was determined prospectively.

Results. One hundred patients with advanced lung cancer were recruited: 67 were male, median age was 64 years. The median time to disease progression was 187 days. The prevalence of cachexia and sarcopenia in study cohort was 69 %, and 47 %, respectively. CRP, IL-6 and albumin concentration in cachectic, compared to non-cachectic patients

demonstrated statistically significant difference ($p = 0,020$, $p = 0,040$, $p = 0,003$). Cachexia and sarcopenia were not found to be predictors of chemotoxicity nor time to tumor progression. On the contrary, albumin concentration with established cut-off point of 37.5 g/L was clearly proved as the predictive factor of both chemotoxicity (OR (95% CI) = 0.85; $p < 0.001$) and survival (HR (95% CI) = 0,55).

Conclusion. Albumin level has shown to be more important predictive marker of chemotherapy toxicity and survival than cachexia and sarcopenia. This approach in clinical settings can be used to guide the choice of oncologic treatment.

Key words: Cancer cachexia, sarcopenia, non-small cell lung cancer, chemotherapy toxicity

10 LITERATURA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . CA Cancer J Clin. 2015;65(1):29.
2. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542–50.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2008;26(21):3543–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
4. Hui D, De La Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH, Torres-Vigil I, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. Supportive Care in Cancer. 2013. p. 659–85.
5. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Genet [Internet]. 2002;3(11):883–9. Available from: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=4676a858-1b53-4bcc-b8da-f08d8b30ad5e@sessionmgr115&vid=1&hid=118>
6. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: A review of research prior to Medline. International Journal of Cardiology. 2002. p. 7–14.
7. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Bellantone R, Pacelli F, Busquets S, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2001;280(5):R1518–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294777>
8. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793–9.
9. Norton J a, Stein TP, Brennan MF. Whole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without known cancer. Ann Surg. 1981;194(2):123–8.
10. Lundholm K, Bennegard K, Eden E, Svaninger G, Emery PW, Rennie MJ. Efflux of 3-methylhistidine from the leg in cancer patients who experience weight loss. Cancer Res. 1982;42(11):4807–11.

11. Lundholm K, Edstrom S, Ekman L, Karlberg I, Bylund AC, Schersten T. A comparative study of the influence of malignant tumor on host metabolism in mice and man: evaluation of an experimental model. *Cancer* [Internet]. 1978;42(2):453–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/679148>
12. Warren RS, Jeevanandam M, Brennan MF. Comparison of hepatic protein synthesis in vivo versus in vitro in the tumor-bearing rat. *J Surg Res*. 1987;42(1):43–50.
13. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1807–19.
14. Bistrian B. Systemic Response to Inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(SUPPL.3).
15. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1345–50.
16. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, J.M. A, F.J. L-S. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1(3):245–51.
17. Mantovani G. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: Interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. By Declan Walsh et al. *Supportive Care in Cancer* (2003) 11:60-62. *Supportive Care in Cancer*. 2003. p. 494–5.
18. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8:265–9.
19. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Jatoi A, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr*. 2006;25(2):245–59.
20. Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: A multicenter study. *Cancer*. 2004;101(5):1090–8.
21. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med*. 2004;36(7):518–29.
22. Sullivan DH, Lui L, Roberson PK, Bopp MM, Rees JC. Body weight change and mortality in a cohort of elderly patients recently discharged from the hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(10):1696–701.
23. Sullivan DH, Johnson LE, Bopp MM, Roberson PK. Prognostic significance of monthly weight

- fluctuations among older nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):M633–9.
24. Wheeler D a, Gibert CL, Launer C a, Muurahainen N, Elion R a, Abrams DI, et al. Weight loss as a predictor of survival and disease progression in HIV infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1998. p. 80–5.
 25. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, Knox TA, Tchetgen E, Gorbach SL. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):230–6.
 26. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3):444–7.
 27. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(1 Suppl):S29–46.
 28. Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(3):M168–73.
 29. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):228–35.
 30. Wilson MMG, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, et al. Appetite assessment: Simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1074–81.
 31. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953–60.
 32. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C a, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53–9.
 33. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.

- 2000;55(12):M709–15.
34. Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Spec No:5–8.
 35. Strasser F. Diagnostic criteria of cachexia and their assessment: decreased muscle strength and fatigue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):417–21.
 36. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011. p. 489–95.
 37. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome--awareness, prevention and management. *Head & neck oncology*. 2009. p. 4.
 38. Moses AGW, Slater C, Barber MD, Preston T, Fearon KCH. Physical activity level in patients with pancreatic cancer cachexia. *Br J Surg [Internet]*. John Wiley & Sons, Inc.; 2002;89:42. Available from: 10.1046/j.1365-2168.89.s.1.27_3.x\nhttp://ezproxy.library.uvic.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=6689651&site=ehost-live&scope=site
 39. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193–201.
 40. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491–7.
 41. Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231–3.
 42. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2011. p. 337–9.
 43. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2001. p. 231–43.
 44. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(12):M772–7.

45. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1710–5.
46. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. In: *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008.
47. A AS, Stewart C, Patel H, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia: from epidemiological evidence to underlying mechanisms. *J Dev Orig Heal Dis.* 2010;1(3):150–7.
48. Thompson DD. Aging and sarcopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(4):344–5.
49. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.
50. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):769–74.
51. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV lean mass, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2006. p. 1059–64.
52. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *American Journal of Epidemiology.* 2004. p. 413–21.
53. 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(7):629–35.
54. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):475–82.
55. Song MY, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):874–80.

56. Tan BHL, Birdsell L a, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2009;15(22):6973–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887488>
57. Prado CMM, 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(11):3264–8.
58. Prado CMM, 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.
59. Prado CMM, Birdsell L a, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(4):269–75.
60. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i – xii, 1–253.
61. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187–93.
62. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755–63.
63. Gray DS, Fujioka K, Colletti PM, Kim H, Devine W, Cuyegkeng T, et al. Magnetic-resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(4):623–7.
64. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P. Visceral fat accumulation measured by magnetic resonance imaging in relation to serum lipids in obese men and women. *Atherosclerosis*. 1992;94(2-3):171–81.
65. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Visceral adipose tissue: Relations between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):271–8.
66. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total Body Skeletal Muscle and Adipose Tissue Volumes: Estimation from a Single Abdominal Cross-Sectional Image. *J Appl Physiol*. 2004;97:2333–8.

67. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:997–1006.
68. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, Hesse DG, Manogue KB, Kenney JS, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med*. 1989;170(5):1627–33.
69. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(8):1609–19.
70. Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, Sirera R. Anorexia-cachexia syndrome in cancer: Implications of the ubiquitin-proteasome pathway. *Supportive Care in Cancer*. 2006. p. 1173–83.
71. Op den Kamp CM, Langen RC, Minnaard R, Kelders MC, Snepvangers FJ, Hesselink MK, et al. Pre-cachexia in patients with stages I-III non-small cell lung cancer: Systemic inflammation and functional impairment without activation of skeletal muscle ubiquitin proteasome system. *Lung Cancer*. 2012;76(1):112–7.
72. Gioulbasanis I, Pallis A, Vlachostergios PJ, Xyrafas A, Giannousi Z, Perdikouri IE, et al. The Glasgow Prognostic Score (GPS) predicts toxicity and efficacy in platinum-based treated patients with metastatic lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;77(2):383–8.
73. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003;327(7408):195–8.
74. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pr*. 2012;8(1935-469X (Electronic)):63–6.
75. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, et al. Prognosis in advanced lung cancer - A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2015;88(3):304–9.
76. Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Fanelli FR. The “parallel pathway”: A novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Internal and Emergency Medicine*. 2011. p. 105–12.

77. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10(22):50.
78. Wheelwright S, Darlington A-S, Hopkinson JB, Fitzsimmons D, White A, Johnson CD. A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Support CARE CANCER*. SPRINGER; 2013;21(9):2625–36.
79. Ross PJ, Ashley S, Norton a, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004;90(10):1905–11.
80. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47.
81. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: A position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2014. p. 1492–9.
82. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:527–58.
83. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol*. 1998;85(1):115–22.
84. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 1998;351(9106):871–5.
85. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CMM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: Contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1173–9.
86. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arcangeli G, Meropol NJ. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity: Analysis of a large scale phase III trial. *Cancer*. 1995;75(1):11–7.

87. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ. 2010;2009:0–71.
88. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1133S – 1137S.
89. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer.* 2014;1699–708.
90. Cosquéric G, Sebag A, Ducolombier C, Thomas C, Piette F, Weill-Engerer S. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *Br J Nutr.* 2006;96(5):895–901.
91. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition.* 2012. p. 583–601.
92. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1.
93. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(8):885–92.
94. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* 2009;89(2):381–410.
95. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leighl N, et al. Communicating with realism and hope: Incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1278–88.

11 PUBLIKACIJE

1. Srdic D, Plestina S, Sverko-Peternac A, Nikolac N, Simundic AM, Samarzija M. Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support Care Cancer*. 2016;24(11):4495-502. doi: 10.1007/s00520-016-3287-y.

12 KRATKA BIOGRAFIJA

Dražena Srdić rođena je 1974. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnu klasičnu školu i Jezičnu gimnaziju. Godine 1993. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu te diplomira 1999. godine kao odličan student. Odmah po završetku pripravničkog staža u Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Zagrebu, postaje znanstveni novak na Katedri za ginekologiju i opstetriciju iste bolnice sve do 2003.g.

Specijalizaciju iz Interne medicine završava 2009.g., a subspecijalizaciju iz pulmologije 2014.g. Od 2003.g. zaposlena je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac.

Poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završava 2014.g.

Tijekom svog školovanja dobitnica je Rektorove nagrade za najbolji znanstveni rad studenata te brojnih stipendija kao i međunarodne Medisove nagrade za objavljeni znanstveni rad iz područja pulmologije za 2016.g. Aktivno sudjeluje na domaćim i međunarodnim skupovima kao autor ili koautor znanstvenih radova te publicira u znanstvenoj literaturi.

Autor je 10 radova indeksiranih u bazi podataka Current Contents, te radova indeksiranih u drugim bazama podataka kao i koautor poglavlja u knjigama.

Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog pulmološkog društva te član Hrvatskog torakalnog društva.