

Iskustva Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC Split u konkomitantnoj kemoradioterapiji raka pluća nemalih stanica 3D konformalnom tehnikom - dozimetrijska studija

Vuletić, Vide

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:626393>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Vide Vuletić

**ISKUSTVA KLINIKE ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU U KONKOMITANTNOJ
KEMORADIOTERAPIJI RAKA PLUĆA NEMALIH
STANICA 3D KONFORMALNOM TEHNIKOM -
DOZIMETRIJSKA STUDIJA**

Diplomski rad

Split, 2019. godina

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Vide Vuletić

**ISKUSTVA KLINIKE ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU U KONKOMITANTNOJ
KEMORADIOTERAPIJI RAKA PLUĆA NEMALIH
STANICA 3D KONFORMALNOM TEHNIKOM -
DOZIMETRIJSKA STUDIJA**

**EXPERIENCES OF THE ONCOLOGY AND
RADIOTHERAPY CLINIC IN CONCOMITANT
CHEMORADIOTHERAPY OF NON-SMALL CELL LUNG
CANCER WITH 3D CONFORMAL TECHNIQUES -
DOSIMETRIC STUDY**

Diplomski rad / Master's Thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

Split, 2019. Godina

Rad je ostvaren na: Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split

Rad sadrži:

- 37 tablica
- 7 grafova
- 1 sliku

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Tihani Boraski Jelavić koja je svojim znanstvenim i stručnim savjetima oblikovala ideju i pomogla mi u izradi ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti i svojim bližnjima, pogotovo roditeljima na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Želim se zahvaliti i svim kolegama i djelatnicima Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC Split za nesebičnu pomoć u svakome trenutku.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija raka pluća	1
1.2. Etiologija.....	2
1.3. Rizični čimbenici.....	2
1.3.1. Pušenje.....	2
1.3.2. Nasljedne sklonosti.....	3
1.3.3. Ostali rizični čimbenici.....	3
1.4. Klasifikacija karcinoma pluća.....	4
1.5. Klinička slika.....	5
1.6. Dijagnostički postupci.....	6
1.7. Određivanje stupnja proširenosti bolesti.....	8
1.8. Liječenje nesitnostaničnog karcinoma pluća.....	12
1.8.1. Radioterapija.....	12
1.8.1.1. Planiranje radioterapije.....	12
1.8.1.2. Ocrtavanje ciljnih volumena.....	13
1.8.1.3. QUANTEC.....	15
1.8.2. Konkomitantna kemoradioterapija.....	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	20
3. ISPITANICI I METODE.....	21
3.1. Ispitanici.....	21
3.2. Statistički postupci.....	22
4. REZULTATI.....	23
4.1. Medijani doza i prekoračenja.....	23
4.2. Toksičnost liječenja.....	27
4.3. Odnos toksičnosti i prekoračenja doza.....	29
4.4. Trendovi prekoračenja doze na rizične organe.....	32
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČAK.....	45
7. SAŽETAK.....	46
7. SUMMARY.....	47

8. LITERATURA.....	48
ŽIVOTOPIS.....	54

1. UVOD

1.1. Epidemiologija raka pluća

Na svjetskoj razini rak postaje sve značajniji socioekonomski i javnozdravstveni problem, samo u 2018. godini je zabilježeno 18 078 957 novooboljelih od malignih bolesti. Od svih karcinoma, karcinom pluća je najčešći uzročnik smrti te čini 11,6% svih novodijagnosticiranih slučajeva. Broj umrlih od raka pluća je u 2018. godini bio 1 761 007, što je 19,9% od ukupnog broja oboljelih od karcinoma pluća. Rizik obolijevanja do 75. godine je 20% za muškarce, a 18% za žene (1). Smrtnost od karcinoma pluća je rasla sve do 1991. godine kada se prvi put bilježi blagi pad za muškarce, a 2000. godine i za žene. Tome je doprinijela promjena kulture i trenda pušenja, te sustavno zabranjivanje pušenja u javnim i raznim privatnim ustanovama. Kako se kroz godine bilježi sve veći broj žena koje puše, stopa smrtnosti se kod njih smanjuje tek za 1,5% godišnje u odnosu na muškarce, kod kojih stopa smrtnosti opada za 3% godišnje.(2)

Iza bolesti kardiovaskularnog sustava, rak je najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, te je u 2015. godini incidencija malignih bolesti iznosila 535,55/100 000. Stopa mortaliteta je bila 333,3/100 000, a odnos smrtnosti muškaraca prema ženama je iznosio 57:43(3). Od 2001. do 2015. godine, ukupan broj novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma pluća se smanjio za 15%, no usprkos tome, u 2021. godini Hrvatska se s incidencijom karcinoma pluća od 34,3/100 000 nalazila među 20 zemalja s najvišom incidencijom (4, 5).

Karcinom pluća u Hrvatskoj se po incidenciji i mortalitetu u muškaraca nalazi na prvom mjestu, a u žena na četvrtom mjestu po incidenciji, a na trećem mjestu po mortalitetu (6).

Karcinomi pluća se dijele na dvije skupine: karcinomi pluća malih stanica (eng. small cell lung cancer – SCLC) i karcinomi pluća nemalih stanica (eng. non-small cell lung cancer – NSCLC), temeljem njihove različite kliničke prezentacije i terapijskog postupka. Karcinomi nemalih stanica čine otprilike 85% svih karcinoma pluća s petogodišnjim preživljenjem od samo 1% (7, 8). Incidencija karcinoma pluća dosegla je vrhunac u razvijenim zemljama poput Amerike i Zapadne Europe, dok je u zemljama u razvoju, kao što je Kina, još uvijek u porastu (9). Smanjenjem broja aktivnih pušača u

razvijenim zemljama svijeta, karcinom pluća nemalih stanica sada se najviše pojavljuje među bivšim pušačima (10).

1.2. Etiologija

Kada se određeni broj stanica plućnog tkiva počne usljed mutacija nekontrolirano dijeliti, dolazi do nastanka karcinoma pluća. Kada se u regijama gena odgovornih za kontrolu staničnog rasta i diobe nakupi dovoljan broj mutacija, te u regijama odgovornim za kontrolu mehanizama popravaka oštećene DNA, nastaje nekontrolirana proliferacija stanica koja formira tumorsko tkivo. Genetske mutacije koje dovode do karcinoma pluća većinom su nasljedne te ih nazivamo ih somatskim. Najčešće somatske mutacije u karcinomu pluća nemalih stanica (NSCLC) nastaju u genima koji kodiraju receptor za epidermalni čimbenik rasta, EGFR (engl. *Epidermal growth factor receptor*), KRAS (engl. *Kirsten rat sarcoma*) ili se pak radi o fuzijama gena ALK (engl. *Anaplastic lymphoma kinase*) s EML-4 (engl. *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*). Navedeni geni kodiraju transmembranske proteine koji sudjeluju u putevima stanične signalizacije, a njihova pretjerana aktivacija uslijed mutacije dovodi do proliferacije. Ipak, jedni od glavnih faktora koji pridonose većoj učestalosti somatskih mutacija su navike te okolišni čimbenici tj. izlaganje kancerogenim tvarima. (11, 12).

1.3. Rizični čimbenici

1.3.1. Pušenje

Za razliku od danas, u 1920-im godinama karcinom pluća činio je samo 1 % svih tumora u Sjedinjenim Američkim Državama. Incidencija karcinoma pluća rasla je disproporcionalno prema porastu incidencije svih ostalih tumora, a proporcionalno porastu broja pušača (13). Konzumacija duhanskih proizvoda je dokazano najvažniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma pluća (14). Prvi znanstveni dokaz štetnosti konzumacije duhanskih proizvoda je objavljen 1938. godine kada je Pear u svojoj studiji o dugovječnosti povezo pušenje sa smanjenim očekivanim životnim vijekom (15). Katran, koji preostaje nakon što se iz duhanskog dima izdvoji nikotin i voda je dokazano je (16). U dimu cigareta nalazi se više od 4000 kemijskih spojeva od kojih su

mnogi kancerogeni. Dokazano je 50 karcinogena, a od posebne važnosti su: policiklički ugljikovodici, benzen, arsen, krom, bizmut i nitrozamini koji postaju karcinogeni tek metaboličkom aktivacijom, a uz lokalno djelovanje imaju i sistemsko (17, 18).

1.3.2. Nasljedne sklonosti

Osobe koje u prvom koljenu imaju člana obitelji koji je obolio od karcinoma pluća imaju 1,88 puta veću šansu za obolijevanje od karcinoma pluća od ostatka populacije (19). Povećan rizik obolijevanja također imaju i ljudi s T790M mutacijom u EGFR genu, koja je pronađena u obiteljima gdje su zabilježeni multipli slučajevi nesitnostaničnog karcinoma pluća. Studije koje su istraživale cjelokupni genom ukazuju na gene koji povećavaju rizik od obolijevanja na regijama kromosoma 5p15.33, 6p21, 15q24, 6q23, i 13q31.3 (20). Geni koji se nalaze na tim regijama kodiraju enzime koji sudjeluju u metabolizmu nikotina i ostalih spojeva koji se nalaze u duhanskom dimu. Heterozigoti za mutaciju na kromosomu 15 imaju 30 % veću šansu za oboljenje, a homozigoti 70 % do 80 %. Navedena genska regija odgovorna je za kodiranje podjedinica nikotinskog receptora (21). Potrebna su daljnja istraživanja utjecaja polimorfizama gena odgovornih za kodiranje enzima koji metaboliziraju karcinogene i kontroliraju njihovu apsorpciju i izlučivanje, budući da su dosadašnji rezultati kontradiktorni (22).

1.3.3. Ostali rizični čimbenici

Među ostale rizične čimbenike spada radon, inertni plin koji nastaje prilikom radioaktivnog raspada radija. Radon i njegovi raspadni produkti čine najveći dio zračenja iz okoliša, te se radon smatra drugim najvažnijim rizičnim čimbenikom za nastanak karcinoma pluća, odmah iza konzumacije duhana. Kancerogenost radona je najprije zabilježena u rudara (23, 24), dok za opću populaciju, radon najveću opasnost predstavlja zbog njegove proširenosti u zemlji i građevinskom materijalu, te onda dolazi do njegovog nakupljanja u prostorijama koje se često ne provjetravaju (25, 26).

Sljedeći dokazani faktor rizika je dugotrajno izlaganje zraku onečišćenom ispušnim plinovima automobila, tvornica, industrijskim spaljivanjem otpada (27). Više od 50% oboljelih od karcinoma potječe iz urbanih sredina gdje je zrak onečišćen, nego u ruralnim sredinama(28). Karcinogeni koji nastaju izgaranjem fosilnih goriva su slični

onima iz dima cigareta, a tu su policiklički aromatski ugljikovodici, arsen, krom i nikal (29).

Već dugo poznat uzrok karcinoma pluća je i azbestoza koja nastaje kao posljedica dugoročnog izlaganja azbestu. Azbestoza pospješuje nastanak mezotelioma, a uz azbest postoji još i nekoliko karcinogenih supstanci kojima se ljudi izlažu profesionalno, ali i u svakodnevnom životu. Tu spadaju aluminijske soli prisutne u industriji aluminija ali i u dezodoransima, zatim arsen, kadmij, berilij itd. (30).

1.4. Klasifikacija karcinoma pluća

Prema posljednjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine, karcinomi pluća se dijele u pet velikih skupina:

- Epitelni tumori
- Mezenhimalni tumori
- Limfohistiocitni tumori
- Tumori ektopičnih tkiva
- Metastatski tumori

Najveći broj dijagnosticiranih tumora pluća čine epitelni tumori koji se dijele na više podtipova što je prikazano u Tablici 1. Najčešći podtipovi epitelnih tumora pluća su adenokarcinom (40 - 50 % slučajeva), čija je incidencija u porastu, i planocelularni karcinom u 20-30 % slučajeva (31, 32, 33). Nesitnostanični karcinom čini 80 - 85 % svih karcinoma pluća, a obuhvaća epitelne tumore, adenokarcinom, planocelularni karcinom, te neuroendokrine tumore (sarkomatoidni karcinom i karcinom velikih stanica) (34). Ostatak čine sitnostanični karcinomi koji pripadaju skupini neuroendokrinih tumora i zahtijevaju poseban terapijski pristup.

Tablica 1. Klasifikacija epitelnih tumora pluća Svjetske zdravstvene organizacije

Adenokarcinomi	Planocelularni karcinom
Leptični	Keratinizirajući
Acinarni	Nekeratinizirajući
Papilarni	Bazaloidni
Mikropapilarni	Planocelularni karcinom in situ
Solidni	Neuroendokrini tumori
Invazivni mucinozni	Karcinom malih stanica
Koloidni	Velikostanični neuroendokrini tumor
Fetalni	Veliko stanični karcinom
Minimalno invazivni	Karcinoid
Atipična adenomatioidna hiperplazija	Adenoskvamozni karcinom
Adenokarcinom in situ	Sarkomatoidni karcinom
	Neklasificirani karcinomi

1.5. Klinička slika

Simptomi karcinoma pluća prvenstveno ovise o lokalizaciji, stupnju proširenosti i histološkom tipu. Karcinom pluća se klinički manifestira tek u uznapredovalom stadiju bolesti, dok nespecifični simptomi uznapredovale bolesti nesitnostaničnog karcinoma uključuju umor i slabost u 80% slučajeva. Osim niskodoznog CT-a (low dose CT), probirni testovi za karcinome pluća se nisu pokazali uspješnima, pa se u asimptomatskoj fazi karcinom može otkriti jedino kao slučajan nalaz na CT-u ili u sklopu probira niskodoznim CT-om. U 40% slučajeva, karcinom pluća se prvo prezentira dugotrajnim kašljanjem (dulje od 3 tjedna), a iskašljavanje krvi, tj. hemoptiza, je specifičniji znak karcinoma pluća. Tumori koji su smješteni centralno u velikim dišnim putevima se prezentiraju respiratornim sindromima (kašalj, zvižduci u disanju, hemoptiza), a periferno smješteni tumori znakovima invazije torakalne stijenke. Tumori koji se nalaze u apikalnom dijelu pluća svojim rastom mogu uzrokovati Pancoastov sindrom i

Hornerov sindrom, a širenjem u mediastinum sindrom gornje šuplje vene, promuklost u slučaju zahvaćanja povratnog živca i opstrukciju jednjaka s posljedičnom disfagijom. Paraneoplastični sindrom javlja se u 10 % pacijenata oboljelih od karcinoma pluća. Sindrom čini skupina kliničkih poremećaja koji nisu izravno povezani s tumorom ni s fizikalnim učincima mase tumora ili njegovih metastaza. Paraneoplastični sindrom nastaje križnom imunološkom reakcijom na tumorske stanice, ali i kada tumor luči funkcionalne peptide ili hormone. U karcinomu pluća paraneoplastični sindrom najčešće se manifestira u dva oblika, kao humoralna hiperkalcemija u planocelularnom karcinom i kao sindrom neprimjerenog lučenja ADH (antidiuretskog hormona) u sitnostaničnom karcinomu. Uz ova dva oblika paraneoplastični sindrom se može manifestirati kao Cushingov sindrom, hipoglikemija, karcinoidni sindrom, mononeuritis multiplex, encefalomijelitis, nefrotski sindrom, hipertrofična osteoartropatija, glomerulonefritis, anemija, vaskulitis itd. (35)

1.6. Dijagnostički postupci

Kako karcinom pluća ima dugu asimptomatsku fazu i vrlo nespecifičnu kliničku sliku, dijagnoza se rijetko postavlja u ranim stadijima bolesti, pa tako pacijenti oboljeli od sitnostaničnog karcinoma pluća, u 61% do 82% u trenutku dijagnoze već imaju metastatsku bolest, dok pacijenti s nesitnostaničnim karcinomom u trenutku dijagnoze imaju metastaze u 50% slučajeva (36). Detaljna anamneza i fizikalni pregled su još uvijek temelj dobre dijagnostičke obrade, a u osobnoj anamnezi je jako važno osvrnuti se na navike bolesnika kao što su pušenje ili profesionalna izloženost karcinogenima, te da li je netko od članova obitelji obolio od slične bolesti. Palpacija limfnih čvorova pomaže kod sumnje na metastatsku bolest, a ako nakon pregleda postoji sumnja na karcinom pluća, obavezno je napraviti rendgensku sumacijsku snimku torakalnih organa u antero - posteriornoj i latero - lateralnoj projekciji. Na rendgenskim snimkama će se tumor prikazati kao periferno zacrnjenje, izljev ili centralna opstrukcija. Negativan nalaz rendgenske snimke ne isključuje dijagnozu jer se u 80% slučajeva tumor teško prikazuje. Stoga gotovo uvijek treba napraviti CT torakalne regije ali i abdomena zbog isključenja mogućnosti trbušnih presadnica (nadbubrežne žlijezde i jetra su česta sjela kod karcinoma pluća)(37).

Temelj postavljanja kliničke dijagnoze je CT pluća, ali nije pouzdan za procjenu stadija “N” čak ni u slučajevima limfnih čvorova većih od 1 cm koji često patohistološki budu dokazani kao benigni. Pacijentima koji su kandidati za operacijsko liječenje, agresivnu lokalnu terapiju, kao što je konkomitantna kemoradioterapija ili onima u kojih konvencionalnom obradom postoji sumnja na oligometastatsku bolest prije konačne odluke o liječenju treba napraviti FDG-PET CT (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) kako bi im se precizno odredio i “N” ali i “M” stadij (38). Konačna dijagnoza postavlja se tek patohistološkom ili citološkom obradom.

Najčešća metoda dobivanja patohistološkog uzorka je transbronhalna biopsija za vrijeme bronhoskopijem koja se može raditi sa sedacijom ili bez, vrlo je sigurna i u kombinaciji s endoskopskim bronhalnim ultrazvukom može potvrditi prisutnost tumorskog tkiva u medijastinalnim limfnim čvorovima i tako smanjiti potrebu za medijastinoskopijom/torakoskopijom (39). U slučajevima kada nemamo bronhoskopski vidljivu tumorsku leziju, lavažom bronha možemo citološki dokazati prisutnost tumorskih stanica, jer je citološka obrada sputuma brza, jednostavna i vrlo jeftina metoda dokazivanja prisutnosti malignih stanica u tijelu. Uzorak sputuma se uzima spontano ili inducira hipertoničnim otopinama i smatramo ga reprezentativnim ako u njemu nalazimo alveolarne makrofage i epitelne stanice bronha. Osjetljivost metode je 65 %, a povećava se s brojem uzetih uzoraka, te ako se radi o centralno smještenom tumoru, planocelularnog histološkog podtipa.

Perkutana biopsija iglom vođena CT-om je vrlo precizna metoda uzimanja uzorka čija uspješnost i za tvorbe manje od 1 cm prelazi 95 %. Osim za uzimanje patohistološkog uzorka perkutana biopsija koristiti se za isključenje ili potvrdu suspektnih metastatskih lezija na nadbubrežnim žlijezdama ili jetri. U slučajevima s pleuralnim izljevom u dijagnostičke svrhe koristi se perkutana torakocenteza i citološka analiza izljeva.

Pacijentima kojima sa prethodno navedenim metodama nismo uspjeli doći do adekvatnog tkiva za patohistološku ili citološku dijagnostiku, povremeno uzorak tumora uzimamo i kirurški, idealno minimalno invazivnim zahvatom kao što je potpomognuta torakoskopska operacija, skraćeno VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*). Manje od 5 % pacijenata oboljelih od karcinoma pluća treba za potvrdu dijagnoze otvorenu biopsiju eksplorativnom torakotomijom. Većinom su to slučajevi u kojima je

tumor malih dimenzija, ne nalazi se endoluminalno i prekriven je velikim upalnim infiltratom što onemogućava torakoskopiju(37).

1.7. Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Takozvani “staging” ili određivanje stupnja proširenosti bolesti kod nesitnostaničnog karcinoma pluća je temeljni korak u odabiru terapije i predviđanju prognoze. Stupanj proširenosti bolesti se određuje pomoću modernih dijagnostičkih slikovnih metoda - kompjuterizirane tomografije, pozitronske emisijske tomografije u kombinaciji s CT-om, kojima prethodi opći fizikalni pregled, laboratorijska obrada krvi i bronhoskopija. Ako je pacijent kandidat za operativni zahvat, nužno je napraviti procjenu zahvaćenosti medijastinalnih limfnih čvorova punkcijom pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka ili medijastinoskopijom. Također, u procjeni udaljene diseminacije bolesti često se radi potvrda citološkom punkcijom ili biopsijom zahvaćenih sijela. Američka komisija za rak, AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) prihvatila je TNM klasifikaciju kao temelj za stupnjevanje proširenosti nesitnostaničnog karcinoma pluća. Slovo “T” u akronimu predstavlja veličinu tumora (tablica 2), “N” opisuje zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a “M” prisutnost ili odsutnost udaljenih i kontralateralnih metastaza (tablica 3). Tablica 4 prikazuje raspodjelu stadija, I - IV, raka pluća temeljenu na T, N i M kategorijama (40, 41).

Tablica 2. Definicija “T” u TNM klasifikaciji

T	Primarni tumor
TX	Primarni tumor ne može se odrediti, tumorske stanice dokazane citologijom ali se ne mogu prikazati slikovnim metodama
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm koji ne zahvaća glavne bronhe
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm ili tumor koji zahvaća glavni bronh ali ne i karinu ili tumor koji zahvaća visceralnu pleuru ili je povezan s atelektazom
T2a	Tumor > 3 cm ali ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm ali ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm ili tumor koji zahvaća bilo što od navedenog: parijetalnu pleuru, zid prsnog koša, dijafragmu, frenični živac, pleuru medijastinuma, parijetalni list perikarda, tumor unutar 2 cm od karine
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvaća medijastinum i/ili srce i/ili velike krvne žile i/ili povratnu granu freničnog živca i/ili jednjak i/ili traheju, tumor uz koji postoji još odvojenih tumorskih čvorova u ipsilateralanom plućnom krilu

Tablica 3. Definicija “N” i “M” u TNM klasifikaciji

N	Regionalni limfni čvorovi
Nx	Regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	Tumor ne zahvaća limfne čvorova
N1	Metastaze u ipsilateralne peribronhalne i/ili ipsilateralne hilarne i intrapulmonalne limfne čvorove
N2	Metastaze u ipsilateralne medijastinalne limfne čvorova
N3	Metastaze u kontralateralne limfne čvorova
M	Udaljene metastaze
MX	Udaljene metastaze ne mogu se odrediti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze prisutne
M1a	Posebni čvorovi u kontralateralnom režnju ili nalaz pleuralnih ili perikardijalnih čvorova ili perikardijalni maligni izljev ili pleuralni maligni izljev
M1b	Jedna ekstratorakalna metastaza
M1c	Multiple ekstratorakalne metastaze

Tablica 4. AJCC stadiji nesitnostaničnog karcinoma prema TNM klasifikaciji

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a T1b T1c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a T1b T1c T2a T2b T3 T4 T4	N2 N2 N2 N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a T1b T1c T2a T2b T3 T4	N3 N3 N3 N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	Bilo koji T Bilo koji T	Bilo koji N Bilo koji N	M1a M1b
IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

1.8. Liječenje nesitnostaničnog karcinoma

Odabir liječenja ovisi o karakteristikama samog tumora, kao što su stadij bolesti, histološki tip tumora, molekularni biljezi i karakteristikama pacijenta kao što su opće stanje, popratne bolesti i, ne manje važno, želje pacijenta. Odluka o liječenju se donosi na multidisciplinarnom timu, kojeg bi trebali činiti barem jedan specijalist onkologije i radioterapije, specijalist torakalne kirurgije, pulmologije, patologije i radiologije tj. svi s užeg područja interesa torakalne onkologije (41).

1.8.1. Radioterapija

Uz kiruršku i sistemsku antitumorsku terapiju, radioterapija je jedan od tri glavna načina liječenja karcinoma. Primjenjuje se lokalno i ima lokalno djelovanje, te se za radioterapiju koriste uređaju s izvorima zračenja koji odašilju "snopove zraka" (fotone, elektrone ili druge čestice) megavoltnih (MV) energija, koje u mediju na koji se odašilju izazivaju ionizaciju atoma. Ionizacijom atoma se remeti stanična homeostaza tkiva i molekule DNA, te kao posljedica nastaje gubitak sposobnosti za daljnje dijeljenje ili izravna stanična smrt. Izravan učinak radioterapije je oštećenje molekule DNA, dok isto može nastati i indirektnim djelovanjem slobodnih radikala koji nastaju u stanici. Kako je karakteristika tumorskih stanica da su češće u procesu diobe, a stanice u procesu diobe su znatno osjetljivije, tumorske stanice su posljedično radiosenzibilnije tj. osjetljivije na ionizirajuće zračenje. Nadalje, tumorske stanice, za razliku od normalnih stanica, imaju "problem" s popravkom oštećenog DNK, što direktno pogoduje liječenju od karcinoma.

1.8.1.1. Planiranje radioterapije

Pacijentu se po odluci liječnika onkologa napravi CT skeniranje u svrhu planiranja 3D konformalne radioterapije. Za karcinome pluća se uradi CT toraksa na 3 mm debljine skenova, te je početna točka skeniranja sredina krikoidne hrskavice, a završna točka varira od pacijenta, tj. bitno je kompletno izaći iz oba plućna krila te ostaviti par centimetara prostora ispod ošita kako bi minimalizirali mogućnost da zbog disanja oba plućna krila ne budu skenirana; idealno je napraviti skeniranje do L2/L3 kralješka.

Pacijentu se prije skeniranja pomoću lasera nacrtaju tri križića koji služe kao početne točke pri planiranju 3D konformalne radioterapije, te se poslije na temelju njih vrši shift tj. pomak pacijenta u centimetrima i milimetrima na ciljano mjesto zračenja.

Pri planiranju radioterapije, osim PTV-a, bitna je i delineacija odnosno konturiranje tzv. organa od rizika, tj. organa koji se nalaze u području zračenja, a nisu zahvaćeni karcinomom. Bitno ih je uključiti u plan kako bi se znala točna doza koju će ti organi dobiti, te kako bi se mogli maksimalno zaštititi od nepotrebnoga zračenja. Medicinski fizičar isplanira kutove zračenja koji su najviše poštediti po organe od rizika, naravno, koliko to PTV dozvoljava.

1.8.1.2. Ocrtavanje ciljnih volumena

U ciljani volumen spada tumorsko tkivo koje je potrebno ozračiti. Kako je radioterapija grana medicine koja zahtijeva preciznost i obazrivost na detalje kako bi poboljšali opći ishod liječenja i smanjili moguće toksičnosti, potrebno je točno označiti ciljani volumen. Tako razlikujemo tri oblika crtanja volumena kod 3D konformalne radioterapije: GTV, CTV i PTV.

GTV (Gross Tumor Volume)

GTV je najjednostavniji i prvi volumen koji se treba nacrtati na CT skenovima. Uključuje opću lokalizaciju tumora i moguće proširenje u smislu metastaza ili limfadenopatija; to je ono što možemo vidjeti, opipati ili slikovno prikazati. GTV uključuje i okolne limfne čvorove te se širi u okolno meko tkivo. Ako je urađena operacija, GTV se više ne može prikazati, no u tom slučaju možemo ležište tumora smatrati kao GTV. Iako je teorijski GTV najlakši za ocrtati, njegova granice su ponekad teško vidljive, pa se koriste razni slikovni modaliteti kao što su CT, magnetska rezonancija i PET CT kako bi precizno nacrtali GTV.(42)

CTV (Clinical Target Volume)

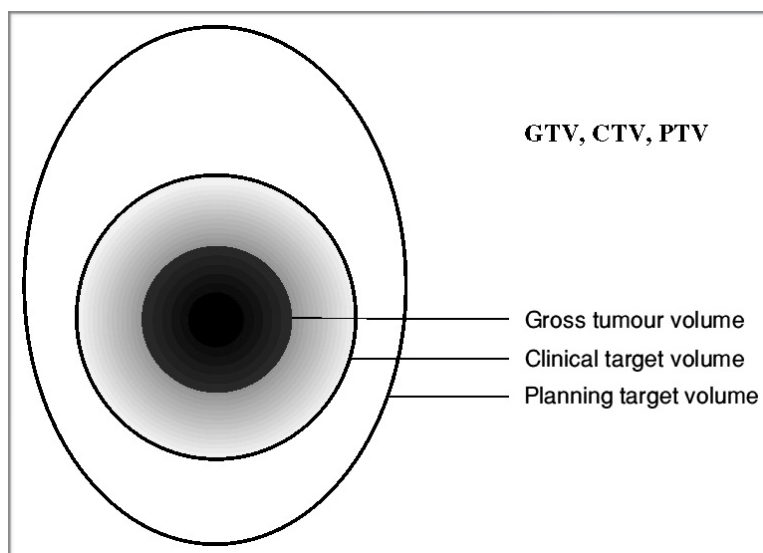
CTV se sastoji od inicijalno nacrtanog GTV-a, plus sub-kliničko proširenje bolesti, odnosno stanice tumora koje nisu vidljive niti jednim modernim slikovnim modalitetom. Samim time, CTV se smatra kao pravi položaj tumora jer uključuje

vidljivi i molekularni, nevidljivi dio. Ocrtavanje CTV-a je bitno jer i ovo područje treba biti adekvatno tretirano kako bi ne bi zaostala niti jedna stanica karcinoma te kako bi liječenje bilo uspješno. Širina CTV-a ovisi o slikovnoj metodi na kojoj se crta: kako moderne slikovne metode u radiografiji napreduju, tako imamo mogućnost da što preciznije nacrtamo CTV; CTV je ujedno i volumen za koji očekujemo lakše ocrtavanje u budućnosti zbog ubrzanog razvoja molekularnih slikovnih metoda koje će poboljšati radioterapiju.

Često je CTV ograničen anatomskim strukturama oko tumora, te je bitno da te informacije o okolnim tkivima utječu na modificiranje CTV-a tijekom radioterapijskog planiranja.(42)

PTV (Planning Target Volume)

PTV je geometrijski koncept smišljen da osigura isporuku planirane doze na tumorsko tkivo. To je volumen povezan sa izocentrom linearnoga akceleratora, a nema veze s anatomijom pacijenta, jer mora uključivati i predviđeno kretanje pacijenta kao što su disanje i ostali nepredviđeni pokreti. Zbog tog razloga, PTV često izlazi iz anatomskih barijera kao što su koštane strukture, te ponekad može izaći i iz pacijenta.(42)



Slika 1. Shematski prikaz GTV, CTV i PTV delineacije (42)

1.8.1.3 QUANTEC

QUANTEC tablica predstavlja koncizan skup znanstvenih radova i studija u potražnji za korelacijom između zračenih volumena, primljenjene doze zračenja i toksičnosti liječenja. Iako većina parametara nije strogo definirana te nema točno određenu granicu, ipak postoje određeni trenovi koji mogu služiti kao smjernice pri planiranju radioterapije.

Tako QUANTEC ima tri određena cilja:

- Iznijeti kritički osvrt na trenutno znanje o kvantitativnom odnosu doze i toksičnosti liječenja te odnosu doze i volumena tkiva za sve organe od rizika.
- Prikazati praktične smjernice koje liječniku omogućuju da razumno (ali ne i precizno) odredi i kategorizira moguću toksičnost liječenja temeljenu na parametru odnosa volumen - doza.
- Da pomogne identificirati puteve budućih znanstvenih istraživanja u smislu poboljšanja procjene rizika ranih ili kasnih nuspojava radioterapije.(43)

Pluća

Simptomatski radijacijski pneumonitis je jedna od najraširenijih nuspojava kod pacijenata podvrgnutih radioterapiji karcinoma pluća, dojke i limfnih čvorova smještenih u medijastinumu. Rizik od nastanka pneumonitisa često ograničava dozu koju treba isporučiti za uspješno izlječenje navedenih maligniteta. QUANTEC tablica temelji podatke na više od 70 objavljenih znanstvenih radova kod liječenja karcinoma pluća 3d konformalnom radioterapijom te nudi korelacije s mean dozama na pluća, te volumen/doza parametre. Iako ne postoji jasna granica maksimalne doze do koje bi smjeli ići, ipak je prihvaćeno da ako mean doza na pluća pređe 20 Gy, postoji 20% šanse za razvoj radijacijskog pneumonitisa. Nadalje, postoje i parametri za odnos volumen/doza, međutim, nisu precizno naznačeni. Ipak, Graham pronalazi da je parametar V20 najbitniji, tj. ako srednja doza na ukupan volumen tkiva pređe više od 20 Gy, očekuje se 20% šanse za razvijanje radijacijskog pneumonitisa.(44)(45)

Jednjak

Akutni ezofagitis se najčešće očituje tijekom radioterapije maligniteta smještenih u medijastinumu, te može dovesti do hospitalizacije pacijenta ili do prekida radioterapije. Većina znanstvenih radova na ovu temu objavljuje RTOG ezofagitis gradusa $\geq$ II. QUANTEC tablica prikazuje sažete rezultate 11 radova gdje se koristila 3D konformalna radioterapija. Niti jedan parametar nije prikazan kao točan zbog različitih opsega doza na različiti volumen tkiva, te se ne može utvrditi točna korelacija s akutnim ezofagitisom. Kako je prikazano u QUANTEC tablici, ipak postoji trend povećanog broja nastanka akutnog ezofagitisa kod pacijenata kada više od 40% volumena jednjaka primi dozu od 50 Gy. Trenutno još traje prikupljanje podataka, a dotad se preporučuje da mean doza na jednjak ne prelazi 34 Gy.(45)

Srce

Klinički perikarditis i mortalitet uzrokovan bolestima srca su dvije najraširenije toksičnosti uzrokovane liječenjem pomoću radioterapije. Kako je naznačeno u QUANTEC tablici, dvije studije gdje je korištena 3D konformalna radioterapija pokazuju trend gdje je 15% pacijenata razvilo neki oblik perikarditisa ako je doza na srce bila <26 Gy. Nadalje, Wei pronalazi da je najznačajniji odnos doze na volumen onaj gdje se očekuje toksičnost liječenja ako više od 46% volumena srca primi dozu veću od 30 Gy. Kasnom posljedicom se smatra mortalitet uzrokovan radioterapijom te se najviše nalazi kod pacijenata kojima se radioterapijom liječe razni oblici karcinoma dojki i Hodgkin limfoma, te QUANTEC tablica sažeto prikazuje da postoji 1% šanse za smrtnost od bolesti srca nakon 15 godina ako samo 10% volumena srca primi dozu od 25 Gy.(45)

Leđna moždina

Ozljede leđne moždine uzrokovane iradijacijom mogu biti ozbiljne te rezultirati paralizom, senzornim deficitom, boli, inkontinencijom itd. Schultheiss je objavio iscrpan presjek svih radova koji se bave temom iradijacije leđne moždine, te je uvriježeno pravilo, prikazano u QUANTEC tablici, da postoji 0,2% šanse da pacijent razvije mijelopatiju ako ukupna doza na bilo koji volumen leđne moždine prijeđe 50

Gy, te 5% šanse ako doza prijeđe 59,3 Gy. Zbog toga, najbolja smjernica današnje radioterapije je da ukupna doza na leđnu moždinu ne prijeđe 50 Gy.(45)

Tablica 5. Izvadak iz QUANTEC tablice sa organima od rizika smještenima u medijastinumu

QUANTEC					
Organ	Volumen (%)	Doza na volumen (Gy)	Maksimalna doza (Gy)	Postotak toksičnosti	Očekivana toksičnost
Leđna moždina			50	0,2%	Mijelopatija
Jednjak	Mean	34		5-20%	Ezofagitis GIII
	50	35		<30%	Ezofagitis GII
	40	50		<30%	Ezofagitis GII
	20	70		<30%	Ezofagitis GII
Srce	Mean	26		15%	Perikarditis
	46	30		15%	Perikarditis
Pluća - PTV	Mean		20	20%	Simptomatski pneumonitis
Pluće Lijevo	30	20		20%	Simptomatski pneumonitis
Pluće Desno	30	20		20%	Simptomatski pneumonitis

1.8.2. Konkomitantna kemoradioterapija

Konkomitantna kemoradioterapija je izbor liječenja pacijenata sa stadijem bolesti IIIB, IIIC i dijela pacijenata sa stadijem IIIA, kao i selekcioniranih pacijenata s ranijim stadijima bolesti koji su medicinski inoperabilni. Sekevencijska kemoterapija i radioterapija ili sama radioterapija prihvatljive su opcije za pacijente koji nisu kandidati za konkomitantno liječenje (zbog općeg stanja, dobi, komorbiditeta, itd.). Tijekom zračenja ne savjetuju se prekidi u liječenju ili smanjenja doze uslijed akutne toksičnosti, već se za prevenciju istih od početka liječenja primjenjuje simptomatsko suportivna terapija. Akceleriranim frakcioniranjem mogu se postići bolji učinci, posebno u pacijenata koji nisu kandidati za konkomitantnu kemoterapiju. Najčešće propisane

konvencionalne doze za 3D konformalnu konkomitantnu radioterapiju su od 60 do 70 Gy (Grey) raspoređene u dnevne frakcije po 2 Gy. Minimalna preporučena doza je 60 Gy (46). Standardno frakcioniranje podrazumijeva zračenja tijekom radnih dana u tjednu (5 puta tjedno) s pauzom za vikend. Više doze zračenja (eskalacija doze) pokazale su produljenje preživljenja u usporednim nerandomiziranim studijama primarne radioterapije, sekvencijske i konkomitantne kemoradioterapije. Randomizirana studija Bradleya i suradnika iz 2015. godine je pokazala da 74 Gy zračenja aplicirano u frakcijama od 2 Gy zajedno s kemoterapijom nije bilo bolje od 60 Gy zajedno s kemoterapijom za pacijente s nesitnostaničnim rakom pluća stadija 3, a potencijalno može biti i štetno (47). Preporuča se zračenje samo zahvaćenih limfnih čvorova (engl. *involved field* zračenje), temeljem rezultata randomiziranih studija koje su pokazale poboljšanje preživljenja navedenom tehnikom naspram do tada korištenog elektivnog zračenja limfnih čvorova medijastinuma. Zračenje samo zahvaćenih limfnih čvorova podrazumijeva mogućnost isporuke većih doza zračenja (manje zahvaćeno polje zračenja), a povezuje se i s nižim rizikom izoliranog povrata bolesti u limfnim čvorovima u regijama koje nisu obuhvaćene zračenjem. Cilj zračenja je postići maksimalnu kontrolu bolesti uz ograničenje apsorbirane doze za okolno zdravo tkivo, što se pokušava postići modernim radioterapijskim simulacijskim tehnikama poput 4D konformalne simulacije, kao i modernijim načinima isporuke zračenja kao što su radioterapija snopom modulirajućeg intenziteta ili modulirajućeg volumena, slikovnim metodama vođenom radioterapijom, tehnikama kontroliranih pokreta (pri respiraciji) i protonskom terapijom zračenja. Navedene moderne radioterapijske tehnike liječenja, prema rezultatima nerandomiziranih studija pokazale su produljenje ukupnog preživljenja uz nižu toksičnost, zbog čega se u svakodnevnoj kliničkoj praksi inzistira minimalno na korištenju 3D konformalnih tehnika zračenja u radioterapijske svrhe (46). Kombinacije lijekova, cisplatin s etopozidom, cisplatin s vinblastinom i karboplatin s paklitakselom koristi se konkomitantno sa zračenjem neovisno o histološkom tipu tumora. Za sve tipove tumora osim planocelularnog karcinoma, mogu se koristiti i karboplatin ili cisplatin u kombinaciji s pemetreksedom. Za pacijente koji nisu sposobni tolerirati cisplatin zbog komorbiditeta mogu se koristiti protokoli bazirani na karboplatini u kombinaciji s drugim lijekovima (48, 49). Još uvijek ne postoji jedinstveni idealni kemoterapijski protokol čija se primjena savjetuje konkomitantno s

radioterapijom. Protokoli s gemcitabinom su povezani s većom plućnom toksičnošću (50).

U Sjedinjenim Američkim Državama dva najčešće korištena protokola su kombinacija cisplatina s etopozidom i tjedni karboplatin s paklitakselom. Ova dva protokola primjenjena zajedno s radioterapijom u dozama od 60 do 66 Gy uspoređena su u randomiziranoj kliničkoj studiji, a nakon 73 mjeseca praćenja ispitanici koji su primali cisplatin i etopozid imali su bolje trogodišnje preživljenje ali i veću stopu radijacijskog pneumonitisa. Ukupno preživljenje za cisplatin s etopozidom iznosilo je 23,3 mjeseca, a ukupno preživljenjem karboplatina s paklitakselom 20,7 mjeseci. Zbog male razlike u preživljenju, a većih nuspojava cisplatina s etopozidom oba kemoterapijska protokola se koriste ravnopravno, ali potrebne su daljnje studije (51).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja je ispitati toksičnost liječenja na organe od rizika kod konkomitantne kemoradioterapije kao terapije u pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica stadija I - III liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju u razdoblju od 2011. do 2019. godine. Učinit će se dozimetrijska studija tj. prikazati postotak pacijenata koji su razvili neki oblik toksičnosti, općeniti ili predviđen QUANTEC smjernicama.

Sekundarni cilj istraživanja jest ispitati dozimetrijske trendove doza na organe od rizika, u primjeni 3D KRT-a od početka uvođenja, 2011. godine do danas, 2019. godine.

Hipoteze istraživanja su:

- 1) Ishodi liječenja bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica liječenih konkomitantnom kemoradioterapijom u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, kao i akutna toksičnost navedenog liječenja, odgovaraju podacima iz svjetske literature.
- 2) S duljim vremenom primjene 3D KRT-a u kliničkoj praksi postiže se optimalnija raspodjela doza zračenja na rizične organe.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split, uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata oboljelih od nesitnostaničnog karcinoma pluća, liječenih trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom (3DKRT) konkomitantno s kemoterapijom od početka primjene navedene tehnike zračenja u 2011. godini do početka 2019. godine. Uključeno je 100 pacijenata kojima je terapija bila ili primarna ili adjuvantna ili neodjuvantna. Pacijenti uključeni u studiju primili su najmanje jedan ciklus kemoterapije konkomitantno s radioterapijom.

Svi ispitanici prezentirani su na multidisciplinarnom timu prije odluke o liječenju.

Ispitanici su bili simulirani na CT simulatoru, a zračeni 3D tehnikom na linearnom akceleratoru (Linac, Elekta, Sweden) fotonima visokih energija (6 i 18 MV), 5 dana u tjednu izuzev vikenda i blagdana s dnevnom frakcijom od 2 Gy na dan do ukupne terapijske doze po izboru liječnika. Cilj su bile doze od 60 do 66 Gy koje su modificirane u odnosu na postignute doze tolerancije za organe od rizika, odnosno u tijeku liječenja prema toksičnosti terapije. Kao organi od rizika konturirani su: srce, pluća, jednjak te leđna moždina. Doze tolerancije za organe od rizika određene su prema smjernicama QUANTEC-a (46). Konkomitantno sa zračenjem aplicirala su se dva ciklusa kemoterapija po PE protokolu. PE protokol podrazumijeva davanje dva lijeka, cisplatina i etopozida intravenski paralelno uz premedikaciju i simptomatsku terapiju. Etopozid se uz intravensku primjenu može aplicirati i oralno. Postoje dva načina primjene PE protokola, trodnevni i petodnevni. Trodnevni protokol uključuje primjenu cisplatina u dozi od 60 – 80 mg/m² prvi dan ciklusa, te etopozida od 100 mg/m² prva tri dana ciklusa. Drugi ciklus se planira 21. dan od početak prvog ciklusa, ovisno o toksičnosti i podnošljivosti terapije. Petodnevni protokol uključuje primjenu cisplatina u dozi od 50 mg/m² prvi i 8. dan ciklusa, te etopozida od 50 mg/m² prvih 5 dana ciklusa. Drugi ciklus se planira 28. dan od početak prvog ciklusa, ovisno o toksičnosti i podnošljivosti liječenja.

3.2. Statistički postupci

U empirijskom dijelu ovog rada upotrebom primijenjenih statističkih metoda u biomedicini testirale su se istraživačke hipoteze rada. Povezanost između prekoračenja doze od preporučenih vrijednosti i nuspojava testirala se Hi kvadrat testom, dok se u slučaju neispunjenja preduvjeta za provedbu Hi kvadrat testa koristio Fisherov egzaktni test. Trend kretanja prekoračenja preporučenih vrijednosti doze zračenja u Gy se procjenjivao upotrebom linearnog trend modela.

Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12, dok su se zaključci donosili pri razini signifikantnosti od 5%.

4. REZULTATI

Srednja vrijednost doze na PTV je 56 Gy sa interkvartilnim rasponom vrijednosti od 50,00 Gy do 60,00 Gy.

Tablica 6. Raspon doze; medijan doze

	Medijan	IQR
Doza na PTV (Gy)	56,00	(50,00-60,00)

4.1. Medijani doza i prekoračenja

U tablicama 7 do 19 prikazani su izmjereni QUANTEC parametri za organe od rizika.

Srednja vrijednost primljene doze na lijevo plućno krilo je 7,43 Gy (IQR=4,34-17,73), dok je srednja vrijednost primljene doze na 30% volumena 8,40 Gy (tablica 7).

Prekoračenje vrijednosti je prisutno ukoliko je na 30% volumena pluća premašena doza od 20 Gy. Prekoračenje vrijednosti na 30% pluća je utvrđeno kod 28 pacijenata (28,00%) (tablica 8).

Tablica 7. QUANTEC parametri za lijevo plućno krilo

	Medijan	IQR
L. pluća medijan	7,43	(4,34-17,73)
L. pluća V20<=30%	8,40	(5,80-27,50)

Tablica 8. Prekoračenje V20 parametra

L Pluća V20-prekoračenje		N	%
	Ne	72	72,00
	Da	28	28,00

Srednja vrijednost primljene doze na desno plućno krilo je 14,33 (IQR=4,34-27,53), dok je srednja vrijednost primljene doze na 30% volumena 15,20 Gy (IQR=5,20 - 42,10).

Prekoračenje vrijednosti je prisutno ukoliko je na 30% volumena premašena doza od 20 jedinica (Tablica 9.)

Prekoračenje vrijednosti je utvrđeno kod 47 pacijenata (47,00%) (Tablica 10.)

Tablica 9. QUANTEC parametri za desno plućno krilo

	Medijan	IQR
D. pluća medijaan	14,33	(4,34-27,53)
D. pluća V20<=30%	15,20	(5,20-42,10)

Tablica 10. Prekoračenje V20 parametra

D.Pluća V20-prekoračenje		n	%
	Ne	53	53,00
	Da	47	47,00

Srednja vrijednost primljene doze na ukupni volumen pluća minus PTV je 11,74 (IQR=6,29-15,60), dok je srednja vrijednost primljene doze na 30% volumena 11,00 Gy (IQR=3,95-19,15) (tablica 11.).

Prekoračenje vrijednosti je prisutno ukoliko je na 30% volumena premašena doza od 20 Gy (tablica 12.). Prekoračenje vrijednosti na plućima minus PTV je utvrđeno kod 19 pacijenata (19,00%).

Tablica 11. QUANTEC parametri za pluća minus PTV

	Medijan	IQR
Pluća-PTV medijan	11,74	(6,29-15,60)
Pluća-PTV V20<=30%	11,00	(3,95-19,15)

Tablica 12. Prekoračenje V20 parametra

Pluća PTV V20- prekoračenje		n	%
	Ne	81	81,00
	Da	19	19,00

Srednja vrijednost primljene doze na ukupan volumen srca je 4,84 Gy (IQR=0,95-14,84), dok je srednja vrijednost primljene doze na 46% volumena pluća 1,55 Gy (IQR=0,50-12,50).

Prekoračenje vrijednosti je prisutno ukoliko je na 46% volumena premašena doza od 30 Gy (Tablica 13.)

Prekoračenje doze od 30 Gy na 46% ukupnog volumena srca je utvrđeno kod 8 pacijenata (8,00%) (Tablica 14.)

Tablica 13. QUANTEC parametri za srce

	Medijan	IQR
Srce medijan	4,84	(0,98-14,84)
Srce V30<46%	1,55	(0,50-12,15)

Tablica 14. Prekoračenje V30 parametra

Srce V30-prekoračenje		n	%
	Ne	92	92,00
	Da	8	8,00

Srednja vrijednost primljene doze na ukupan volumen jednjaka je 22,84 Gy (IQR=8,44-31,99), dok je srednja vrijednost primljene doze na 50% volumena jednjaka 13,10 Gy (IQR=2,45-42,40) (Tablica 15.).

Srednja vrijednost primljene doze na 50% ukupnog volumena jednjaka je 13,10 Gy (IQR=8,20-47,35), te je prekoračenje doze na volumen prisutno ukoliko je primljena doza veća od 35 Gy na 50% ukupnog volumena (Tablica 15.).

Srednja vrijednost primljene doze na 40% ukupnog volumena jednjaka je 31,35 Gy (IQR=8,20-47,35), te je prekoračenje doze na volumen prisutno ukoliko je primljena doza veća od 50 Gy na 40% ukupnog volumena (Tablica 15.).

Srednja vrijednost primljene doze na 20% ukupnog volumena jednjaka je 46,00 Gy (IQR=18,60-53,80), te je prekoračenje vrijednosti prisutno ukoliko je na 20% ukupnog volumena jednjaka premašena doza od 70 Gy (Tablica 15.).

Tablica 15. QUANTEC parametri za jednjak

	Medijan	IQR
Jednjak medijan	22,84	(8,44-31,99)
Jednjak V35<50%	13,10	(2,45-42,40)
Jednjak V50<40%	31,35	(8,20-47,35)
Jednjak V70<20%	46,00	(18,60-53,80)

Prekoračenje V35 parametra na jednjaku je utvrđeno kod 33 pacijenta (33,00%) (Tablica 16.)

Tablica 16. Prekoračenje V35 parametra

Jednjak V35 - prekoračenje		n	%
	Ne	67	67,00
	Da	33	33,00

Prekoračenje V50 parametra na jednjaku je utvrđeno kod 19 pacijenta (19,00%) (Tablica 17.)

Tablica 17. Prekoračenje V50 parametra

Jednjak V50 - prekoračenje		n	%
	Ne	81	81,00
	Da	19	19,00

Prekoračenje V70 parametra nije prisutno kod niti jednog promatranog pacijenta (Tablica 18.)

Tablica 18. Prekoračenje V70 parametra

Jednjak V70 - prekoračenje		n	%
	Ne	100	100,00

Srednja vrijednost doze na leđnu moždinu je 38,50 Gy (IQR=15,69-46,60). Maksimalna dozvoljena vrijednost na ukupan volumen leđne moždine ne smije prelaziti više od 50 Gy (Tablica 19.).

Tablica 19. QUANTEC parametar za leđnu moždinu

	Medijan	IQR
Leđna moždina max.	38,50	(15,69-46,60)

4.2. Toksičnost liječenja

U tablicama 20-23 prikazana je akutna toksičnost liječenja na organe od rizika. Nuspojave su u tablicama numerički označene, tako 0 označava da nije došlo do toksičnosti liječenja, 1 predstavlja razvoj QUANTEC-om predviđenih nuspojava, a 2 predstavlja razvoj nuspojava vezanih za istaknuti organ od rizika koje nisu predviđene QUANTEC tablicom.

Plućne nuspojave utvrđene su kod 4 pacijenta (4%), međutim kod niti jednog se nije radilo o radijacijskom pneumonitisu, već do pleuralnog izljeva, dispneje, radijacijskog medijastinitisa i hemoptize (Tablica 20.)

Tablica 20. Pluća - nuspojave

Pluća		N	%
	0	96	96,00
	2	4	4,00

Srčane nuspojave utvrđene su kod 2 pacijenta (2,00%), međutim kod niti jednog nije došlo do radijacijskog perikarditisa, već do radijacijskog medijastinitisa i sinkope. (Tablica 21.)

Tablica 21. Srce - nuspojave

Srce		N	%
	0	98	98,00
	2	2	2,00

Radijacijski ezofagitis je utvrđen kod 48 pacijenta (48%) (Tablica 22.)

Tablica 22. Jednjak - nuspojave

Jednjak		N	%
	0	52	52,00
	1	48	48,00

Nuspojave na leđnoj moždini nisu utvrđene kod niti jednog pacijenta (Tablica 23.)

Tablica 23. Leđna moždina - nuspojave

Leđna moždina		N	%
	0	100	100,00

4.3. Odnos toksičnosti i prekoračenja doza

U tablicama 24 do 29 su prikazani odnosi prekoračenja doze na organ od rizika i razvoj toksičnosti. Nuspojave su u tablicama numerički označene, tako 0 znači da nije došlo do toksičnosti liječenja, 1 predstavlja razvoj QUANTEC-om predviđenih nuspojava, a 2 predstavlja razvoj nuspojava vezanih za istaknuti organ od rizika koje nisu predviđene QUANTEC tablicom.

Za 4,36 postotnih poena je veća zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj neočekivanih nuspojava na plućima u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen pluća, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze na volumen ($p=0,312$) (Tablica 24.).

Tablica 24. Lijevo plućno krilo – odnos nuspojava i prekoračenja doze

	Pluća				F	p*
L Pluća V20-prekoračenje	0 n	%	2 n	%		
Ne	70	97,22%	2	2,78%		
Da	26	92,86%	2	7,14%		0,312

*Fisher egzaktni test

Za 4,49 postotnih poena je veća zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj neočekivanih nuspojava na plućima u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen pluća, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze na volumen ($p=0,265$) (Tablica 25.)

Tablica 25. Desno plućno krilo – odnos nuspojava i prekoračenja doze

	Pluća				F	p*
D.Pluća V20-prekoračenje	0 n	%	2 n	%		
Ne	52	98,11%	1	1,89%		0,265
Da	44	93,62%	3	6,38%		

*Fisher egzaktni atest

Za 8,06 postotnih poena je veća zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj neočekivanih nuspojava na plućima u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen pluća, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze ($p=0,162$) (Tablica 26.)

Tablica 26. Ukupan volumen pluća – odnos nuspojava i prekoračenja doze

	Pluća				F	p*
Pluća PTV V20-prekoračenje	0 n	%	2 n	%		
Ne	79	97,53%	2	2,47%		0,162
Da	17	89,47%	2	10,53%		

*Fisher egzaktni test

Za 11,41 postotnih poena je veća zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj neočekivanih nuspojava na srcu u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen srca, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze na volumen ($p=0,154$) (Tablica 27.).

Tablica 27. Srce – odnos nuspojava i prekoračenja doze

	Srce				F	p*
Srce V30- prekoračenje	0 n	%	2 n	%		
Ne	91	98,91%	1	1,09%		0,154
Da	7	87,50%	1	12,50%		

*Fisher egzaktni test

Za 3,80 postotnih poena je manja zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj očekivanih nuspojava na jednjaku (ezofagitis bilo kojeg gradus) u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen jednjaka, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze na volumen ($p=0,721$) (Tablica 28.).

Tablica 28. Jednjak – odnos nuspojava i prekoračenja doze za parametar V35

	Jednjak				X²	p*
Jednjak V35 - prekoračenje	0 n	%	1 n	%		
Ne	34	50,75%	33	49,25%	0,1 3	0,721
Da	18	54,55%	15	45,45%		

*X² test

Za 7,27 postotnih poena je manja zastupljenost pacijenata koji su imali prekoračenje doze na volumen i razvoj očekivanih nuspojava na jednjaku (ezofagitis bilo kojeg gradusa) u odnosu na zastupljenost pacijenata koji nisu imali prekoračenje doze na volumen, a razvili su nuspojave. Testiranjem nije utvrđena povezanost između toksičnosti i prekoračenja doze na volumen ($p=0,568$) (Tablica 29.).

Tablica 29. Jednjak – odnos nuspojava i prekoračenja doze za parametar V50

	Jednjak				X²	p*
Jednjak V50 - prekoračenje	0 n	%	1 n	%		
Ne	41	50,62%	40	49,38%	0,327	0,568
Da	11	57,89%	8	42,11%		

*X² test

4.4. Trendovi prekoračenja doze na rizične organe

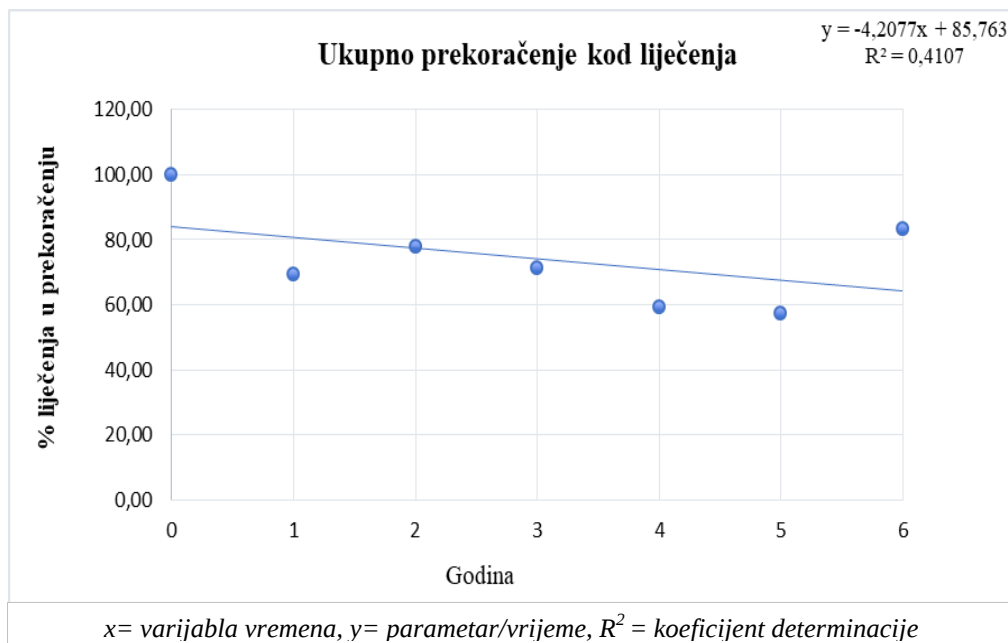
Promatrajući cjelovit proces liječenja se može utvrditi da je liječenje s barem jednim prekoračenjem u najvećoj razini bilo zastupljeno u 2012. godini kada su sva liječenja imala barem jedno prekoračenje (Tablica 30.).

Prema procijenjenom modelu se u ishodišnoj 2012. godini očekuje 85,76% prekoračenja kod liječenja općenito, te se u svakom narednom razdoblju očekuje pad u prosjeku od 4,21% u svakoj narednoj godini. Trend kretanja prikazan je grafički (Graf 1.).

Tablica 30. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine - općenito

Godina	Ukupno liječenja	Prekoračenje	% liječenja u prekoračenju
2012	11	11	100,00
2013	13	9	69,23
2014	9	7	77,78
2015	7	5	71,43
2016	32	19	59,38
2017	14	8	57,14
2018	12	10	83,33

Graf 1. Trend kretanja ukupne zastupljenosti prekoračenja kod liječenja

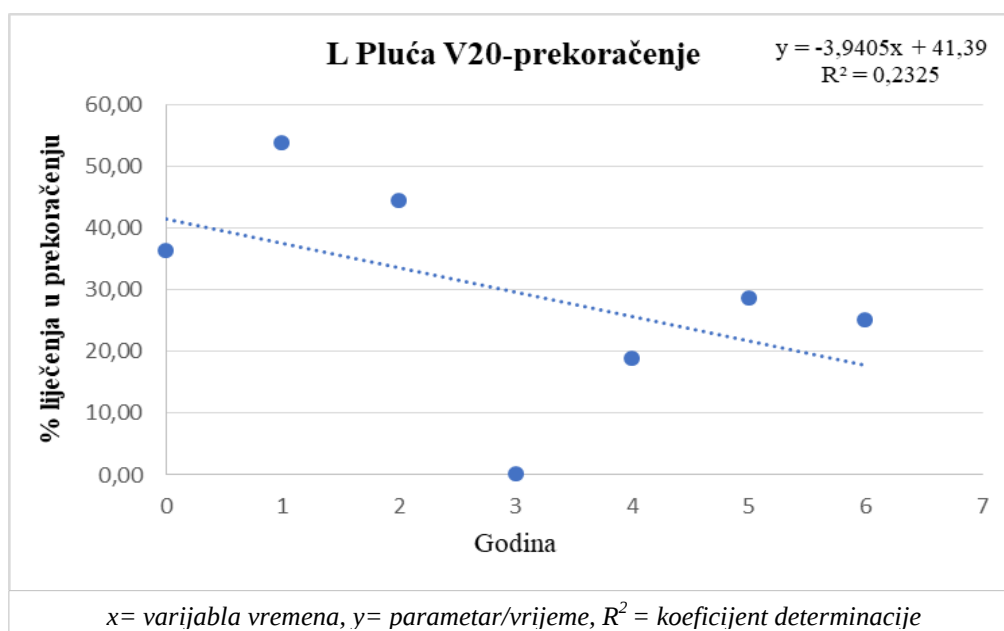


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na 20% volumena lijevog plućnog krila je bilo 2013. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 53,85% liječenja, dok u 2015. godini nije utvrđeno niti jedno prekoračenje doze na volumen (Tablica 31.). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 2.).

Tablica 31. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – lijevo plućno krilo

Godina	Ukupno liječenja	L Pluća V20-prekoračenje	% liječenja u prekoračenju
2012	11	4	36,36
2013	13	7	53,85
2014	9	4	44,44
2015	7	0	0,00
2016	32	6	18,75
2017	14	4	28,57
2018	12	3	25,00

Graf 2. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – lijevo plućno krilo

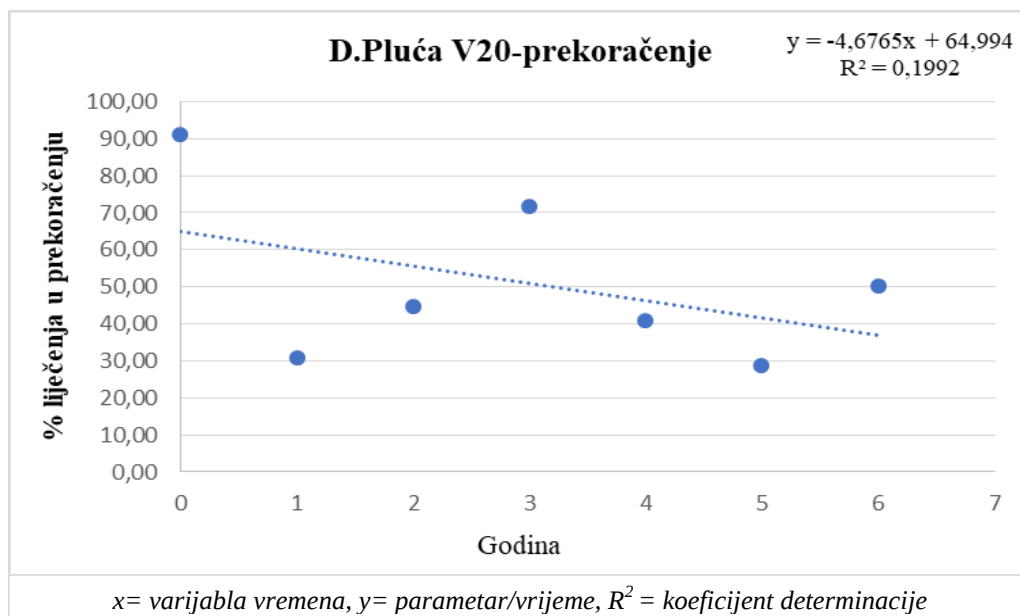


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na 20% volumena desnog plućnog krila je bilo 2012. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 90,91% liječenja, dok je najmanje prekoračenja doze na volumen utvrđeno 2017. godine kada je bilo prisutno kod 28,57% liječenja (Tablica 32). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 3.).

Tablica 32. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – desno plućno krilo

Godina	Ukupno liječenja	D.Pluća V20-prekoračenje	% liječenja u Prekoračenju
2012	11	10	90,91
2013	13	4	30,77
2014	9	4	44,44
2015	7	5	71,43
2016	32	13	40,63
2017	14	4	28,57
2018	12	6	50,00

Graf 3. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – desno plućno krilo

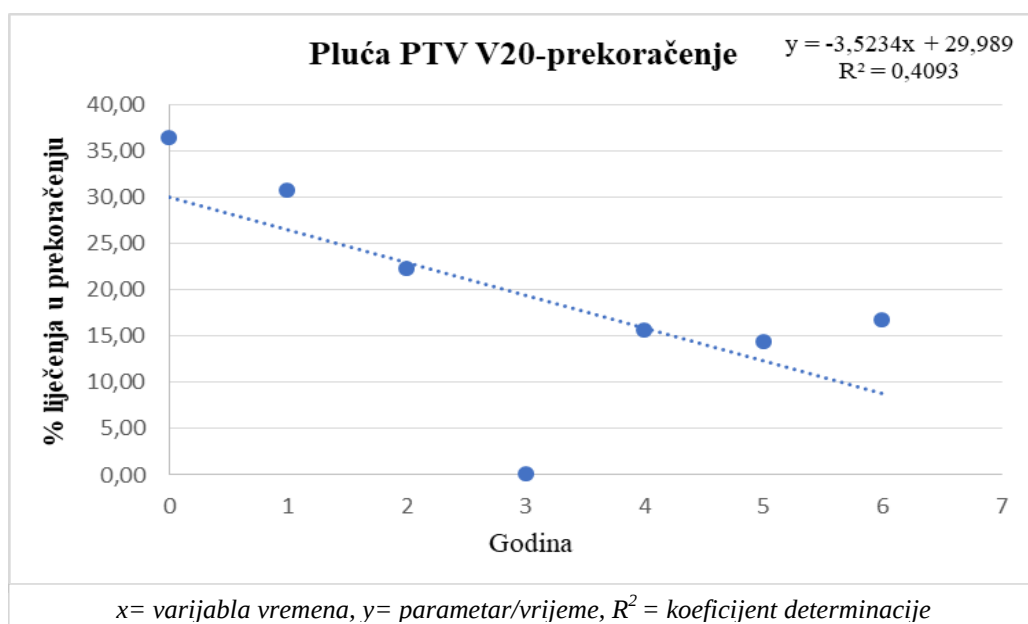


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na volumen ukupnog volumena pluća minus PTV pluća je bilo 2012. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 36,36% liječenja, dok u 2015. godini nije utvrđeno niti jedno prekoračenje doze na volumen (Tablica 33.). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 4.)

Tablica 33. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – pluća minus PTV

Godina	Ukupno liječenja	Pluća - PTV V20-prekoračenje	% liječenja u prekoračenju
2012	11	4	36,36
2013	13	4	30,77
2014	9	2	22,22
2015	7	0	0,00
2016	32	5	15,63
2017	14	2	14,29
2018	12	2	16,67

Graf 4. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – pluća minus PTV

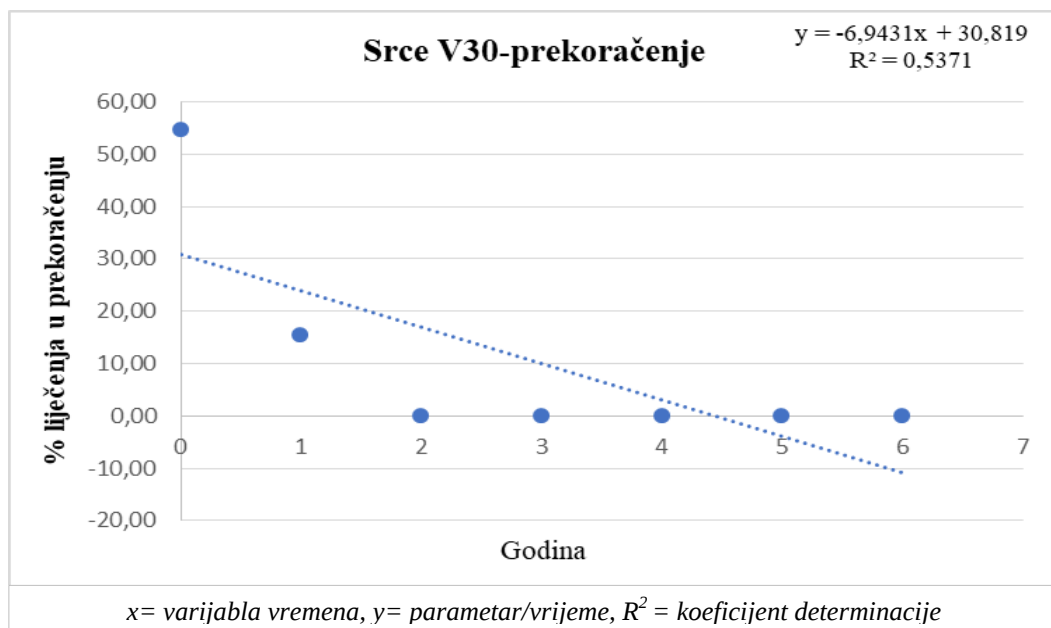


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na 46% ukupnog volumena srca je bilo 2012. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 54,55% liječenja, dok u niti jednoj godini nakon 2013. godine nije utvrđeno prekoračenje (Tablica 34.). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 5.)

Tablica 34. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – srce V30

Godina	Ukupno liječenja	Srce V30-prekoračenje	% liječenja u Prekoračenju
2012	11	6	54,55
2013	13	2	15,38
2014	9	0	0,00
2015	7	0	0,00
2016	32	0	0,00
2017	14	0	0,00
2018	12	0	0,00

Graf 5. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – srce

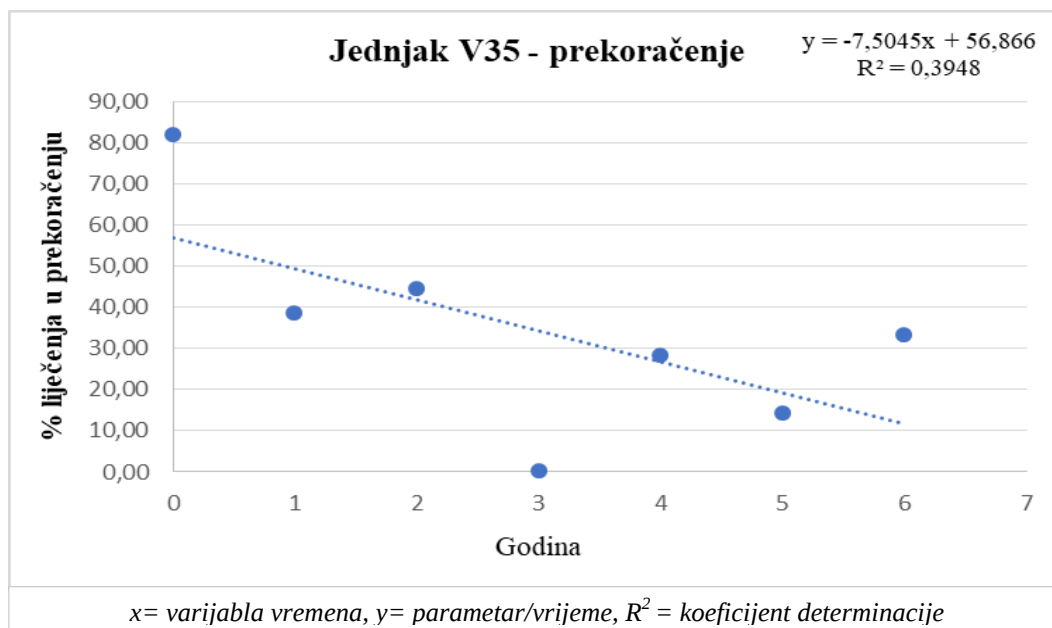


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na 50% ukupnog volumena jednaka je bila 2012. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 81,82% liječenja, dok u 2015. godini nije utvrđeno niti jedno prekoračenje (Tablica 35.). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 6.).

Tablica 35. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – jednak parametar V35

Godina	Ukupno liječenja	Jednak V35 - prekoračenje	% liječenja u Prekoračenju
2012	11	9	81,82
2013	13	5	38,46
2014	9	4	44,44
2015	7	0	0,00
2016	32	9	28,13
2017	14	2	14,29
2018	12	4	33,33

Graf 6. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – jednjak parametar V35

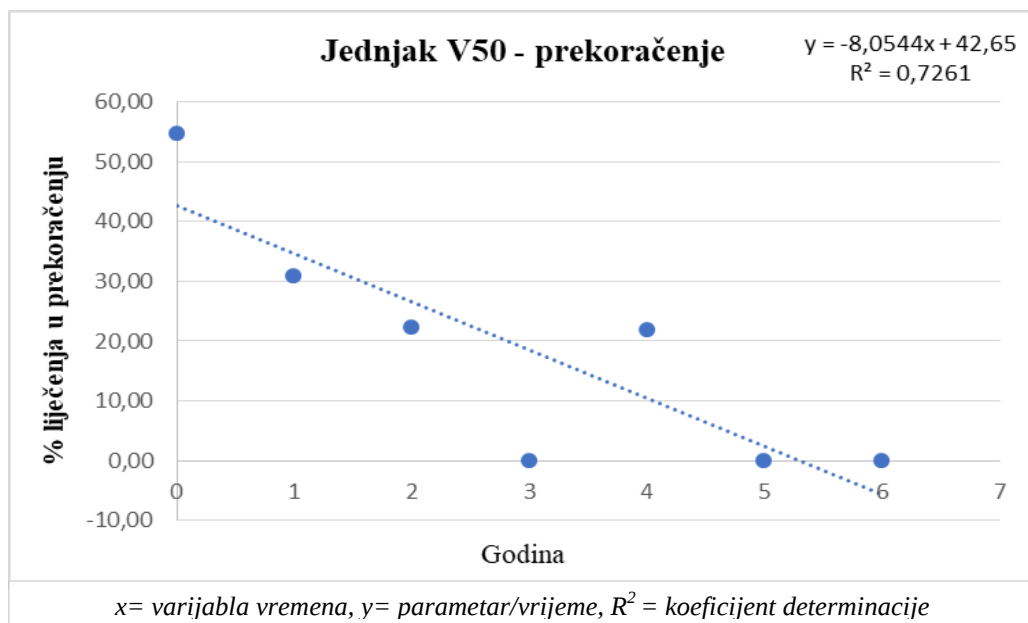


Najveća zastupljenost prekoračenja doze na 40% ukupnog volumena jednjaka je bila 2012. godine kada je prekoračenje utvrđeno kod 54,55% liječenja, dok u 2015., 2017., 2018. godini nije utvrđeno niti jedno prekoračenje(Tablica 36.). Trend kretanja je prikazan grafički (Graf 7.).

Tablica 36. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – jednjak parametar V50

Godina	Ukupno liječenja	Jednjak V50 - prekoračenje	% liječenja u Prekoračenju
2012	11	6	54,55
2013	13	4	30,77
2014	9	2	22,22
2015	7	0	0,00
2016	32	7	21,88
2017	14	0	0,00
2018	12	0	0,00

Graf 7. Trend kretanja prekoračenja doze u liječenju kroz godine – jednjak parametar V50



Prekoračenje doze od 70 Gy na 20% ukupnog volumena jednjaka nije utvrđeno kod niti jednog liječenja (Tablica 36.).

Tablica 36. Prikaz prekoračenja doze u liječenju kroz godine – jednjak parametar V70

Godina	Ukupno liječenja	Jednjak V70 - prekoračenje	% liječenja u Prekoračenju
2012	11	0	0,00
2013	13	0	0,00
2014	9	0	0,00
2015	7	0	0,00
2016	32	0	0,00
2017	14	0	0,00
2018	12	0	0,00

Toksičnost liječenja ukupno po godinama

Iz tablice se može utvrditi da su svi pacijenti kod liječenja u 2015. i 2017 godini imali barem jednu nuspojavu, dok je najmanja zastupljenost nuspojava utvrđena 2012. godine kada je 81,82% liječenja imalo barem jednu nuspojavu (Tablica 37.).

Tablica 37. Prikaz nuspojava u liječenju kroz godine

Godina	Ukupno liječenja	Nuspojave	% nuspojava
2012	11	9	81,82
2013	13	12	92,31
2014	9	8	88,89
2015	7	7	100,00
2016	32	31	96,88
2017	14	14	100,00
2018	12	11	91,67

5. RASPRAVA

Usporedbom incidencije i mortaliteta oboljelih od raka pluća u Hrvatskoj s ostalim zemljama, zaključujemo da Hrvatska pripada zemljama s visokom učestalosti i smrtnosti od raka pluća (3). Incidenciju možemo povezati sa socijalno medicinskim parametrima, dok mortalitet možemo povezati s parametrima kao što su dostupnost dijagnostičkih pretraga, stadiju bolesti pri dijagnosticiranju, dostupnost diferentnih metoda onkološkog liječenja što uključuje kirurške zahvate, onkološko liječenje u vidu kemoterapije, radioterapije ili konkomitantne kemoradioterapije, te naposljetku suportivne terapije. Kako smo svjesni tih činjenica, svi ispitanici u našem istraživanju su bili prezentirani na multidisciplinarnome timu prije konačne odluke o liječenju. Na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, proveli smo retrospektivno istraživanje na 100 pacijenata oboljelih od nesitnostaničnog raka pluća koji su liječeni konkomitantnom kemoradioterapijom (uključeni su pacijenti liječeni primarno, adjuvantno ili neoadjuvantno). U onkologiji se pri odabiru načina liječenja i evaluiranja ishoda oslanja na rezultate medicine temeljene na dokazima, pa tako provođenje prospektivnih randomiziranih kliničkih studija faze III predstavlja standardan način dokazivanja koristi i potencijalne toksičnosti od primjene pojedinog modaliteta liječenja. Ti se modaliteti provode na probranoj populaciji s određenom bolesti, na bolesnicima dobrog općeg stanja, idealno bez ili uz manji dobro kontrolirani komorbiditet te bez bilo kakvih drugih parametara koji bi mogli potencijalno otežati interpretaciju rezultata promatrane intervencije. Kontrolna se skupina liječi i prati prema najboljem postojećem standardu liječenja tako da su rezultati i u kontrolnoj skupini optimalni za navedeno liječenje. Ako se na navedeni zlatni standard liječenja primjeni studijsko liječenje, mogu se postići bolji ili gori rezultati u odnosu na kontrolnu granu, što se opet može povezati s učinkom ispitivanog lijeka i/ili toksičnosti.

Kako sama radioterapija nosi sa sobom rizike od toksičnosti na organe u regiji sijela karcinoma, bitno je prepoznati maksimalnu dozu koju određeni organ od rizika smije primiti a da ne razvije toksičnost, te prepoznati mogućnost da i odstupanja od dozom predviđenih toksičnosti mogu uzrokovati razvoj nuspojava, kao što su iste uzročno-posljedične veze uokvirene QUANTEC tablicom (QUANTEC). Tako je još Graham 1999. godine u svome radu pronašao uzročno-posljedične veze između volumena tkiva organa od rizika i mogućih toksičnosti istih, odnosno ako bilo koje plućno krilo dobije

dozu od 20 Gy na više od 30% volumena tkiva, postoji 20% vjerojatnosti za razvoj radijacijskog pneumonitisa kod zračenih pacijenata.(45)

Emami sumiranjem dotad objavljenih radova zaokružuje sve podatke u QUANTEC tablicu koja predviđa 20%-tni rizik nastanka radijacijskog pneumonitisa (RP) ako srednja doza na ukupni volumen pluća pređe 20 Gy.(46) U našem istraživanju smo utvrdili prekoračenje doze na lijevo plućno krilo kod 28 (28%) pacijenata i prekoračenje na desno plućno krilo kod 47 (47%) pacijenata. Kako je osnovni parametar za toksičnost pluća QUANTEC tablica, bitno je usporediti prekoračenje doze od 20 Gy na ukupni volumen pluća nazvan pluća minus PTV; kod naših pacijenata je pronađeno prekoračenje od 20 Gy na ukupni volumen pluća kod 19 (19%) pacijenata. Wang i suradnici su u svom istraživanju iz 2006. godine retrospektivno evaluirali 223 pacijenta liječena KKRT-om. Prekoračenje doze parametra V20 je postojalo kod 30 pacijenata (13.5%), no pokazali su da je V5 bio najbitniji čimbenik razvoja toksičnosti te kod tog parametra pronalazi incidenciju RP-a 22% nakon 6 mjeseci, te 32% nakon jedne godine, na medijan praćenja pacijenata od 10,5 mjeseci.(52) Vremensko praćenje naših ispitanika je bilo 2 mjeseca nakon završetka primarnog liječenja u očekivanju akutne toksičnosti koja se najviše tada razvija, jer smo do tada imali potpunu medicinsku dokumentaciju. Nismo pronašli niti jedan slučaj RP-a kod naših ispitanika, što možemo prepisati manjem medijanu doze na PTV; medijan iznosi 56 Gy (raspon 50 Gy - 60 Gy), dok je kod Wanga medijan bio 63 Gy (raspon 50,4 - 69,6 Gy)(52). Kim u svome istraživanju ispituje 76 pacijenata liječenih 3D RT od raka pluća te pronalazi razvoj RP-a GI kod 23 pacijenta (30%), RP GII kod 11 pacijenata (14%), RP GIII kod 11 pacijenata (14%), te RP GIV kod 1 pacijenta (1%). Medijan doze na volumen je bio 60 Gy (raspon 56 Gy -66 Gy), što je opet znatno veća doza na PTV, što može objasniti činjenicu da nismo zabilježili takvu toksičnost (53) Kim također zaključuje da parametar doze na volumen utječe na razvoj RP-a, te testira toksičnost kroz parametre: srednja doza na pluća (mean) , V20, V30, V40 i V50, te uspostavlja najveću korelaciju razvoja RP-a kod parametara srednja doza na pluća, V20 i V30. Manje od 10% ispitanika je razvila RP GII kod srednje doze na volumen pluća od 20 Gy.(53) Hernando u radu iz 2001. godine ispituje 201 pacijenta liječenih 3D RT od raka pluća, te pronalazi da je 39 pacijenata (19%) razvilo RP; od toga 4 pacijenta GI, 27 GII i 8 pacijenata GIII. RP se razvio u 10% pacijenata sa srednjom dozom na pluća manjom od 10 Gy, kod 16%

pacijenata sa srednjom dozom na pluća od 21-30 Gy, te kod 27% pacijenata sa srednjom dozom na pluća od >30 Gy.(54)

Sljedeći organ od rizika je jednjak, te je nužno držati se QUANTEC-om propisanih smjernica kako bi se pojavnost radijacijskog dermatitisa bilo kojeg gradusa smanjila na minimum(43). Maguire je u svome istraživanju iz 1999. godine ispitao 91 pacijenta liječenog 3D KRT-om, od toga 53 muškarca i 38 žena, medijan starosti je bio 64 godine, a medijan doze na PTV 78,8 Gy (raspon 64,2 Gy - 85,6 Gy). Niti jedan pacijent nije razvio radijacijski ezofagitis (RE) gradus IV ili V, iako je medijan doze na PTV bio visok, no pronašao je da je 10 pacijenata razvilo RE GIII, bez ikakve korelacije s dozom na ukupni volumen jednjaka. RE GI se očitovao kod 23 pacijenta (25,3%), a RE GII kod 33 pacijenta (36,3%). Pacijenti koji su primali konkomitantnu kemoradioterapiju su imali značajno manji broj toksičnosti u vidu RE GI i GII nego pacijenti koji su bili tretirani samo radioterapijom. Statistička analiza je pokazala da je parametar od <50 Gy na 32% ukupnog volumena jednjaka najznačajniji pokazatelj razvijanja RE bilo kojeg gradusa.(55) Mi smo se vodili QUANTEC parametrima (43) te smo istraživali toksičnost na jednjak kod V35, V50 i V70, te smo pronašli najveće prekoračenje kod parametara V35 i V50. Od 48 pacijenata s razvijenim RE bilo kojeg gradusa, 33 pacijenta su imala prekoračenje doze od 35 Gy na više od 50% ukupnog volumena jednjaka, dok je 15 pacijenata ostalo unutar QUANTEC-om predviđene tablice. Kako QUANTEC tablica predviđa zastupljenost RE GII na manje od 30% pacijenata s prekoračenom dozom od 35 Gy na 50% ukupnog volumena jednjaka(46), prekoračili smo okvire predkitabilnosti s naših 33%. Nadalje, od istih 48 pacijenata s razvijenim RE, samo ih je 8 prekoračilo parametar od više od 50 Gy na 40% ukupnog volumena jednjaka. Kako u tom slučaju QUANTEC tablica predviđa manje od 30% razvoja RE na broj pacijenata, sa svojih dobivenih 8% smo čvrsto unutar tolerancije i predkitabilnosti. Zadnji QUANTEC parametar predviđa da će manje od 30% pacijenata razviti RE GII ako doza na ukupni volumen jednjaka od 20% pređe više od 70 Gy (46), a u tom parametru nismo zabilježili niti jedno prekoračenje doze. Kim je u svome radu iz 2005. ispitao 124 pacijenta od kojih je 15 razvilo RE GIII, a 1 pacijent RE GIV. Medijan doze je bio 60 Gy (raspon 54 Gy - 66 Gy). Od njih 124, 74 pacijenta su bila liječena konkomitantnom kemoradioterapijom te je 5 od 44 pacijenta razvilo RE GIII kod parametra $V60 \leq 30\%$ i 10 od 30 pacijenata je razvilo RE GIII $V60 > 30\%$, čime je Kim

zaključio da ti parametri zajedno sa konkomitantnom kemoradioterapijom su najbliži kod određivanja prediktabilnosti razvoja toksičnosti jednjaka.(56) Pojavnost RE u našem istraživanju po gradusima je bila sljedeća: Od 48 pacijenata sa RE-om, 21 pacijent je razvio RE GI, 23 pacijenta RE GII, 4 pacijenta RE GIII, a nije zabilježen niti jedan slučaj RE GIV ili RE GV. Od Spier-ovih 251 pacijenta, 67,5% pacijenata je razvilo RE GII, a 12,1% RE GIII)(57)

Srce se kao jedan od organa od rizika pri planiranju 3D KRT često stavlja unutar V30 parametra QUANTEC tablice koja pokazuje da postoji 15% šanse za razvoj perikarditisa ako doza na 46% ukupnog volumena srca pređe 30 Gy. (46) Niti jedan od naših 100 ispitanika nije razvio perikarditis unatoč tome što je 8 pacijenata primilo dozu veću od 30 Gy. To možemo prepisati činjenici da je QUANTEC tablica ispunjena parametrima kod medijana doze od 66 Gy, dok je naš puno niži, 56 Gy. Spiers je u svome radu ispitao 251 pacijenta te opisao razvoj srčane toksičnosti kod 57% pacijenata (GII 27,5%, GIII 24%, GV 0,2%) kod medijana doze od 66 Gy. Od istog broja ispitanih pacijenata, 78% njih je podvrgnuto konkomitantnom kemoradioterapijskom liječenju.(57)

Jedina smjernica koju Emami opisuje u svome radu, te koju predlaže QUANTEC tablica (46) je da bilo koji volumen leđne moždine ne smije primiti više od 50 Gy; u našem radu nije zabilježen niti jedan takav slučaj već je medijan doze na leđnu moždinu iznosio 38,5 Gy (raspon 15,69 Gy - 46, 60 Gy).

6. ZAKLJUČAK

- Medijan praćenja bolesnika je iznosio 15 mjeseci, a medijan doze na planirani volumen je iznosio 56 Gy (raspon 50 Gy – 60 Gy)
- Najčešća zabilježena toksičnost organa od rizika je bio radijacijski ezofagitis GI i GII, kod 44% pacijenata, dok je radijacijski ezofagitis GIII bio zabilježen kod 4% pacijenata
- Testiranjem nismo ustanovili dokazali korelaciju prekoračenja doze na organ od rizika sa razvojem akutne toksičnosti istoga
- Naši pacijenti pokazuju optimističnu sliku očekivanih toksičnosti kod organa od rizika, no treba uzeti u obzir da je naš medijan doze na planirani volumen iznosio 56 Gy, dok stručne smjernice preporučuju doze od 60- 66 Gy
- Ustanovili smo pad prekoračenja doze na bilo koji organ od rizika kroz godine, 4,21% godišnje, te se isti trend očekuje i u budućnosti

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati toksičnost na organe od rizika kod konkomitantne kemoradioterapije kod pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica, ispitati dozimetrijske trendove na organe od rizika te dobivene rezultate prikazati kao trend kroz godine. Ispitati razvoj akutnih toksičnosti te rezultate usporediti sa svjetskom literaturom.

PACIJENTI I METODE: Ovo je retrospektivna studija provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. Prikupljeni su podaci oboljelih od lokalno uznapredovalog nesitnostaničnog karcinoma pluća liječenih trodimenzionalnom konformalnom kemoradioterapijom od 2011. godine do početka 2019. godine. Prikupljeni su podatci pacijenata koji su se zračili primarno, adjuvantno i/ili neoadjuvantno. Uključeni pacijenti primili su najmanje jedan ciklus kemoterapije. Ciljni volumeni i organi od rizika ocrtni su prema radioterapijskim smjernicama.

REZULTATI: Medijan doze na PTV bio je 56 Gy. Najčešća akutna toksičnost bila je hematološka (lekupenija i neutropenija) i radijacijski akutni ezofagitis. Nije zabilježen nijedan slučaj akutnog radijacijskog pneumonitisa. Nije pokazana korelacija između prekoračenja doze na zadane volumene organa od rizika i toksičnosti istih, te smo ukazali na trend poboljšanja dozimetrijskih rezultata kroz godine.

ZAKLJUČAK: Toksičnost liječenja 3D konformalnom radioterapijom lokalno uznapredovalog raka pluća u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split usporediva je s objavljenim rezultatima drugih svjetskih institucija. Medijan doze na planirani volumen je nešto niži od preporučenog u stručnim smjernicama što je odraz realne kliničke prakse i retrospektivnog ustroja istraživanja.

7. SUMMARY

AIM OF THE STUDY: To research organs at risk toxicity for concomitant chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer patients, research dosimetric trends for organs at risk, and present the results as a trend over the years. To research the development of acute toxicities and compare the results with the worldwide literature.

SUBJECTS AND METHODS: This is a retrospective study conducted at the Oncology and Radiotherapy Clinic of the Clinical Hospital Center Split. Data were collected from patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal chemoradiotherapy from 2011 to early 2019. Data were collected from patients who were treated with primary, adjuvant, and/or neoadjuvant radiotherapy. The patients involved received at least one cycle of chemotherapy. The target volumes and organs of risk were delineated according to radiotherapy guidelines.

RESULTS: The median dose on PTV was 56 Gy. The most common acute toxicity was hematological toxicity (leukopenia and neutropenia) and acute radiation esophagitis. No cases of acute radiation pneumonitis were noted. No correlation has been noted between dose override on organs of risk volumes and toxicity, and we have pointed to a trend of improving dosimetric results through the years.

CONCLUSION: The toxicity of treatment with 3D conformal radiotherapy for locally advanced lung cancer at the Oncology and Radiotherapy Clinic of the Clinical Hospital Center Split is comparable to the published results of other worldwide institutions. The median dose for the planned volume is slightly lower than recommended by the professional guidelines, which is reflecting real clinical practice and retrospective research.

8. LITERATURA

1. Cancer today [Internet]. [citirano 30. srpnja 2019.].

Dostupno na: <http://gco.iarc.fr/today/home>

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.

3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.

4. Siroglavić K-J, Polić Vižintin M, Tripković I, Šekerija M, Kukulj S. Trends in incidence of lung cancer in Croatia from 2001 to 2013: gender and regional differences. *Croat Med J.* 2017;58(5):358–63.

5. Globocan 2012 [Internet]. [citirano 30. srpnja 2019].

Dostupno na: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012., Bilten 37, Zagreb, 2014.

7. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):355–67.

8. Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):384.

9. Zhang H, Cai B. The impact of tobacco on lung health in China. *Respirology.* 2003;8(1):17–21.

10. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, i sur. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128(1):452–62.

11. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1864–73.

12. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014;511(7511):543–50.

13. Hruby A, Sweany H. Primary carcinoma of the lung. *Arch Intern Med*. 1933;52:497.
14. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
15. Pear R. Tobacco smoking and longevity. *Science*. 1938;87(2253):216–7.
16. Robert PN. Angel H Roffo: The forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006;84(6):494–6.
17. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Doolittle DJ, Rodgman A. “IARC group 2A Carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(4):371–83.
18. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50(4):307–64.
19. Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010;13(3): 224–9.
20. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: recent progress and future directions. *Adv Cancer Res*. 2010;109:51–72.
21. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008;452(7187):633–7.
22. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*. 2008;40(5):616–22.
23. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect*. 2000;108(4):635–41.
24. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1280–7.

25. Samet JM, Stolwijk J, Rose SL. Summary: International workshop on residential Rn epidemiology. *Health Phys.* 1991;60(2):223–7.
26. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, i sur. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2006;69(7):533–97.
27. Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sørensen M, Jensen SS, Ketzel M, Hvidberg M, i sur. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1284–91.
28. Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. *Adventist Health Study on Smog. Environ Health Perspect* 1998;106(12):813–23.
29. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, Nelson J. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med.* 2002;2(4):779–801.
30. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, i sur. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):419–31.
31. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014;84(1):13–22.
32. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30
33. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, i sur. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243–60.
34. Rossi A, Maione P, Bareschino MA, Schettino C, Sacco PC, Ferrara ML, i sur. The emerging role of histology in the choice of first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: implication in the clinical decision-making. *Curr Med Chem.* 2010;17(11):1030–8.

35. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) Chest. 2007;132:149–60.
36. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, i sur. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013;68(6):551–64.
37. Schrumpp SD, Carter D, Kelsey CR, Marks LB, Giaccone G. Non-small cell lung cancer. U: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011. str. 799–847.
38. Ventura E, Islam T, Gee MS, Mahmood U, Braschi M, Harisinghani MG. Detection of nodal metastatic disease in patients with non-small cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-CT. Clin Imaging. 2010;34(1):20–8.
39. Szlubowski A, Kuźdżał J, Kołodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, i sur. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(2):332–6.
40. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471–4.
41. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer Version 4. 2019 [Internet] [Citirano 20. kolovoza 2019] Dostupno na: <https://www.nccn.org/>
42. Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. Cancer Imaging. 2004;4(2):153–161.
43. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, i sur. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys. 2010;76(3).
44. Atlases for Organs at Risk (OARs) in Thoracic Radiation Therapy [Internet]. [pristup 2019Ruj10].

Dostupno na:

<https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=qlz0qMZxfQs=&tabid=361>

45. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 1999;45(2):323–329.
46. Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Rep Radiother Oncol.* 2013;1(1):35-48.
47. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, i sur. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187–99.
48. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, Mhango G, Gu F, Gomez J, i sur. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):272–8.
49. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Lin Y, Russo S, Rivera MP, i sur. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92(5):1213–23.
50. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, i sur. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol.* 2009;4(7):845–52.
51. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, i sur. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777–83.
52. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non–small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-

dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 2006;66(5):1399–1407.

53. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo JI, Lee DH, et al. Dose-volumetric Parameters for Predicting Severe Radiation Pneumonitis after Three-dimensional Conformal Radiation Therapy for Lung Cancer. *Radiology.* 2005;235(1):208–215.

54. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou S-M, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 2001;51(3):650–659.

55. Maguire PD, Sibley GS, Zhou S-M, Jamieson TA, Light KL, Antoine PA, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 1999;45(1):97–103.

56. Hardy D, Liu C- C, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010Aug;21(9):1825–33.

57. Speirs CK, Dewees TA, Rehman S, Molotievschi A, Velez MA, Mullen D, et al. Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):293–301.

58. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo JI, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 2005;62(4):995–1002.

59. Senan S, Koste JVSD, Samson M, Tankink H, Jansen P, Nowak PJ, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 1999;53(3):247–55.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 13. lipnja 1992. godine u Splitu, gdje sam završio osnovnu školu i 1. klasičnu gimnaziju (2011. godine). Po završetku srednje škole sam upisao preddiplomski sveučilišni studij radiološke tehnologije pri Odjelu zdravstvenih studija u Sveučilištu u Splitu i diplomirao 2014. godine. Završni rad pod nazivom “Zastupljenost različitih vrsta intracerebralnih hematoma dijagnosticiranih kompjuteriziranom tomografijom” izradio sam pod voditeljstvom dr. sc. Sanje Lovrić - Kojundžić.

Po završetku studija sam odradio pripravnički staž tri mjeseca u Domu zdravlja u Metkoviću i 9 mjeseci na Klinici za radiologiju u KBC Split, te sam nakon toga upisao Diplomski studij radiološke tehnologije pri Odjelu zdravstvenih studija u Sveučilištu u Splitu.

Od 2017. godine sam zaposlen kao inženjer radiologije na Klinici za onkologiju i radioterapiju u KBC Split.