

3. KONGRES

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU
ONKOLOGIJU HLZ-A

3RD CONGRESS

OF CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

9. RADNI SASTANAK RADNE SKUPINE

ZA ONKOLOŠKO LJEKARNIŠTVO HFD-A

9TH WORKING GROUP MEETING

OF ONCOLOGY PHARMACISTS – CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

Multidisciplinarni pristup u onkologiji

Multidisciplinary Approach in Oncology

PREDKONGRESNE RADIONICE

PRECONGRESS WORKSHOPS

19. studeni 2015.

KNJIGA SAŽETAKA

20. – 21. studeni 2015.
Hotel Panorama Zagreb

HRVATSKI LJEČNIČKI ZBOR

HDIO
Hrvatsko društvo za
internističku onkologiju


hfd
HRVATSKO FARMACEUTSKO DRUŠTVO
CROATIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

3. KONGRES

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU
ONKOLOGIJU HLZ-a

9. RADNI SASTANAK

RADNE SKUPINE ZA ONKOLOŠKO LJEKARNIŠTVO HFD –a

PREDKONGRESNE RADIONICE

Sažeci predavanja

ORGANIZATORI SASTANKA

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a

Radna skupina za onkološko ljekarništvo HFD-a

Farmaceutsko – biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

European Society of Oncology

Pharmacy [ESOP]

Hrvatska ljekarnička komora

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Vesna Bačić-Vrca, Ivan Bilić, Borislav Belev, Branka Čučević, Zlatko Dembić, Renata Dobrila-Dintinjana, Tihana Govorčinović, Davorin Herceg, Martina Kranjec Šakić, Sven Kurbel, Klaus Meier, Vesna Pavlica, Stjepko Pleština, Marko Skelin, Robert Šeparović, Dragan Trivanović, Željko Vojnović, Damir Vrbanc, Darko Županc

TAJNIK

Doc. dr. sc. Borislav Belev, dr. med.

Zavod za internističku onkologiju

Klinika za onkologiju

KBC Zagreb, Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

Tel.: 01/2388 725 ili 2388 155

Fax.: 01/2376 030

e-mail: borislavbelev@gmail.com

STRUČNE OBAVIJESTI

Prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.

Zavod za internističku onkologiju

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Tel.: 01/2388 155

Fax: 01/2376 030

e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Uredili:

Prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.

Doc. dr. sc. Borislav Belev, dr. med.

Mr. sc. Ivan Bilić

PRELIMINARNI PROGRAM

3. KONGRES

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU
ONKOLOGIJU HLZ-a

Petak 20. 11. 2015.

08.30-08.35 Pozdravna riječ

08.35-09.00 Personalizirana i integrativna onkologija / K. Pavelić

09.00-10.10 Heterogenost tumora

Voditelji: N. Dedić-Plavetić, D. Trivanović

- pogled patologa / dr. S. Šitić
- pogled internističkog onkologa / D. Trivanović
- pogled radioterapijskog onkologa / J. Grah
- poznajemo li dovoljno mogućnosti radiološke dijagnostike u onkologiji / S. Schmidt

10.10-10.30 Heterogeničnost RAS, BRAF i PIK3CA mutacije i terapija metastatskog kolorektalnog karcinoma / D. Županc

10.30-10.50 Pauza za kavu

10.50-11.40 Kongresna izvješća

Voditelji: S. Pleština, M. Skelin

- ASCO highlights / izvješće s godišnjeg sastanka Američkog društva za kliničku onkologiju održanog u Chicagu / S. Pleština
- ECCO / ESMO highlights / izvješće s kongresa Europskog društva za internističku onkologiju održanog u Beču / N. Dedić Plavetić

11.40-12.15 Optimizacija terapije onkološkog bolesnika i značenje multidisciplinarnog tima kroz prikaz slučaja bolesnika / M. Skelin

12.15-13.10 Satelitski simpozij / Roche /

13.10-14.05 Ručak

14.05-15.00 Satelitski simpozij / Astellas /

15.00-16.05 **Sekcija u spomen prim. dr. Rudolfa Tomeka**

Voditelj: R. Šeparović

- Primjenjujemo li ispravno biološku terapiju kod karcinoma debelog crijeva / Lj. Vazdar
- Kvaliteta života bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva na dugotrajnoj terapiji / M. Pavlović
- Očuvanje fertilitnosti tijekom onkološkog liječenja - pitanje standardnog pristupa / T. Silovski
- Primjena radiokirurgije u onkologiji / H. Kaučić

16.05-16.30 Soft Tissue Sarcoma – State of the Art Treatment / T. Brodowicz, Vienna

16.30-16.50 **Pauza za kavu**

16.50-17.20 Mini simpozij / Sanofi – Aventis /

17.20-18.30 **Imunoonkologija**

Voditelji: D. Herceg, Z. Dembić

- Basic Immunoregulating Mechanisms Important for Novel Cancer Therapies / Z. Dembić, Oslo
- Integrating Immuno Oncology Therapy Into Clinical Practice / S. Agarwala, Philadelphia

18.30-18.50 Eritropoetin i eritropoetinski receptori u gastrointestinalnim tumorima / R. Dobrila – Dintinjana

19.00 **GODIŠNJA SKUPŠTINA**

20.15 **VEČERA**

Subota 21. 11. 2015.

08.30-09.40 **Novosti u liječenju solidnih tumora**

Voditelji: B. Čučević, M. Gnjiđić

- Novosti u liječenju karcinoma bubrega / M. Gnjiđić
- Novosti u liječenju melanoma / D. Herceg
- Novosti u liječenju karcinoma pluća / B. Čučević
- Metabolism and Cancer, an update / H. J. Seitz, Hamburg

09.40-10.10 Mini simpozij / Pfizer /

10.10-10.25 **Pauza za kavu**

10.25-10.55 Genes and Cancer / D. Lessel, Hamburg

10.55-12.15 **Rak dojke**

Voditelj: S. Bešlija, S. Kurbel

- Imunohistokemijski fenotipovi raka dojke: Razdioba Ki-67 vrijednosti u kontinuumu ekspresije HER2 i ER / PgR / S. Kurbel, B. Dmitrović

Neoadjuvantna terapija raka dojke / multidisciplinarni pristup

- Važnost patohistološkog nalaza / J. Jakić – Razumović
- Kirurško liječenje / D. Mijatović
- Neoadjuvantno sistemsko liječenje / P. Podolski

12.15-13.00 Satelitski simpozij / Merck /

13.00-14.00 **Ručak**

14.05-15.00 Satelitski simpozij / Roche /

15.00-15.20 Kanabis u liječenju onkoloških bolesnika / B. Belev

15.20-16.20 Okrugli stol

Multidisciplinarni pristup u liječenju jetrenih i peritonealnih metastaza / M. Škegro, B. Kocman, B. Belev, M. Vidović, D. Perković

16.20-16.40 Pauza za kavu

16.40-17.40 Neoadjuvantna terapija karcinoma rektuma

Voditelji: Ž. Vojnović, R. Dobrila-Dintinjana, D. Zupanc

- Pogled kirurga / AZ. Golem
- Pogled internističkog onkologa / Ž. Vojnović
- Pogled radioterapijskog onkologa / M. Solak

17.30-18.30 Okrugli stol : prikaz izabranih slučajeva liječenja onkoloških bolesnika

Voditelji: B. Belev, I. Bilić

Sudionici: M. Čonkaš, R. Kelemenčić Dražin, A. Budisavljević, M. Golčić, D. August

Prikaz izabranih postera

Zatvaranje sastanka

9. RADNI SASTANAK

RADNE SKUPINE ZA ONKOLOŠKO LJEKARNIŠTVO HFD –a

19. 11. 2015. Četvrtak

Predkongresne radionice

09.00-12.00 Analiza kliničke studije / M. Skelin, R. Šeparović, E. Javor, A. Jurić

09.00-12.00 Farmakoeekonomska analiza ljekarničkih intervencija kroz prikaz slučaja bolesnika / D. Vitezić, T. Silovski, L. Bach Rojecky, M. Skelin, D. Arbanas, T. Govorčinović, M. Kranjec Šakić

12.30-13.30 Satelitski simpozij / Roche /

14.00-17.00 Farmakogenetičko testiranje – personalizirani pristup liječenju kolorektalnog karcinoma kroz prikaz slučaja bolesnika / R. Šeparović, I. Kirac, M. Skelin, T. Silovski, T. Govorčinović, M. Kranjec Šakić
Mini satelitski simpozij /Merck/

14.00-17.00 Ljubav i seksualnost kod onkoloških bolesnika / G. Arbanas, R. Šeparović, T. Silovski, L. Bach Rojecky, D. Arbanas, T. Govorčinović, M. Kranjec Šakić, J. Vrbanc, A. Jurić

20. 11. 2015. Petak

Program 3. Kongresa Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a

21. 11. 2015. Subota

08.30-12.00 Otvaranje: V. Pavlica, D. Vrbanc

- Okrugli stol: Onkološko ljekarništvo u posljednjih pet godina / D. Vrbanc, J. Dumić, L. Bach Rojecky, S. Vladimir – Knežević, V. Bačić Vrca, R. Šeparović, M. Portalan, D. Takač, D. Arbanas, M. Skelin, V. Pavlica, K. Meier
- Novi lijekovi u onkologiji / D. Vrbanc
- Debljina i rak / I. Bilić
- Neinzulinski antidiijabetici i rak / T. Lucijanić
- Savjetovanje onkoloških bolesnika vezano za samoliječenje / M. Koroman
- Zakonska regulativa vezana uz dodatke prehrani / L. Pollak
- Analiza propisane terapije kroz prikaz slučaja bolesnika / D. Arbanas
- Oralni citotoksični lijekovi i njihova priprava u pedijatriji / V. Kopecki, T. Govorčinović, M. Kranjec Šakić

12.15-13.00 Satelitski simpozij / Merck /

13.00-14.00 **Ručak**

14.00-15.00 Satelitski simpozij / Roche /

- 15.00-18.30**
- Mehanizam djelovanja novih onkoloških lijekova: panitumumaba, enzalutamida, pertuzumaba, ado-trastuzumab emtansina / V. Pavlica
 - Optimizacija terapije onkološkog bolesnika kroz prikaz slučaja / L. Gajski
 - Extravazacija antineoplastičnih lijekova / R. Zelić
 - Pristup onkološke sestre ekstravazaciji izazvanoj primjenom antineoplastičnih lijekova / A. Jurić
 - Potencijal H4 i ROMA indexa u dijagnostici, liječenju i praćenju raka jajnika / L.J. Mayer
 - Biološko i ciljano liječenje karcinoma bubrega / T. Silovski
 - Izlučivanje citotoksičnih lijekova / E. Javor
 - Studentska sekcija / R. Šeparović, L. Bach Rojecky, V. Pavlica
- Prikaz slučajeva i izvješće studenata koji su boravili u Children's Cancer Hospital Cairo, Egypt u okviru programa studentske razmjene

Zatvaranje sastanka

3. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA
ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

Sažeci predavanja

Personalizirana i integrativna onkologija

Krešimir Pavelić

Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Većina liječnika složiti će se s konstatacijom da su u medicini potrebni novi proboji jer u nekim slučajevima nema bitnih pomaka, osobito kad je riječ o kroničnim bolestima a poglavito metastatskim tumorima. Kao izazov na to započeo je pokret pod nazivom personalizirana a potom i integrativna medicina. Premda neki osporavaju termin i koncept integrativne medicine argumentirajući to potrebom da se drugim terminom opravda loš imidž tzv. alternativne i komplementarne medicine. Dobar razlog potrebe za novom i efikasnom medicinom je i razvoj nove generacije globalnih tehnologija i metoda [-Omics] koje bi trebalo hitno implementirati u kliničku medicinu. Danas više nitko ne dvoji oko potrebe za personaliziranom medicinom premda o uvjetima i načinima njezine implementacije postoje prijepori.

Spomenimo samo neke od razloga da se personalizirana i integrativna medicina što prije implementiraju u zapadnu medicinsku praksu: redukcionistički model medicine, nedostatak takozvanog koncepta kontinuiteta, još uvijek ogromne rupe u znanju, metode pokušaja i pogrešaka u medicinskoj praksi, neučinkovitost nekih od glavnih lijekova [koncept *jedan lijek za sve*]. Autor će u izlaganju kratko elaborirati ove prepreke. Redukcionistička paradigma koja je do sada prevladavala u medicinskoj znanosti i kliničkoj praksi nije više u stanju ponuditi rješenja problema pred kojima se nalazimo.

Kad je riječ o kliničkoj medicini treba istaknuti da je čitav sustav zapadne medicinske edukacije postavljen redukcionistički. On se svodi na identificiranje problema i propisivanje liječenja – tj. najčešće pilula. Uglavnom ovakav pristup ne funkcionira u slučaju kroničnih bolesti tim prije što redukcionistička paradigma konvencionalne medicine pokušava simplificirati jedan od najkompleksnijih sustava koje možemo zamisliti – ljudski organizam. Pod uvjetom da integrativnu medicinu „očistimo“ od neznanstvenih i neprovjerenih elemenata ona bi mogla reafirmirati važnost odnosa liječnika i pacijenta fokusirajući se na dokaze o bolesti i stanju te inzistirajući na odgovarajućem terapijskom pristupu. Sveučilište u Bostonu koje je među prvima organiziralo ovakav pristup naglašava da je zdravstveni model integrativne medicine preuzeo sve najbolje iz konvencionalne medicine, komplementarne terapije i životnog stila stavljajući naglasak na proces liječenja koji se zasniva na odnosu između pacijenta i skrbnika o njegovu zdravlju. I ovdje se naglašava pogled na pacijenta kao cjelovite osobe tj. jedinstvo njegova tijela, duha i uma.

Kad je riječ o konvencionalnoj medicini, ona je u mnogim aspektima dobro postulirana i korisna. Prije svega ako je riječ o akutnim, po život opasnim, urgentnim stanjima. Nažalost u medicinskim edukativnim ustanovama još uvijek ne postoje dovoljna znanja o tome kako postići optimalno zdravlje bez upotrebe pilula ili određenih procedura. Stoga doktori imaju ograničen set oruđa na raspolaganju, pa ne mogu niti ponuditi raznovrsnost ili fleksibilnost u svojem pristupu pacijentima koji to inače desperatno trebaju. Ako uspoređujemo personaliziranu i integrativnu medicinu, treba reći da personalizirana medicina koristi znatno rafiniranije dijagnostičke testove kako bi identificirala bolest i njezin ishod. Kako bi selekcionirali najbolji mogući tretman i odredili točnu dozu doktori koji koriste oruđa personalizirane medicine moraju uzeti u obzir pacijentovu jedinstvenu fiziologiju, ali i fiziologiju virusa ili bakterije te pacijentovu sposobnost da metaboliziraju određene lijekove. Bitna razlika između personalizirane i integrativne medicine je u tom da personalizirana medicina zasniva striktno na konvencionalnim principima tj. mjerljivim ili uočljivim činjenicama. Integrativna medicina fokusira se na čitavu osobu i koristi sve raspoložive terapijske pristupe. Drugim riječima integrativna medicina je manje egzaktna i udaljenija od medicine temeljene na dokazima. Unatoč razlikama postoji mnogo zajedničkih točaka između te dvije medicine o čemu će u izlaganju biti riječi. Što će više pacijenti tražiti od liječnika da razmotre alternative liječenja, liječnici će biti prisiljeni razmotriti te alternative znatno ozbiljnije. Nova medicinska paradigma mogla bi evoluirati i dalje i dublje tvoreći paradigmu koja je istinski holistička i integrativna, koja ponovno povezuje iskustvo življenja s ciljem održanja tijela zdravim.

Budućnost medicine u rukama je liječnika i pacijenata. Zajedno oni će ishodovati zdravlje, omogućavajuću najbolju medicinsku terapiju koju svaki modalitet ponaosob može pružiti. Neki medicinski profesionalci osjećaju potrebu naučiti više o integrativnoj medicini kako bi mogli bolje savjetovati svoje pacijente čiji bi tretmani mogli biti uspješniji i razlikovati od onih koji su besmisleni.

Heterogenost tumora: pogled patologa

Sanda Šitić, Marija Milković Periša

Zavod za onkološku patologiju, Klinika za tumore, KBCSM

Različite tumorske stanice pokazuju različite morfološke i fenotipske značajke, uključujući staničnu morfologiju, ekspresiju gena, metabolizam, pokretljivost, proliferaciju i metastatski potencijal. Razlikujemo intertumorsku heterogenost, intratumorsku heterogenost, heterogenost između tumora i metastaza te među metastazama.

Razumijevanje heterogenosti tumora pruža uvid u razumijevanje uzroka i progresije bolesti i približava nas razvoju novih strategija liječenja. Heterogenost je pronađena kod brojnih tumora i odgovorna je za rezistenciju tumora na terapiju koja rijetko kad ubija sve tumorske stanice. Klon otporan na terapiju preživljava, dijeli se i izrasta u novu tumorsku masu koja je često agresivnija od svog prethodnika. Navedena heterogenost može se dobro prikazati na primjeru karcinoma dojke. Histološka heterogenost karcinoma dojke je poznata već desetljećima te su oni podijeljeni u 17 histoloških podtipova. Unutar svakog pojedinog histološkog podtipa tumori se razlikuju načinom rasta, izgledom jezgara i izraženoj mitotskoj aktivnosti što čini podlogu za graduiranje tumora i pruža prognostičku informaciju. Razlike se vide i u postotku i intenzitetu imunohistokemijskog obojenja tumorskih stanica na nuklearne steroidne receptore ER i PR i membranski HER2. Na temelju rezultata postotka hormonski pozitivnih tumorskih stanica i ekspresije HER-2 receptora tumori se svrstavaju u 3 skupine što utječe na odluku o dužini i primjeni adjuvantne endokrine terapije i kemoterapije.

U novije vrijeme radi se na izradi atlasa genoma 50 najčešćih tipova i podtipova tumora pomoću kojih bi se mogle otkriti promjene na genetskoj, epigenetskoj i transgenomskoj razini što bi u konačnici moglo pospješiti bolji odabir terapije i utjecati na rezultate liječenja.

Tumorska heterogenost (pogled internističkog onkologa)

Dragan Trivanović

Pročelnik službe za internu medicinu i Voditelj odjela za internističku onkologiju s hematologijom,

OB Pula

U proteklih 12 godina FDA je odobrio 52 lijeka temeljenih na principima ciljane odnosno precizne medicine za liječenje malignih bolesti od kojih je zabilježena samo umjerena korist u produljenju života (medijan 2,1 mjesec) uz gotovo dvostruki porast troškova budžeta za onkološke lijekove. Istovremeno sve su brojniji dokazi o postojanju intratumorske heterogenosti u leukemiji, raku dojke, jajnika, mokraćnog mjehura, prostate, pankreasa, glioblastomu, meduloblastomu, raku pluća i drugim neoplazmama.

Značajan je rad Gerlingera i sur. iz 2012. gdje su analizom multiplih uzoraka tumora kod 4 bolesnika u primarnim i metastatskim lezijama raka bubrega ustanovljeni jasni dokazi o širokom postojanju intratumorske heterogenosti¹. Drugo značajno polje gdje je intratumorska heterogenost postala važan faktor u razvoju novih lijekova i načina liječenja je rak ne-malih stanica pluća gdje je nakon uspjeha shodno dobrom odgovoru na ciljanu terapiju na mutacije tumora (npr. EGFR, ALK) gotovo kao pravilo ustanovljen razvoj rezistencije koji se javlja tijekom sljedećih linija ciljane terapije.

Gotovo sve genomske studije u raku pluća koristile su uzorak tkiva iz jedne lezije čime je limitirano znanje o postojanju i jačini intratumorske heterogenosti i klonalne evolucije.

U posljednje vrijeme postalo je jasno da se tumori razvijaju u linearnom obliku gdje stječu progresivno prilagođenije klonove ili češće u granajućem obliku gdje multipli subklonovi napreduju simultano što rezultira nastajanjem kompleksnog heterogenog tumora.

Cai i suradnici su nedavno publicirali rad kojim su dokazali intratumorska heterogenost u 900 uzoraka dobivenih iz adenokarcinoma pluća². Osobito je od važnosti bilo dokazivanje konkomitantne ALK fuzije i EGFR mutacije te su u zaključku sugerirali da kod bolesnika koji imaju 2 onkogeno terapijski potencijalno lječiva cilja treba sinhrono tretirati oba ciljanom terapijom. Studija je istaknula primjene revolucionarno precizne medicine u liječenju NSCLC i potrebu za daljnjom evaluacijom kroz tijek bolesti pojedinačnog bolesnika. Čini se da se svi maligni tumori bilo nasljedni ili sporadični ponašaju fundamentalno vodeći se Darwinovom dinamikom evolucije. Razvoj terapijske rezistencije dodatno dokazuje da se tumori prilagođavaju vodeći se prirodnom selekcijom čija 3 osnovna kriterija zadovoljavaju (varijacija u populaciji, varijacija je nasljedna, varijacija utječe na preživljenje i/ili reprodukciju – fitness). Kao potvrda i odgovor na neka od ovih pitanja u tijeku su studije NCI-MATCH, NCI M-PACT, Alchemist, NCI Exceptional responders Initiative, TRACERx.

Reference:

1. Gerlinger et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. N Engl J Med 2012; 366:883-892.

2. Cai et al. Intratumoral Heterogeneity of ALK-Rearranged and ALK/EGFR Coaltered Lung Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2015 [Sep 28. pii: JCO.2014.58.8293. [Epub ahead of print] JCO 2015].

Heterogenost tumora – kliničke implikacije na ishod liječenja radioterapijom

Josip Grah

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Većina tumora povezana je sa nekim stupnjem heterogene organizacije, koja posljedično dovodi i do heterogenosti u odgovoru na radioterapiju. Strmi gradijent oksigenacije i opskrbe nutrijentima uslijed loše tumorske vaskularne mreže, zajedno sa raznolikom genetskom ekspresijom tumorskih stanica dovodi do heterogenosti odgovora na radioterapiju. Odgovor tumorskih stanica na liječenje ionizirajućim zračenjem determiniran je mnogim čimbenicima od kojih su najvažniji intrinzička osjetljivost, sposobnost popravka oštećenja genoma, stopa repopulacije/regeneracije tumorskih stanica, reoksigenacija (stupanj hipoksije) i redistribucija stanica.

Pojam heterogenosti tumora u radioterapiji može se razmatrati sa biološkog i fizičkog aspekta. Biološki uzroci tumorske heterogenosti posljedica su broja klonogenih „matičnih tumorskih stanica“ (intrinzička radiosenzibilnost, proliferacijski potencijal), različitih tumorskih mikrookolišnih uvjeta (hipoksija, metabolizam, infiltracija tumora imunološkim stanicama domaćina, intersticijski tlak), i genetskih osobitosti tumora (onkogeni, tumor supresijski geni). Fizički uzroci heterogenosti u radioterapiji su posljedica heterogenosti (inhomogenosti) doze zračenja i geografski promašaj ozračivanja većih ili manjih područja tumorskih stanica.

Hipoteza tumorskih zametnih stanica sugerira postojanje malog broja klonogenih „zametnih“ stanica unutar tumora, koje su, ako su rezistentne na iradijaciju, odgovorne za recidiv bolesti i ubranu tumorsku repopulaciju tijekom terapije.

Danas je sa sigurnošću poznato da barem neki humani tumori sadrže klonogene subpopulacije tumorskih stanica sa karakteristikama „zametnih“ stanica koje su radiorezistentne i selekcioniraju se frakcioniranom iradijacijom. Ta heterogenost nastaje od jedne originalne stanične linije tumora tijekom progresije što dovodi do različitih subpopulacija stanica. Heterogenost se viđa u svih humanih tumora bez obzira na histopatološku sliku i nalazi se u tumorima uzrokovanih kemijom, virusima i radijacijom, a očituje se različitostima kariotipa, stope rasta tumorskih stanica, receptora, enzima, imunosti, svojstva invazivnosti i metastatskog potencijala te anomalije signalnih puteva.

Vrlo je značajan utjecaj tumorske hipoksije na heterogenost odgovora na zračenje. Kisik ima snažan oksidacijski potencijal i stoga djeluje kao radiosenzibilizator ako je prisutan u trenutku iradijacije. O hipoksiji govorimo ako je parcijalni tlak kisika u tumorskom tkivu manji od 10 mmHg. Poznato je da hipoksija povećava otpornost tumorskih stanica na učinak zračenja i kemoterapije radi klasičnog učinka kisika. U hipoksičnim uvjetima smanjuje se mitotski indeks stanica (radiorezistentnost) i njihova vijabilnost. Nadalje, hipoksija inducira ekspresiju gena koji potiču rezistenciju na zračenje i sprečavaju apoptozu, potiče genetsku nestabilnost, uzrokuje angiogenezu i potencira stvaranje metastaza. Učinak prisustva ili odsustva kisika mjeri se kao OER (engl.-Oxygen Enhancement Ratio). OER predstavlja odnos doza zračenja koje su potrebne da se postigne isti radiobiološki učinak u anoksičnim i oksičnim uvjetima ($OER = \text{D}_{anox}/\text{D}_{ox}$).

U želji da se predvidi ishod radioterapijskog liječenja poželjno je poznavati točnu distribuciju pO_2 unutar tumora svaki dan prije svake frakcije zračenja. Nažalost još do danas nije u kliničkoj uporabi ni jedna rutinska metoda koja bi bila prikladna. Eksperimentalno se koriste razni spojevi kao što su pimonidazol, misonidazol, EF5 i NITP u svrhu markiranja hipoksičnih zona unutar tumora. Njihovo je svojstvo da se metaboliziraju u hipoksičnim stanicama. Ti spojevi u kombinaciji sa PET-om i radioaktivnim izotopima na neinvazivni način prikazuju hipoksične zone unutar tumora. Ovakve tehnike bi u usporedbi sa MR-om detektiranim tumorskim volumenom mogle pružati vrijedne informacije u kreiranju individualne radioterapije, posebice kod primjene IMRT-a (Intensity Modulated radiation Therapy).

Invazivni oblik mjerenja tumorske hipoksije u svrhu kreiranja individualne radioterapije je uporaba polarografske pO_2 elektrode, koja se često naziva Eppendorf elektroda. Ona se sastoji od malenog senzora pO_2 (diametra 12 mikrometara) na vrhu elektrode i daje informacije o oksigeniranosti pojedinih regija tumora, a time i potencijalno potrebnu primijenjenu dozu zračenja u pojedinim dijelovima zračenog tumorskog volumena.

Poznajemo li dovoljno mogućnosti radiološke dijagnostike u onkologiji

Schmidt Saša, Bušić Iva

KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

CT kao prva metoda oslikavanja bez superpozicije struktura, predstavljena je 1971. godine a nakon prvih snimaka mozga uslijedio je prikaz grudnih, trbušnih i zdjelčnih organa. Spiralna ili volumna akvizicija podataka koristi se od 1990. godine uz trajno usavršavanje tehnologije što je u najnovije vrijeme omogućilo presjeke sa submilimetarskom razlučivošću. Uvođenjem višeslojnog CT uređaja u dijagnostičku rutinu, CT postaje bazična metoda onkološke dijagnostike te prva metoda kod politraume, traume mozga i moždanog udara. Suvremeni uređaji imaju dvije rendgenske cijevi s brzinom rotacije od 0,33s što omogućuje snimanje srca i koronarnih arterija, dok uređaji s dvije rendgenske cijevi koje simultano rade s dvije različite energije zračenja pružaju novi pogled u vrstu i građu pojedinih tkiva i perfuziju organa. CT perfuzija daje funkcijske podatke o mikrocirkulaciji u normalnom i patološki promijenjenom tkivu pa uz procjenu strukturnog i funkcijskog statusa mozga kod moždanog udara osobitu važnost ima kod onkoloških bolesnika sa širokim nizom aplikacija od dijagnoze tumora, „staginga“, prognostičke evaluacije do praćenja odgovora na liječenje.

CT-om vođena perkutana biopsija širokom iglom, lezija pluća, medijastinuma, trbuha, zdjelice i koštanih struktura omogućuje dobivanje tkiva za histopatološku analizu uz manje rizika u usporedbi s kirurškom biopsijom.

Paralelno s razvojem CT-a i magnetna rezonancija se od 1980-tih razvija bez zastoja, pa osim uređaja sve veće snage magnetnog polja suvremeni strojevi koriste difuzijske tehnike kojima je moguće prikazati infarkt mozga u prvih pola sata. Specijalnim difuzijskim tehnikama moguće je pratiti tijek živčanih vlakana i prikazati granicu tumora od zdrave bijele tvari, a perfuzijskim tehnikama procjenjuje se hemodinamika. MR spektroskopijom moguće je razlikovati metabolite zdravih tkiva od upale ili tumora dok funkcijski MR pruža uvid u rad pojedinih organa. MR elastografija prikazuje mehanička svojstva tkiva, a najnovije tehnike omogućuju punkcije u realnom vremenu i intraoperacijsko snimanje.

Heteregenost RAS, BRAF i PIK3CA mutacija i terapija metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC)

D.Županc

KBCSM-Klinika za tumore

U kolorektalnom karcinomu heterogenost nije ograničena samo na primarni tumor, nego je prisutna i u tkivu mCRC, kao i cirkulirajućim malignim stanicama. Analize heterogenosti tumorskih stanica u tkivu mCRC pokazale su prosječno 60% mutacija RAS gena, koji određuje rezistenciju na anti EGFR antitijela. Mutacija BRAF i PIK3CA gena je indentificirana u 5-10%. Uloga tih molekularnih alteracija obzirom na rezistenciju na EGFR inhibiciju putem monoklonalnih antitijela je još uvijek diskutabilna. Međutim, prisutnost RAS, BRAF, PIK3CA mutacija gena može identificirati podgrupe pacijenata koji bi mogli imati korist od lijekova koji su podobni da interferiraju s RAS/RAF/NEK/ERK ili PI3K/AKT.

Prvi konkretan korak u tom smjeru pokazala je klinička studija faze II CAPRI GOIM publicirana ove godine koja je pokazala da u bolesnika kod kojih je nađeno da imaju prisutan „wild-type“ KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA postoji pozitivan terapijski odgovor nakon što je u prvoj liniji primjenjen cetuximab uz kemoterapiju po shemi FOLFIRI kada se u drugoj liniji ponovno primjeni cetuximab uz kemoterapiju po shemi FOLFOX.

Za vrijeme tumorskog rasta jedan dio tumorskih stanica se odvaja od primarnog tumora ulazi u krvotok i postaju cirkulirajuće tumorske stanice [CTCs]. Prije intravazacije u krvnim žilama CTCs moraju proći proces dediferencijacije poznat kao „epitel-to-mesenchymal transition“ [EMT] kako bi se postigao mezenhimalni fenotip neophodan za migraciju i infiltraciju u okolnom mezenhimalnom tkivu. Analiza heterogenosti molekularnih alteracija koje proizlaze iz heterogenosti CTCs, odnosno analiza cirkulirajuće tumorske DNA(ctDNA) može u budućnosti pomoći ne samo određivanju potencijala za metastaziranje, prevenciji diseminacije nego i pomoći u određivanju najadekvatnijeg tipa terapije.

Literatura:

1. Normanno, A. M. Rachiglio, M. Lambiase et al. Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol* 2015;26:1710-1714.
2. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type -WT metastatic colorectal cancer [mCRC]: the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab. *Ann Oncol* 2015;26 [suppl 4]:iv120-iv123.
3. Roock W, De Vriendt V, Normanno N et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutation implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 594-603.
4. Blanco-Calvo M, Concha A, Figueroa A et al. Colorectal cancer classification and cell heterogeneity a systems oncology approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:13610-13632.
5. Ignatiadis M, Lee M, Jeffrey S. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA: Challenges and opportunities path to clinical utility *Clin. Cancer Res.* 2015;21:4786-4800.

Optimizacija terapije onkološkog bolesnika i značenje multidisciplinarnog tima kroz prikaz slučaja bolesnika

Marko Skelin¹, Robert Šeparović², Dahna Arbanas³, Maja Koroman⁴, Sanda Vladimir Knežević⁵, Martina Kranjec Šakić⁶, Tihana Govorčinović⁷, Vesna Pavlica⁸

¹Opća bolnica Šibenik, S. Radića 83, Šibenik

²KBC Sestre milosrdnice-Klinika za tumore, Ilica 197, Zagreb

³Karlovačka Ljekarna, K. Tomislava 19a, Karlovac

⁴Opća bolnica Pula, A. Negri 6, Pula

⁵Farmaceutsko biokemijski fakultet, A. Kovačića 1, Zagreb

⁶KBC Sestre milosrdnice-Ljekarna, Vinogradska 29, Zagreb

⁷Hrvatska Ljekarnička komora, Martićeva 27/II, Zagreb

⁸KBC Sestre milosrdnice -Klinika za tumore, Ljekarna, Ilica 197, Zagreb

Uvod: Kemoterapijski protokol gotovo uvijek uključuje nekoliko lijekova koji sinergistički djeluju izazivajući smrt stanice tumora, ali i zdrave stanice. Prilikom primjene kemoterapijskih protokola dolazi do niza nuspojava, koje ne moraju nužno biti posljedica primjene istih.

Svrha rada: Važnost poznavanja profila nuspojava kemoterapijskih protokola, te važnost uvida u cjelokupnu farmakoterapiju i medikacijsku povijest (konvencionalnu i alterantivnu) bolesnika kako bi se spriječio prekid primjene određenog kemoterapijskog protokola, koji ugrožava ciljne ishode liječenja, narušava kvalitetu života bolesnika te povećava troškove liječenja.

Prikaz slučaja: Prikazat će se bolesnik koji primarno boluje od karcinoma dojke, te metastatske bolesti jetre koji je bio podvrgnut liječenju s različitim kemoterapijskim protokolima (5-fluorouacil/doksorubicin/ciklofosamid; tamoksifen; docetaxel/kapecitabin; cisplatin/etopozid). Tijekom liječenja javio se niz nuspojava koje su zahtijevale prekid liječenja, tj. odgodu primjene kemoterapijskih protokola (sindrom šaka/stopalo, osip). Iz razgovora s bolesnikom doznaje se da, osim kemoterapijskog protokola, koristi i niz drugih, biljnih preparata koje uzima bez znanja liječnika. Uočena nuspojava (osip po cijelome tijelu uz jako izraženi svrbež) koja je dovela do odgode primjene kemoterapijskog protokola, isprva se smatrala nuspojavom kemoterapijskog protokola, posljedica je uzimanja biljnih preparata.

Rezultati: Nakon analize farmakoterapije i medikacijske povijesti te razgovora s bolesnikom iz kojeg se doznaje da, osim odobrene antineoplastične u Klinici za tumore, isti koristi i niz biljnih preparata koje je kupio od osobe koja ima registriranu djelatnost i za priređivanje raznih biljnih pripravaka, donosi se odluka o odgodi odobrenog kemoterapijskog protokola te se pristupa savjetovanju bolesnika o biljnim lijekovima. Primjena kemoterapijskog protokola prekida se do povlačenja osipa i svrbeža za što se koristila simptomatska terapija.

Zaključak: Većina od predloženih intervencija u ovom slučaju od strane multidisciplinarnog tima dokazuje opravdanost rada onkološkog farmaceuta. Prati se odgovor bolesnika na strukturirani razgovor i savjetovanje vezano uz primjenu lijekova, terapiju antineoplastičnim lijekovima i biljnim preparatima. Dokazuje se potreba MDT i suradnja s većim brojem različitih profesionalaca na području lijekova, te njihova suradnja. Također se dokazuje opravdanost analize svake nuspojave.

Primjenjujemo li ispravno biološku terapiju kod karcinoma debelog crijeva

Ljubica Vazdar

Klinika za tumore KBC „Sestre milosrdnice“

Karcinom debelog crijeva, kao drugi uzrok smrtnosti oba spola od malignih bolesti u RH, u 50-60% bolesnika se razvija u metastatsku bolest (mCRC). Liječenje diseminirane bolesti uključuje različite lijekove, pojedinačno ili u kombinaciji, čiji mehanizam djelovanje je ometanje replikacije DNA ili inhibicija vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) ili blokiranje receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR). U inicijalnoj terapiji preporuča se 5 kemoterapijskih protokola: FOLFIRI, FOLFOX, CapeOX, infuzija 5-FU/LV ili kapecitabin te FOLFOXIRI. Ne preferira se određeni protokol u inicijalnom liječenju. Biološke lijekove u liječenju karcinoma debelog crijeva možemo podijeliti u dvije grupe: 1) lijekovi koji ometaju angiogenezu inhibicijom VEGF: bevacizumab, ramucirumab, ziv-aflibercept, regorafenib i 2) lijekovi koji blokiraju EGFR: cetuksimab i panitumumab. Panel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne preferira određeni biološki lijek u inicijalnom terapijskom protokolu.

U konceptu individualiziranog kontinuiteta liječenja, a koji ovisi o karakteristikama tumora i bolesnika, nastoji se razdoblje agresivne kemoterapije premostiti terapijom održavanja što omogućuje najveću moguću kvalitetu života te uz manje nuspojava klinički benefit. Izbor biološkog lijeka ovisan je KRAS/NRAS statusu čija mutacija je negativan prediktivni čimbenik kod izbora EGFR inhibicije, dok mutacija BRAF V600 predstavlja prognostički biljeg rezistencije na lijekove u EGFR inhibiciji. U neskladu s ranijim podacima o neučinkovitosti bevacizumaba bez kemoterapije nova istraživanja, AIO 0207 studija, pokazala je da sam bevacizumab nije inferiorniji u odnosu na kombinaciju bevacizumab+ fluoropirimidin.

Primjena biološke terapije kontinuirano do progresije ili neprihvatljive toksičnosti osigurava najveću moguću kontrolu bolesti, dok se agresivni kemoterapijski protokoli mogu premostiti terapijom održavanja.

Kvaliteta života bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva na dugotrajnoj terapiji

Mirjana Pavlović

KBCSM - Klinika za tumore, Odjel internističke onkologije

Kvaliteta života je multidimenzionalni koncept koji se bazira na subjektivnim i objektivnim pokazateljima i u slučaju oboljelih od kroničnih/malignih bolesti pokazuje utjecaj na produženje života. U svakodnevnoj kliničkoj praksi bolesnici oboljeli od metastatske maligne bolesti prvenstveno očekuju produljenje preživljenja, a potom i dobru kvalitetu života, koja postaje sve bitnija što je preživljenje duže. U svrhu procjene kvalitete života bolesnika sa malignom bolešću su osmišljeni upitnici koje ispituju globalne i specifične čimbenike koji na nju utječu. Navedeni upitnici mogu biti dobro pomoćno sredstvo onkologu, kao i bolesniku i njegovoj obitelji pri odluci o najprihvatljivijem obliku liječenja.

Bolesnici oboljeli od metastatskog karcinoma debelog crijeva su heterogena skupina obzirom na stupanj proširenosti tumora, sijela metastaza, biologiju bolesti, prisustvo simptoma i posljedično očekivano preživljenje te se, obzirom na navedene čimbenike, a u dogovoru s bolesnikom, određuje i intenzitet predviđene terapije. Bolesnici s povećanim rizikom za brzi povratak bolesti, a u kojih je postignuta dobra kontrola bolesti inicijalnom terapijom, su kandidati za dugotrajnu terapiju održavanja. Postoje različite terapijske strategije za takve bolesnike, a najnovije kliničke studije su temeljene upravo na postizanju optimalnih terapijskih rezultata uz minimalne nuspojave, odnosno održavanje maksimalne kvalitete života.

Možemo zaključiti da terapijske opcije koje čuvaju kvalitetu života omogućuju dugotrajno provođenje terapije i time maksimiziraju duljinu preživljenja bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva.

Očuvanje fertiliteti tijekom onkološkog liječenja – pitanje standardnog pristupa

Tajana Silovski, Robert Šeparović

Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Očuvanje fertiliteti nakon onkološkog liječenja mladih bolesnika s rakom važan je parametar kvalitete života. S takvim je bolesnicima važno prije započinjanja liječenja razgovarati o mogućnostima reprodukcije po provedenom liječenju. Opće je poznato da takvo liječenje narušava i oštećuje fertilitet. Razina oštećenja ovisi o vrsti provedenog liječenja, lokalizaciji tumora te vrsti i dozi primjenjenih antineoplastičnih lijekova.

Do oštećenja fertiliteti može doći izravno zračenjem spolnih organa ili glave, primjenom antineoplastičnih lijekova te tijekom kirurškog zahvata.

U muškaraca se oštećenje fertiliteti očituje gubitkom zametnih stanica, oštećenjem kanalnog sustava za transport spermija, pelvičnih živaca i hipofize što dovodi do smanjenja broja i kvalitete spermija, erektilne i ejakulatorne disfunkcije.

U žena se oštećenje fertilitet očituje gubitkom zametnih stanica, oštećenjem uterusa i hipofize što dovodi do smanjenja broja i kvalitete oocita, neadekvatnog hormonalnog statusa koji onemogućuje uredne ovulatorne menstrualne cikluse i donošenje trudnoće te neadekvatnog okoliša za implantaciju embrija.

Mogućnosti očuvanja fertiliteti su kirurške metode kojima se ne odstranjuju gonade i uterus, vrši transpozicija ovarija, koriste se tehnike zračenja kojima se štite gonade.

Muškarcima se prije započinjanja onkološkog liječenja preporuča krioprezervacija sperme, dok se ženama preporuča krioprezervacija embrija ili oocite. Eksperimentalne metode su krioprezervacija tkiva jajnika i testisa. U žena se tijekom onkološkog liječenja mogu primjenjivati i analozi GnRH u svrhu zaštite endokrine funkcije ovarija i sprečavanja folikularne deplecije.

Iako smjernice preporučuju razgovor s bolesnicima o očuvanju fertiliteti prije započinjanja diferentnog onkološkog liječenja postoji manjak implementacije spomenutog u svakodnevnu praksu ne samo u Hrvatskoj već globalno. Zaključno, potrebno je voditi računa o očuvanju fertiliteti i na taj način promijeniti budućnost mladih onkoloških bolesnika.

Primjena radiokirurgije u onkologiji

Hrvoje Kaučić,

Klinika za Tumore, Zagreb

Radiokirurgija je isporuka velikih dnevnih doza iradijacije na strogo ograničen ciljni volumen tkiva, najčešće tumor, uz maksimalnu poštedu okolnog zdravog tkiva, eskalaciju dnevne i ukupne doze zračenja te znatno smanjenje trajanja terapije. Konformalnost 3D RT ograničena je na volumene zračenja konveksnog oblika, gdje su okolna zdrava tkiva izvan ciljnog volumena. Radiokirurgija omogućava preciznu isporuku zračenja na ciljne volumene nepravilnih oblika, uz poštedu zdravog tkiva okruženog tumorom. Takvim tehničkim napretkom i smanjenjem nuspojava radiokirurgija postaje ciljana terapija.

Osnovni pojmovi u radioterapiji su:

- Gross Tumor Volume (GTV)
- Clinical Target Volume (CTV)
- Planning Target Volume (PTV)
- Organs At Risk (OAR)

Terapijske tehnike u radioterapiji/radiokirurgiji su:

- SRS (Stereotactic Radiosurgery)
- SABR / SBRT (Stereotactic Ablative Radiotherapy / Stereotactic Body Radiation Therapy)
- IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)
- IGRT (Image Guided Radiotherapy)
- VMAT: RapidArc® (Volumetric Arc Therapy)

Prema preporukama FDA, radiokirurške indikacije uključuju tumore i bolesti mozga i leđne moždine, glave i vrata, intratorakalne, ginekološke, gastrointestinalne, genitourinarne i kožne tumore, benigne bolesti, sekundarizme i pedijatrijsku onkologiju.

‘Varian EDGE’ primjer je integriranog uređaja za radioterapiju i radiokirurgiju (SABR/SBRT, VMAT) uz ‘Calypso beacon’ sustav za praćenje.

Studija ‘Assesing the Impact of Margin Reduction’ (AIM-study) utvrdila je smanjenje akutnih nuspojava i bolju kvalitetu života oboljelih od karcinoma prostate, liječenih eskalacijom RT doze (81 Gy a 1.8 Gy) uz manju PTV marginu, u odnosu na bolesnike liječene standardnom terapijom. Smanjenje PTV margine uz povećanje ukupne doze može smanjiti nuspojave liječenja, uz precizno praćenje pomicanja prostate.

Studija ‘Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials’ (Lancet Oncol. 2015) pokazala je bolje 3-godišnje ukupno i preživljenje bez rekurencije u korist SABRT u odnosu na standardno kirurško liječenje, uz bolje podnošenje terapije od strane bolesnika.

Radiokirurgija omogućava precizniju kontrolu i isporuku doze u zadani ciljni volumen, bolju poštedu zdravih tkiva te kraće trajanje liječenja. Može se koristiti kao radikalna i kao palijativna terapija. U određenim indikacijama može zamijeniti kirurške procedure.

Soft Tissue Sarcoma: State-of-the-Art Treatment

Thomas Brodowicz

*Department of Internal Medicine 1/Oncology; Comprehensive Cancer Center Vienna – MusculoSkeletal Tumors;
Medical University of Vienna – General Hospital*

Soft tissue sarcomas are a rare and heterogeneous group of tumors.

Localized Disease:

Complete resection with margins free of tumor and adjuvant radiotherapy are standard treatments in the majority of patients. Adjuvant chemotherapy has shown to reduce local relapse and distant relapse. Few small trials have also reported longer overall survival when adjuvant chemotherapy was administered. Meta-analyses suggest adjuvant doxorubicin in combination with ifosfamide to be associated with a risk reduction in terms of death in selected patients. The availability of current data supports the application of adjuvant chemotherapy in high-risk, localized, soft tissue sarcoma.

Metastatic disease:

Standard chemotherapy is based on doxorubicin as first-line treatment. Combination with ifosfamide should be considered when a tumor response is deemed necessary. Trabectedin is registered after failure – or due to toxicity – of anthracyclines and ifosfamide. Pazopanib is registered after failure of previous chemotherapy. DTIC, gemcitabine and taxanes are also included in the therapeutic armamentarium. Other Tyrosine-Kinase-Inhibitors have shown some efficacy in selected histologies.

Basic Immunoregulating Mechanisms Important for Novel Cancer Therapies

Zlatko Dembić

Molecular Genetics Laboratory, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

The current hypotheses on how the immune system can protect the body from cancer as well as the involvement of the molecules presently involved in novel immunotherapies will be outlined in short.

Predisposition to cancer includes, apart from genes encoding eight functional abilities of cancer [independent growth independence, avoidance of apoptosis, immortalization, multi-drug resistance, neovascularization, genome instability, deregulation of metabolism, and invasiveness] families of factors involved in the innate and adaptive immunity. Some of the latter factors can promote inflammation while the others can support evasion of the immune-cell attack, both of which can enhance cancer risk.

The basic underlying cellular network of the innate-adaptive immune system as a response to immunogenic tumors is still not completely understood. Since recent immunotherapies are directed against molecules involved in the tumor immunosurveillance, we hope to learn more from them, mainly because they presently face a clinical experimental scrutiny with patients having different cancer varieties in various stages [melanoma, breast, lung, colon etc.]. Correspondingly, recent [still ongoing] clinical trials using immune-upregulating [anti-PD1] monoclonal antibodies in various settings tend to show that more immunogenic tumors [i.e. melanoma] respond better than those with less variability in their genomes. Nevertheless, in general, all the genetic as well as epigenetic cancer risk factors are potential new targets in prospective pharmacotherapy and/or immunotherapy.

The Role of Erythropoietin and Erythropoietin Receptors in Gastrointestinal Cancers

Renata Dobrila-Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Dpt. Clinical Hospital Center Rijeka.

Anemia is an independent negative prognostic factor for survival in patients with malignant diseases. Pathophysiology of anemia in patients with malignant disease is multifactorial and anemia has effects on tumor hypoxia and is enhancing resistance to antitumor therapy.

Erythropoietin (Epo) is a glycoprotein hormone that binds to cells with erythropoietin receptor, thus leading to its activation and stimulation of *erythropoiesis*.

The mature form of Erythropoietin receptor (EpoR) is transferred to the surface of the cells where it becomes available to Epo that binds to it. Epo signaling is initiated by binding of Epo molecule to EpoR that forms a homodimer resulting in activation of two Janus kinase 2 (JAK2), [tyrosine kinase molecules]. Epo is pleiotropic hormone with angiogenic and neurotrophic functions and thus EpoR can act not only on erythroid progenitors but even in endothelial cells, epicardium and pericardium, kidney, pancreas, placenta, and in certain regions of the brain. Tissue hypoxia is the main stimulus of Epo production. Regulation of Epo expression is controlled by several DNA sequences. In a smaller part Epo is excreted through the kidneys and liver.

Cancer cells and vascular endothelial cells express EpoR. EpoR is activated by Epo in the systemic circulation, which may be endogenous or synthetic origin. Synthetic forms of Epo are often used in clinical practice in patients with malignant diseases, with the aim of increasing the level of hemoglobin, decreasing the frequency of red blood cell transfusions and improving the quality of life [QoL]. There are concerns about possibility that Epo can stimulate the proliferation of tumor cells *in vitro* but recombinant Epo administered in "*in vitro*" conditions in different tumor cell lines did not lead to growth stimulation, even in cases where the cell lines expressed EpoR. Additional concerns arise that Epo can act as an angiogenic and, in general, as a cell growth factor. Synthetic forms of Epo can stimulate physiological or pathological angiogenesis and can stimulate EpoR expression in tumor and vascular endothelial cells leading to tumor growth and angiogenesis.

In colorectal cancer Epo and EpoR expressions are statistically higher in adenocarcinomas versus mucinous carcinomas and in moderately [G2] versus poorly differentiated [G3] tumors. Overexpression of HIF-1 α [Hypoxia Induced Factor] was an independent risk **factor** for recurrence after curative resection of metastatic CRC.

In gastric carcinoma angiogenic potential of Epo is similar to that of VEGF and also, microvessel density in tumor tissue was significantly higher in patients with high Epo or EpoR expression, compared to the patients with low EPO or EpoR expression. The most interesting finding [with no explanation] was that the expression of EpoR was age dependent - it was increased in older age.

Hepatocellular carcinoma [HCC] promotes erythrocytosis and is associated with increased levels of Epo. Poorly differentiated HCC has a higher degree of vascularity compared to well-differentiated HCC and tumor progression in HCC is associated with angiogenesis and increase in microvascular density is followed by worse prognosis.

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [PDAC] is extremely aggressive tumor and is associated with a high rate of malignancy. Ectopic non-malignant sources of Epo [hepatocytes and capillaries] are potential sources of additional secretion of Epo and high levels of endogenous Epo is an independent negative prognostic factor for survival in patients with PDAC.

Several randomized trials of ESAs in patients who have cancer have recently reported inferior outcomes in tumor progression or survival, raising appropriate concerns about the safety of these agents in oncology. Although the preponderance of the data suggests that EPO/EpoR alter survival large well-controlled trials addressing this issue are still needed.

References:

1. Swift S, Ellison AR, Kassner P ,et al.: Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010; 115:4254-63.
2. Debeljak N, Solár P, Sytkowski AJ: Erythropoietin and Cancer: The Unintended Consequences of Anemia Correction. *Front Immunol* 2014; 11:563.
3. Jelkmann W, Elliott S: Erythropoietin and the vascular wall: the controversy continues. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2013; 1:S37-43.
4. Gombos Z, Danihel L, Repiska V, Acs G, Furth E: Expression of erythropoietin and its receptor increases in colonic neoplastic progression: the role of hypoxia in tumorigenesis. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54:273-278.
5. Wang L, Li HG, Xia ZA, et al.: Prognostic significance of erythropoietin and erythropoietin receptor in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3933-40.
6. Quail DF and Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2014; 19:1423-37.
7. Nakagawa M, Inokuchi M, Takagi Y, et al.: Erythropoietin-Producing Hepatocellular A1 is an Independent Prognostic Factor for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014.
8. Welsch T, Zschäbitz S, et al.: Prognostic significance of erythropoietin in pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One* 2011; 6:e23151.
9. Čubranić A, Redzovic A, Dobrila-Dintinjana R et.al: Mystery Story about Erythropoietin [Epo] and Erythropoietin Receptor [EpoR] are Disguised? *Hepato-Gastroenterology* 2015;62:585-589.

Novosti u liječenju karcinoma bubrega

Milena Gnjiđić

Zavod za internističku onkologiju , Klinika za onkologiju , KBC Zagreb

Karcinom bubrega predstavlja oko 3% malignih tumora u odraslih, sedmi je uzrok smrtnosti kod muškaraca i deveti uzrok smrtnosti kod žena. Petogodišnje preživljenje metastatske bolesti iznosi oko 10%. Karcinom bubrega je u 80% karcinom svijetlih stanica, a rjeđe druge histologije – papilarni, kromofobni, s translokacijom, Bellini tumor sabirnih kanalića.

Nakon ere imunoterapije, liječenje metastatskog karcinoma bubrega je u zadnjem desetljeću doživjelo pravu eksploziju novih ciljanih lijekova koji inhibiraju VEGF[engl. vascular endothelial growth factor] ili mTOR [engl. mammalian target of rapamycin] signalni put. Sekvencijom ciljane terapije preživljenje se približilo na skoro 3 godine, za razliku od citokinske ere kada je bilo oko godinu dana. Unatoč takvom uspjehu, ciljane terapija u liječenju metastatskog karcinoma bubrega dosegla je svoj plato. Osim toga poznato je da oko 20% bolesnika uopće ne odgovori na anti-VEGF terapiju.

Ono najbolje što možemo danas je što duža primjena ciljane terapije, jedan lijek za drugim, iako još uvijek ne znamo koja sekvencija je najbolja.

Pokušaji kombinacije ciljane terapije nisu pokazale korist već samo veću toksičnost, iako se istražuju nove kombinacije kao lenvatinib s everolimusom.

Ponovno se vratilo zanimanje za imunoterapiju koja pruža novu nadu. Nivolumab, protutijelo na PD-1 [engl. programmed cell death 1 receptor], pokazao je produženje preživljenja u odnosu na everolimus nakon neuspjeha anti-VEGF terapije. Rezultati kombinacije nivolumaba i ipilimumaba se još očekuju. Ostaje i pitanje imunoterapije u prvoj liniji liječenja, ali i kombinacije tih dvaju pristupa kao npr. kombinacija nivolumaba i sunitiniba.

Neki novi tirozin kinazni inhibitori nisu uspjeli prevazići razvoj rezistencije, ali neki kao što je kabozantinib koji inhibira osim VEGFR-a [engl. vascular endothelial growth factor receptor], MET [engl. mesenchymal-epithelial transition] i AXL [engl. AXL tyrosine kinase], pokazao je produženje vremena do progresije bolesti u odnosu na everolimus nakon anti-VEGF terapije.

Nadamo se da će budućnost donijeti bolje poznavanje biologije karcinoma bubrega i nove biomarkere prema kojima ćemo za svaki pojedini tumor znati odrediti individualiziranu terapiju.

Novosti u liječenju melanoma

Davorin Herceg

Klinika za onkologiju KBC Zagreb

Svjedoci smo posljednjih godina dinamičnih promjena u sistemskom liječenju metastatskog melanoma, no i u zadnjoj godini bilo je mnoštvo značajnih studijskih doprinosa. U kratkom sažetku nije moguće prikazati sve promjene, pa se sažimlje najvažnije.

U ciljanoj terapiji za liječenje BRAF mutiranih melanoma kod nas je dostupan vemurafenib, a uskoro i dabrafenib. Dabrafenib u osnovi ima istu efikasnost, no nešto je drugačijeg profila nuspojava. Kod terapije dabrafenibom manje je kutanih skvamoznih karcinoma i keratoakantoma [6%], fotosenzitivnost je isto rjeđa, ali češća je pireksija [povišena tjelesna temperatura viša od 38,5°C u 11% bolesnika].

Kombinacije BRAF i MEK inhibitora u kliničkim studijama dovodi do odgađanja razvoja terapijske rezistencije na monoterapiju BRAF inhibitorom i poboljšanje OS, pa je kombinacija BRAF i MEK inhibitora novi standard liječenja BRAF pozitivnog melanoma. Češće nuspojave s kombinacijom su: u 53% bolesnika pireksija, parestezije u 31% bolesnika, smanjenje EF srca u 8%, korioretinopatija [1%], ali rjeđe su sve kožne manifestacije, uključujući kožni skvamozni karcinom [1%].

Imunoterapija je novi terapijski izazov u liječenju metastatskog melanoma. Prema rezultatima kliničkih studija faze III, novi standard liječenja BRAF negativnih melanoma, ali u određenim situacijama i BRAF pozitivnih jesu nivolumab i pembrolizumab, oba anti-PD-1 protutijela. U usporedbi s ipilimumabom [CTLA-4 inhibitorom] ima trostruko bolji terapijski odgovor. Pembrolizumab također signifikantno prolongira PFS i OS u usporedbi s ipilimumabom i ima manje nuspojave. Pembrolizumab i nivolumab mogu uzrokovati autoimune upalne nuspojave. Najčešće [u više od 20% bolesnika] su: umor, crvenilo kože, svrbež, kašalj, proljev, smanjen apetit, konstipacija i artralgije. Kortikosteroidi se propisuju u slučaju nuspojava kao što su teški autoimuni pneumonitis, kolitis, hepatitis, hipofizitis, nefritis i hipotireoza.

Oba anti-PD-1 inhibitora su registrirani i u Americi i u Evropskoj uniji, opravdano se nadamo povoljnom raspletu dolaska na Listu HZZO-a i u našoj zemlji.

Novosti u liječenju raka pluća

Branka Čučević

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac

Kako se to može zapaziti zadnjih godina, posebno kada govorimo o terapiji uznapredovalog ili recidivirajućeg NSCLC, očito je da je kemoterapija postigla svoj maksimum i da su sva nastojanja usmjerena u razvoj novih, specifičnih lijekova, bilo da se oni baziraju na specifičnim genetskim mutacijama (ciljana terapija) ili, što je u ovom trenutku očito u velikoj ekspanziji, na modulaciji tumorskog imuniteta.

Iz područja **ciljane terapije** ovog trenutka u širokoj upotrebi su lijekovi poznati kao inhibitori tirozinkinaze (TKI): erlotinib [Tarceva], gefitinib [Iressa] i afatinib [Gilotrif]. Sva ova tri lijeka odobrena su i u Hrvatskoj. Od lijekova poznatih kao ALK i ROS-1 inhibitori u širokoj kliničkoj primjeni je crizotinib [Xalkori]. On je također odobren u Hrvatskoj.

Kao što sam ranije spomenula velika istraživanja sada se usmjeravaju prema imunoterapiji. U tom području razvija se nekoliko kategorija lijekova: 'checkpoint'-inhibitori, monoklonalna antitijela, terapijske vakcine i adoptivna stanična terapija.

Vrlo obećavajuće rezultate pokazala je terapija s takozvanim **'checkpoint'-inhibitorima** i to onima koji se odnose na PD-1/PD-L1 molekule. Inhibiranjem ovih molekula omogućava se otpuštanje kočnica kojima se služi tumor da obuzda imunološki sistem i na taj način osigura svoju ekspanziju. U travnju ove godine FDA je odobrila PD-1 inhibitor nivolumab [Opdivo] za liječenje uznapredovalog skvamoznog karcinoma s neuspješnom kemoterapijom, a od listopada i za liječenje neskvamoznog karcinoma pluća. Odobrenja su posljedica završetka jedne studije koja je pokazala da pacijenti koji su koristili nivolumab žive 3,2 mj duže od onih koji su koristili standardnu kemoterapiju, uz 40% smanjen rizik od smrti. U EU je ovaj lijek odobren od lipnja ove godine na temelju završene studije Checkmate-017 koja je pokazala da pacijenti liječeni nivolumabom žive dvostruko duže od onih koji su koristili docetaxel. Nadalje, FDA je odobrila još jedan 'checkpoint'-inhibitor – pembrolizumab [Keytruda] za skvamozne i neskvamozne karcinome koji su pokazali pozitivan test na prisutstvo PD-L1 molekula [22% NSCLC pacijenata]. U tijeku je III faza studije ispitivanja ova dva lijeka u prvoj liniji terapije. U kasnoj fazi ispitivanja je još nekoliko lijekova iz ove grupe [atezolizumab, durvalumab i avelumab]. Od 'checkpoint'-inhibitora koji se odnose na inhibiciju CTLA-4 molekule u ranoj fazi ispitivanja je lijek ipilimumab [Yervoy]. Ohrabrujuće rezultate pokazale su 3 izdvojene studije koje ispituju kombiniranu terapiju s ova dva lijeka.

Korištenje **monoklonalnih antitijela** koji ciljaju na specifične tumorske antigene je također u punom zamahu. FDA je do sada odobrila nekoliko lijekova iz te grupe, uključujući bevacuzimab [Avastin] i ramucirumab [Cyramza] – inhibitore angiogeneze. U tijeku su kliničke studije s lijekovima koji ciljaju na različite tumorske antigene [bavituximab – imune supresijske molekule, patritumab – HER3, rilotumumab – hepatocitni faktor rasta [HGF], cetuximab – EGFR, demcizumab – delta-like ligand 4 [DLL4].

Terapijske **tumorske vakcine** spadaju u imunoterapiju koja je dizajnirana tako da pojačava imunološki odgovor usmjeren na tumor-specifične antigene. Ovi antigeni uključuju MAGE-3 nađen u 42% karcinoma pluća, NY-ESO-1 nađen u 30% karcinoma pluća, p53 koja je mutirana u oko 50% bolesnika i MUC1. Sve vakcine su u fazama kliničkih ispitivanja: GV1001 [koja cilja na hTERT] je u III fazi ispitivanja. Tergenpumatucel [HyperAcute] je u II/III fazi ispitivanja. sastoji se od humanih stanica karcinoma pluća genetski modificiranih da uključe mišje gene na koje imuni sistem pacijenta pokazuje vrlo jaki imunološki odgovor. Nadalje, TG40010 cilja na MUC1 antigen u III je fazi ispitivanja u IV stadiju bolesnika s NSCLC.

Adoptivna stanična imunološka terapija zasniva se na tome da se T stanice oduzete od pacijenta genetički modificiraju ili tretiraju kemikalijama koje pojačavaju njihovu aktivnost i onda se vraćaju u organizam pacijenta s ciljem da poboljšaju imunološki antitumorski odgovor. U tijeku je 9 kliničkih studija, većinom u I ili II fazi ispitivanja. Sve one su bazirane na genetski inženjering T stanica koje se usmjeravaju da djeluju na različite tumorske antigene [Ny-ESO-1, VEGFR2, MAGE3, mesothelin].

Što se tiče terapije SCLC nema nekih bitnih novosti, osim što se intenzivno ispituje pazopanib [Votrient] koji se inače intenzivno koristi u terapiji renalnog karcinoma. Radi se o multi-target TKI koji blokira i inhibira angiogenezu. Kliničko ispitivanje ovog lijeka u monoterapiji kod refrakternog ili recidivirajućeg SCLC pokazalo je značajnu stopu PFS koji nadmašuje povijesnu stopu koja je bila manja od 2 mjeseca.

Metabolism and Cancer - an update

Prof. Dr. med. H. Joachim Seitz

Dir [em.] Institute Biochem III, Univ Medical Centre Hamburg-Eppendorf

In the challenge to treat cancer patients recently the oncologists and biochemists discovered the mitochondria as target in cancer therapy. It is generally accepted that many cancer cells shut off their mitochondria and produce ATP via the anaerobic glycolysis converting [blood derived] glucose into lactate [Warburg Effect] with the accommodating beneficial effect to provide pentoses in the pentose P shunt for the production of DNA and RNA. However other tumor cells, esp. 'sleeping' cancer stem cells, still contain active mitochondria resulting in an abundance of ATP. In fact, recently these mitochondria became more and more a target of interest in new approaches of cancer therapy.

Possible targets are:

- Inhibition of regeneration of mitochondria [via inhibition of the mtTranscription Factor A],
- Stimulation of the proteolytic destruction of mitochondria [via activation of mitochondrial proteases].

A review of the current state of the art: mitochondria and cancer, is presented.

Genes and Cancer

Davor Lessel, MD

Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Recent genetic technological advances with great speed and resolution at lower costs have poised to revolutionize biomedical research towards a new era of individualized medicine. Especially in the field of cancer research, novel techniques have boosted the genome-wide personalized oncology.

Currently comprehensive catalogs of somatic alterations together with epigenetic and transcriptional states of cancer genomes are being generated. Transition from morphology-based to a genetic-based taxonomy of cancer, together with evolving genome-based strategies for early detection, prevention and molecularly targeted therapy will be presented.

Furthermore, special attention will be given to inherited cancer-predisposing syndromes, with emphasis on those predisposing to breast and colon neoplasia. Prevalence, penetrance, and tumor spectrum associated with these syndromes, as well as their underlying genetic defects, novel high-throughput diagnostic strategies, and the way families at risk are counselled and managed, will be discussed.

Imunohistokemijski fenotipovi raka dojke: Razdioba Ki-67 vrijednosti u kontinuumu ekspresije HER2 i ER/PgR

Sven Kurbel, Branko Dmitrović

KBC Osijek

Podaci 1180 žena operiranih od duktalnog invazivnog raka dojke u KBC Osijek su analizirani po imunohistokemijskim pokazateljima fenotipa (ER, PgR, HER2) te pokazatelju mitotske aktivnosti Ki-67, kao surogatnim biljezima biologije tumora.

Pokazatelji tumora razvrstani su prema najčešćim ER/PgR fenotipovima (799 tumora ER+PgR+, 91 ER+PgR- i 279 tumora ER-PgR-) koji su dalje podijeljeni po čestim stupnjevima ekspresije HER2 (0, 1+ i 3+). Opisanih 9 fenotipskih skupina su analizirani metodom EM klustera i u svakoj od 9 grupa je otkriveno da postoje po dvije podgrupe tumora ovisno o Ki-67 vrijednosti. Po dvije podgrupe svake od 9 skupina su se mogle po vrijednostima Ki-67 opisati kao klusteri male mitostatske aktivnosti (LMA s <20% vrijednostima Ki-67), umjerene aktivnosti (Ki-67 od 20 do 65%) te kao jedan kluster visoke mitotske aktivnosti nađen samo u ER-PgR- tumorima (Ki-67 >65%).

Ponuđena je interpretacija da je razdioba Ki-67 u pojedinim ER/PgR fenotipovima bitno različita te da je samo u ER+PgR+ tumorima jasno ovisna o stupnju ekspresije HER2 dok za tumore s malom ili umjerenom mitotskom aktivnošću bez PgR treba tražiti druge razloge povećanja Ki-67 iznad 20%. Rezultatai su moguće povezani s rastućim brojem radova koji ističu značaj PgR u biologiji tumora dojke.

Opisani klaster visokih vrijednosti Ki-67 u ER-PgR- tumorima doima se izoliranim entitetom koji ovisi o nekom još neprepoznatom mehanizmu iznimnog poticanja mitotske aktivnosti.

Moguće posljedice navedenih rezultata na naš pristup odabiru liječenja traže nove pokuse koji će uzimati u obzir i ekspresiju PgR na tumorskim stanicama.

Važnost patohistološkog nalaza u neoadjuvantnom liječenju

Jasminka Jakić-Razumović

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju

Neoadjuvantna kemoterapija postaje sve češći način liječenja bolesnica s rakom dojke. Premda neoadjuvantno liječenje donosi prednosti bolesnicama i kliničarima, patološka evaluacija uzoraka tkiva dojke nakon provedenog liječenja predstavlja veliki izazov patolozima jer još uvijek nije standardizirana, premda postoje brojne preporuke.

Odgovor bolesnice na primijenjenu neoadjuvantnu terapiju daje važne prognostičke informacije, osobito za tumore visokog gradusa. Skupina bolesnica sa tumorima visokog gradusa obično ima kompletan patološki odgovor nakon provedenog liječenja, pa je moguće da će neki od tih bolesnica biti izliječene od raka. Tumori niskog gradusa (obično estrogen receptor pozitivni) općenito slabo odgovaraju na kemoterapiju, pa za bolesnice s tim tipom tumora gradus tumora i pozitivitet na steroidne receptore ima veće značenje u procjeni prognoze od odgovora na neoadjuvantno liječenje.

Većina bolesnica liječenih neoadjuvantno su praćene od strane onkologa i slikovnim metodama u smislu odgovora na terapiju. Obje metode imaju signifikantan broj lažno negativnih i pozitivnih rezultata te stroga patološki pregled reseciranog tkiva nakon provedene terapije predstavlja zlatni standard u ocjeni odgovora na liječenje.

Patološki pregled neoadjuvantno tretiranog raka dojke

Svi prognostički čimbenici koji su važni prije liječenja ostaju važni i nakon liječenja uključujući status limfnih čvorova, veličinu tumora, multifokalnost, histološki tip, gradus tumora i imunofenotip. Međutim, svi ovi čimbenici mogu biti oštećeni provedenim liječenjem, što čini patološki pregled izazovnim i teškim.

Rezidualni invazivni karcinom: Veličina i celularnost

Makroskopski, ležište tumora odgovara nejasnom području fibroze nakon tretmana koje može biti teško ili nemoguće identificirati. Nemogućnost pronalaska tumorskog ležišta nije isto što i kompletna odgovor na terapiju. Označavanje mjesta biopsije metalnim markerom prije liječenja vrlo je korisno da bi se osigurala identifikacija ležišta tumora u slučaju kompletne ili blizu kompletne remisije. Histološki, ležište tumora izgleda kao rahla vezivna stroma, gotovo uvijek uz infiltrate limfocita i histiocita, i relativnim nedostatkom normalnih epitelnih struktura, a u nekim slučajevima se mogu naći sidreofagi, divovske stanice ili rezidualni DCIS.

Još uvijek nije standardizirana metoda preuzimanja uzoraka za histološku analizu iz ležišta tumora. Ako se tumor vidi makroskopski limitirano preuzimanje je dostatno da se prikaže celularnost i prisutnost rezidualnog tumora. Ako se makroskopski tumor ne nalazi tada treba preuzimati rezove tkiva na svaki cm uzorka koji odgovara prijašnjoj veličini tumora, što su razumne smjernice koje treba pratiti. Serijsko preuzimanje i/ili imunohistokemija nisu potrebni za identifikaciju mikroskopskih tumorskih depozita.

Tumorska celularnost najbolje se izražava u usporedbi s biopsijom prije provedene terapije. Još uvijek nema jasne preporuke kako izmjeriti veličinu tumora ako su prisutni multipli tumori nakon provedenog liječenja. Mogući postupak uključuje mjerenje najvećeg tumora, prikazivanje broja stakala u kojima je tumor nađen, ili udaljenost između multiplih tumora.

Histološki gradus

Gradus tumora prije terapije je jaki prediktivni čimbenik odgovora na terapiju jer je poznato da tumori visokog gradusa bolje odgovaraju na neoadjuvantno liječenje. Međutim, gradus tumora je loš prognostički čimbenik u rezidualnom tumoru. Općenito, tumorski gradus se ne mijenja drastično nakon liječenja, premda neki tumori pokazuju niži ili viši nuklearni gradus nakon terapije. Takve promjene su rijetke i za sada nisu povezani s prognozom.

Tumorski markeri (ER, PR, HER2)

Općenito su tumorski markeri isti prije i nakon terapije, no u nekim slučajevima su nakon terapije opisane promjene u ekspresiji ER, PR i HER2. Izgleda da ove promjene mogu biti rezultat preuzimanja, selekcije ili možda prave promjene koje su rezultat učinka terapije na tumorske stanice. *Preuzimanje*: Neki tumori dojke su heterogeni u ekspresiji ovih markera prije tretmana te stoga ekspresija u biopsiji iglom prije provođenja terapije može predstavljati grešku preuzimanja s mjesta gdje su ovi markeri negativni. *Selekcija*: Ako pacijent ima multipli tumor ili heterogeni karcinom, neki dijelovi tumora mogu bolje odgovoriti na terapiju od drugih, što rezultira tumorom drugog imunofenotipa nakon

provedene terapije. Moguće je da u nekim slučajevima postoje prave promjene statusa receptora kao rezultat liječenja. Na primjer, gubitak progesteronskih receptora pokazna je u bolesnica liječenih inhibitorima aromataze, te smanjenje ekspresije HER2 u grupi bolesnica koje su liječene trastuzumabom. Trenutačno, izgleda da je dobro ponoviti ER, PR i HER2 bojenje na rezidualnom tumoru nakon provedenog neoadjuvantnog liječenja.

Metastaze u limfnim čvorovima: broj i veličina

Odgovor metastatskog tumora u aksilarnim limfnim čvorovima je još važniji prognostički čimbenik nakon provedenog liječenja. Bolesnice s rezidualnim tumorom u limfnim čvorovima i bez tumora u dojci nakon neoadjuvantnog liječenja imaju lošije preživljenje od onih koje imaju samo tumor u dojci. Dodatno, broj pozitivnih čvorova i veličina najveće metastaze su prognostički čimbenici nakon terapije. Važno je znati da čak i male metastaze (<0.2 cm, koje odgovaraju mikrometastazama i izolirane tumorske stanice-ITC) imaju prognostičko značenje u procjeni učinka neoadjuvantnog liječenja. Čini se da mikrometastaze i ITC u procjeni neoadjuvantnog liječenja predstavljaju makrometastaze koje su parcijalno odgovorile na liječenje. Limfni čvorovi koji su prije liječenja imali metastaze a nakon liječenja fibrozu i limfocitnu depleciju predstavljaju čvorove koji su odgovorili na liječenje. U izvješću treba prikazati broj pozitivnih čvorova i veličinu najvećeg zahvaćenog čvora, te broj negativnih čvorova bez tumora koji pokazuju fibrozu.

Klasifikacijski sustavi vrednovanja uspješnosti neoadjuvantnog liječenja

Brojni sustavi koriste se u klasifikaciji uspješnosti neoadjuvantnog liječenja. Koriste se direktni sustavi procjene [Sataloff, Chevallier, NSABP B-18, Miller-Payne, Residual Cancer Burden] i indirektni sustavi procjene [AJCC "y" classification, Rouzier-ov nomogram i MNPI sistem].

Miller-Payne System

Ovaj sustav dijeli rezidualni rak u 5 gradusa temeljenih na celularnosti rezidualnog karcinoma. U ovoj klasifikacijskoj shemi Gradus 1 odgovara tumoru koji nije odgovorio na terapiju bez smanjenja celularnosti tumora; Gradus 2 ima gubitak do 30% tumorske celularnosti, ali je opća celularnost još uvijek velika [minimalni odgovor]; Gradus 3 je redukcija 30% do 90% tumorske celularnosti [parcijalni odgovor]; Gradus 4, gubitak više od 90% celularnosti tumora sa malim nakupinama tumorskih stanica ili pojedinačnim stanicama [gotovo kompletan odgovor]; i Gradus 5, bez rezidualnog invazivnog tumora [kompletni patološki odgovor]. U Gradusu 5 može biti prisutan DCIS. Koristeći ovaj klasifikacijski sustav, bolesnice s kompletnim odgovorom [Gradus 5] imaju 100% 5-godišnje preživljenje u usporedbi s 65% preživljenjem u Gradusu 1. Ovaj sustav ne uzima u obzir odgovor aksilarnih limfnih čvorova na provedeno liječenje. Zanimljivo je da u Gradusu 4 [gotovo kompletan odgovor] bolesnice imaju lošije preživljenje, što znači da otkrivanje čak malih nakupina rezidualnih tumorskih stanica može biti prognostički važno. Poteškoće za primjenu ovog sustava gradiranja uključuju: 1) tešku procjenu u cijelom tumoru od područja niske do visoke celularnosti; 2) nemogućnosti uključivanja u shemu statusa limfnih čvorova; i 3) načina izražavanje prisutnosti limfovaskularne invazije.

Residual Cancer Burden System

Ovaj sustav također uzima celularnost rezidualnog tumora kao osnovu procjene uspješnosti liječenja ali inkorporira status limfnih čvorova i veličinu najveće metastaze u limfni čvor. RCB sistem ima kontinuiranu varijablu sa prijelom vrijednostima u klasifikaciji rezidualnog tumora i to u četiri skupine:

RCB-0 Nema rezidualnog tumora u dojci i limfnim čvorovima

RCB-1 Parcijalni odgovor

RCB-2 Parcijalni odgovor

RCB-3 Kemorezistentni tumor

Postoji mogućnost online kalkulacije na www.mdanderson.org/breastcancer_RCB. Poteškoće u primjeni ovog sustava klasifikacije uključuju makroskopsku procjenu proširenosti tumorskog ležaja i utvrđivanja celularnosti invazivnog tumora u tumorskom sijelu. Također, poteškoća je i u procjeni čvorova ako je zahvaćeni limfni čvor odstranjen prije terapije, a svi čvorovi su negativni nakon terapije može se dati samo procjenu RCP koji pretpostavlja kompletni odgovor u limfnim čvorovima ili bez odgovora.

AJCC "y" Klasifikacija

U ovom klasifikacijskom sustavu koristi se prefiks „y“, a ocjena stadija se provodi prema istim kriterijima kao za karcinome prije provođenja terapije. Ovaj sustav omogućava procjenu prognoze u smislu DFS i OS za bolesnice s

rakom dojke. Važno je naglasiti da post-terapijski stadij ne indicira odgovor na terapiju ako nije poznat stadij prije terapije. Ovaj sustav ne uzima u obzir celularnost tumora i stoga grupira unifokalne celularne karcinome sa tumorskim ležištima gdje se nalaze rijetki fokusi rezidualnog karcinoma [gotovo kompletan patološki odgovor] slične veličine. AJCC "y" staging dalje klasificira bolesnice s ITC kao negativne limfne čvorove, što je u kontrastu s činjenicom da bilo koji rezidualni tumor u limfnom čvoru nakon neoadjuvantnog liječenja predstavlja loš prognostički čimbenik. Konačno, AJCC "y" staging klasificira one bolesnice s rezidualnim karcinomom u dojci ali kompletnim odgovorom u limfnim čvorovima sa bolesnicama koje imaju rezidualni metastatski karcinom u limfnim čvorovima, što je u konfliktu s podacima o prognozi bolesnica nakon neoadjuvantnog liječenja.

Zaključak

Patološki odgovor karcinoma dojke nakon neoadjuvantnog liječenja je važan prognostički čimbenik za svaku bolesnicu. Odgovor tumora u limfnom čvoru je također prognostički čimbenik. Čak i male metastaze (<0.2 cm) su prognostički važne u procjeni uspješnosti terapije. Stavljanje metalnog markera na mjesto tumora u vrijeme biopsije iglom je najbolji način da se osigura uspješnost pregleda ležišta tumora nakon neoadjuvantnog liječenja za procjenu uspješnosti odgovora. Još uvijek nemamo najbolji način procjene uspješnosti terapije a takav sustav bi uključivao: 1) dvije ili tri kategorije parcijalnog odgovora; 2) veličinu i broj metastaza u limfnim čvorovima; 3) veličinu tumora nakon terapije 4) celularnost i veličinu rezidualnog karcinoma; 5) limfovaskularnu invaziju; i 6) ostale čimbenike kao hormonski status i gradus tumora.

Kliničke studije temeljene na provedenom neoadjuvantnom liječenju imaju potencijal ubrzati prikupljanje znanja o učinkovitosti raznih kemoterapijskih agensa za specifični tip raka. Recentne publikacije sugeriraju da odgovor i prediktivni čimbenici odgovora variraju u različitim subtipovima raka dojke.

Neoadjuvatno sustavno liječenje raka dojke

Paula Podolski

KBC Zagreb, Klinika za onkologiju

Neoadjuvatno sustavno liječenje (NSL) predstavlja standard u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim, inflamiranim i inoperabilnim rakom dojke. Posljednjih godina NSL je postala prihvatljiva terapijska mogućnost i za bolesnice s operabilnim, ranim rakom dojke. U usporedbi s klasičnim adjuvantnim liječenjem NSL ima nekoliko prednosti: u bolesnica s operabilnim rakom dojke omogućava veći broj poštediti kirurških zahvata; daje mogućnost praćenja učinka tijekom liječenja u dojci i limfnim čvorovima, te s time i mijenjanje/prekidanje liječenja u slučaju izostanka odgovora ili neprihvatljive toksičnosti; neoadjuvantne istraživačke studije daju mogućnost bržeg istraživanja biologije tumora, prediktivnih čimbenika, mehanizama rezistencije na liječenje i novih terapijskih mogućnosti, uz uključivanje manjeg broja bolesnica nego li u adjuvantnim studijama. Kompletni patološki odgovor (pCR) se u nekoliko neoadjuvantnih studija pokazao prediktivnim čimbenikom dugogodišnjeg ishoda što je potvrđeno i u meta-analizama, čime se pCR profilirao u neoadjuvantnom liječenju kao surogat ukupnog preživljenja. Meta analize su pokazale kako su bolesnice u kojih je postignut pCR imale bolje rezultate dugogodišnjeg preživljenja, pri čemu je taj učinak postignut u ER poz/gradus3 (luminalni B HER2 neg), TNBC i HER2 poz. tumora.

Kod provođenja kemoterapije u NSL, osnovu liječenja čine protokoli koji uključuju antracikline i taksane. U oboljelih s HER2 poz bolesti uključivanje trastuzumaba uz kemoterapiju predstavlja standard liječenja, a dodavanje pertuzumaba vodi k daljnjem poboljšanju stope pCR-a. Neoadjuvatno hormonsko liječenje se može smatrati prihvatljivom terapijskim izborom u bolesnica s ER poz tumorima koje nisu podobne za operativni zahvat niti za kemoterapiju. U posljednjih godina se koristi s ciljem smanjivanja tumora prije kirurškog zahvata u žena postmenopauze, pri čemu se uz liječenje dužine 3 – 24 mjeseca, klinički odgovori se kreću od 13.5% –100%. Usporedbom djelotvornosti inhibitori aromataze su pokazali superiornu učinkovitost u odnosu na tamoksifen. Bolesnice koje ne postignu pCR nakon NSL mogu se postoperativno uključivati u tzv. "postneoadjuvantne studije" s novim ili već standardnim sustavnim liječenjem.

Neoadjuvantna terapija karcinoma rektuma - Pogled internističkog onkologa

Željko Vojnović

Opća bolnica Varaždin

Koncept multimodalnog liječenja se uspješno implementira u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma.

Za inicijalni odabir neophodno je izvršiti NMR analizu temeljem TNM graduacije prilagođene zahtjevima i cilju liječenja, uvažavajući danas poznate značajke rizika. Standardni oblici neoadjuvantnog liječenja obuhvaćaju SCRT (short course radiotherapy) ili LCRT (long course radiotherapy) za koje postoje većinom definirana indikacijska područja. Prilikom izbora vrste antineoplastičnog protokola u neoadjuvantnom tretmanu karcinoma rektuma baziranog na efikasnosti i sigurnosnom profilu, danas nema jasnih dokaza koji bi govorili u prilog preparata izvan fluoropirimidina.

Optimalno vrijeme kirurškog liječenja je u periodu 6 do 8 tjedana nakon završenog kemoterapijskog tretmana. Procjena učinka nakon liječenja u vidu ožiljne fibroze, resorptivnih promjena ili upalne reakcije mogu patohistološkom obradom odrediti oblik kirurškog liječenja, a u slučaju pCR (pathologic complete response) implementirati samo praćenje. Stupanj regresije tumora (TRG -tumor regression grade) je sustav procjene terapijskog učinka kojem je cilj kategorizirati opseg regresije nakon citotoksične terapije. Adjuvantna primjena fluoropirimidina ne pokazuje koristi kod bolesnika već liječenih neoadjuvantnom kemoradioterapijom, osim kod visokorizičnih tumora.

Mnoga klinička ispitivanja koja su u tijeku trebaju dati odgovor na pitanja kako individualizirati multimodalno liječenje uz maksimaliziranje terapijskog učinka u liječenju karcinoma rektuma na bazi postojećih mogućnosti.

Neoadjuvantna terapija karcinoma rektuma-Pogled radioterapijskog onkologa

Meliha Solak Mekić

KBC Sestre milosrdnice-Klinika za tumore, Ilica 197, Zagreb

Posljednjih desetljeća svjedoci smo velikog napretka u otkrivanju i liječenju bolesnika s tumorima rektuma. Temelj liječenja bolesnika s adenokarcinomima rektuma je kirurgija. Uvođenje „totalne mezorektalne ekscizije“ kao kirurške tehnike dovelo je do dramatičnog smanjenja lokalnog recidiva, kako u u tercijalnim medicinskim centrima, tako i u strogo definiranim randomiziranim studijama.

Neoadjuvantna ili indukcijska kemoradioterapija se sve više koristi kao temeljna strategija liječenja bolesnika s rektalnim adenokarcinomom. Prisutnost T3 ili T4 tumora, što je potvrđeno brojnim randomiziranim studijama, je jedina apsolutna indikacija za provođenje neoadjuvantne kemo-radioterapije. Relativne indikacije su prisutnost klinički pozitivne bolesti u bolesnika s T1/2 rektalnim tumorom dijagnosticiranim magnetskom rezonancom ili transrektalnim ultrazvukom, distalni tumor rektuma kod kojeg se smatra da je neophodna abdominoperinealna resekcija te tumor kod kojeg se, prema magnetskoj rezonanci, prepostavlja da postoji zahvaćanje mezorektalne fascije.

Rezultati više velikih studija, među njima i GRCSG (*eng. German Rectal Cancer Study Group*) studije doveli su do pomaka u paradigmi liječenja adenokarcinoma rektuma od adjuvantnog prema neoadjuvantom liječenju. U studiju je uključeno 823 bolesnika s T3-4 tumorima ili N+ bolešću koji su bili randomizirani u dvije skupine ovisno da li je kemoradioterapijsko liječenje provedeno preoperativno ili postoperativno. Nakon praćenja u trajanju od 46 mjeseci, postotak lokalnog recidiva bio je statistički značajno manji nakon preoprativnog liječenja (6 vrs. 13%). Razlika se zadržala i nakon 10-godišnjeg praćenja ali nešto manjeg intervala između postotaka (7% vrs. 10%). Peto-godišnje preživljenje bez znakova bolesti (68% vrs. 65%) i ukupno preživljenje (76% vrs. 74%) je bilo slično nakon preoperativnog i postoperativnog liječenja. Osim smanjenja lokalnog recidiva, statistički značajno je bilo manje nuspojava stupnja 3 i 4 (27% vrs. 40%), te se smanjio postotak bolesnika s nisko smještenim tumorima kod kojih je početno planirana abdominoperinealna resekcija [1].

Međutim, najbolji režim za neoadjuvantno liječenje još uvijek nije utvrđen. Kod većine bolesnika najčešće se provodi radioterapijski protokol s konvencionalnim frakcioniranjem i konkomitantnom kemoradioterapijom baziranom na flouopirimidinima (*eng. long course chemoradiotherapy, LCKRT*).

Kratki protokol (*eng. short course, SCRT*) danas se koristi u mnogim institucijama kao standardni preoperativni radioterapijski protokol kod bolesnika s operabilnim rakom rektuma. Tri velike studije faze III [2,3,4] pokazale su bolju lokalnu kontrolu u bolesnika s adenokarcinomom rektuma koji su preoperativno zračeni po kratkom protoklu u usporedbi s skupinom koja je bila samo operirana. Samo jedna studija [Swedish Rectal Cancer Trial] je pokazala poboljšanje preživljenja nakon primjene SCRT.

Dvije velike studije su usporedile *short course* s *long course* kemoradioterapijom [5,6]. Obje studije nisu pokazale razliku u pojavi lokalnog recidiva, ukupnog preživljenja i diseminaciji. U studijama također nije dokazana statistički značajna razlika u stopi kasnih komplikacija između ova dva protokola (10%-SCRT vrs. 7% LCKRT). Upravo zbog rezultata dosad provedenih studija, boljeg podnošenja i manjeg broja frakcija SCRT je jeftiniji i pristupačniji oblik liječenja te se danas sve više nameće kao protokol izbora.

Ovaj terapijski protokol optimalan je za operabilne tumore rektuma, smještene u srednjoj trećini, bez infiltracije mezorektalne fascije. Kod „potencijalno“ operabilnih tumora, s infiltracijom mezorektalne fascije ili nisko smještenih tumora LCKRT je opcija izbora. Pri tome poseban izazov su nisko smješteni tumori. Razlog tome je skučenost prostora smještenog između koštanih struktura male zdjelce što smanjuje vjerojatnost radikaliteta kirurškog zahvata. Upravo zbog toga najveća stopa lokalnog recidiva javlja se kod nisko smještenih tumora unatoč primjeni kemoradioterapijskog liječenja.

Radioterapijske tehnike koje se primjenjuju u svrhu smanjenja rane i kasne toksičnosti nisu se značajnije promjenile. Simulacija se provodi u pronaciji s odgovarajućim imobilizacijskim sredstvom (*eng. belly board*). U svrhu bolje vizualizacije tankih crijeva preporučuje se primjena kontrastnog sredstva, a obavezna je primjena trodimenzionalne konformalne radioterapije (*eng. trodimensional conformal radiotherapy, 3D CRT*). Intenzitetno modulirana RT

[eng. *intensity modulated RT, IMRT*] je napredni oblik 3D CRT. Njena glavna karakteristika je mogućnost promjene intenziteta zračenja u različitim dijelovima snopa za vrijeme njegove aplikacije. IMRT se oslanja na sposobnosti kompjutorske kontrole koja omogućava maksimalnu isporuku zračenja planiranom ciljnom volumenu uz minimalno ozračivanje normalnog tkiva izvan polja zračenja. Iz rezultata retrospektivnih studija faze II koje su provedene uz pomoć IMRT-a vidljiva je manja toksičnost i veća stopa kompletnog patološkog odgovora [7,8].

S obzirom da ne postoje randomizirane studije koje uspoređuju IMRT s konvencionalnom 3D CRT-om, primjena IMRT-a još uvijek se ne preporučuje rutinski. U radioterapijskim centrima s dostupnom tehnologijom, IMRT se koristi u jedinstvenim kliničkim situacijama kod kojih je potrebna ekstremna prilagodba [konformalnost] zračenja na zadani ciljni volumen [tumor, mezorektum, limfni čvorovi] uz značajnu poštedu okolnog zdravog tkiva [tanko crijevo, mokraćni mjehur, kosti zdjelice]. Najčešće se upotrebljava kod pojave lokalnog recidiva u prethodno zračenoj zdjelici ili kod postojanja drugih komorbiditeta [upalna bolest crijeva].

Literatura:

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
2. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:693-701.
3. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373:811-20.
4. Birgisson H, Pählman L, Gunnarsson U, et al. Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:8697-705.
5. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215-23.
6. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30:3827-33.
7. Cai G, Zhu J, Palmer JD, et al. CAPIRI-IMRT: a phase II study of concurrent capecitabine and irinotecan with intensity-modulated
8. radiation therapy for the treatment of recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2015;10:57.
9. Wang L, Li ZY, Li ZW, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy with concurrent capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015 Feb;58[2]:186-92.

Uspješno liječen bolesnik sa 3 metakrona primarna tumora: mokraćnog mjehura, bronha i rektuma prikaz slučaja

Mislav Čonkaš

Županijska bolnica Čakovec, Onkologija i hematologija

UVOD: Incidencija multiplih primarnih tumora je rijetka i iznosi između 0.3 i 4.3%. Drugi primarni tumor može se identificirati ili simultano sa primarnom lezijom (sinkroni) ili nakon određenog vremenskog razdoblja (metakroni). Razlozi javljanja novog tumora u onkološkog bolesnika su različiti, a povezujemo ih sa kasnim posljedicama liječenja prvog primarnog tumora ili riziko faktorima zajedničkim prvom i slijedećem primarnom malignomu; što uljučuje faktore okoliša, životnog stila i nasljedne genetske faktore. Obzirom da se radi o malom broju takvih bolesnika ne postoje kliničke smjernice za njihovo liječenje. Prilikom obrade potrebno je striktno isključiti moguće metastaze svakog pojedinog sijela i potvrditi primarno obilježje svakog malignoma, što može doprinijeti boljem ishodu u liječenju. Također je potreban individualiziran plan liječenja sa naglaskom na multimodalni pristup.

PRIKAZ SLUČAJA: Prikazan je 75 godišnji muškarac multidisciplinarno liječen radi 3 primarna metakrona tumora: mokraćnog mjehura, bronha i rektuma. Tumor mokraćnog mjehura dijagnosticiran 2011 bio je urotelijalni karcinom stadija I, uspješno liječen transuretralnom resekcijom i intravezikalnom terapijom doksorubicinom i BCG om, u kontrolama bez znakova povrata bolesti. Tumor nemalih stanica bronha, citološki NOS, kliničkog stadija IV, sa multiplim presadnicama obostrano u plućnom parenhimu, dijagnosticiran je i uspješno liječen sistemskom terapijom tijekom 2014. godine, sa u kontrolnim evaluacijama verificiranom stabilnom bolesti i bronhoskopski potvrđenom regresijom primarnog tumora bronha. Nakon histološki potvrđenog adenokarcinoma rektuma IV kliničkog stadija sa multiplim plućnim presadnicama, u 7. mj. 2015. učinjen je palijativni operativni zahvat bipolarne sigmoidostomije radi prevencije ileusa. Obzirom na dobro opće stanje bolesnika –ECOG 1 nastavljeno je liječenje sistemskom terapijom prvolinijskim protokolom za metastatski kolorektalni karcinom.

ZAKLJUČAK: U liječenju bolesnika sa multiplim primarnim tumorima potreban je multidisciplinarni pristup. Pri tome malignomi različitih primarnih sijela trebaju biti razmatrani kao neovisni tumori. S aspekta internističkog onkologa posebno treba voditi računa o ukupnoj dozi i toksičnosti primijenjenih kemoterapijskih lijekova u našeg bolesnika.

Prikaz slučaja bolesnika na hemodijalizi s metastatskim rakom bubrega

Renata Kelemenić-Dražin

OB Varaždin

UVOD: Rak bubrega čini 2-3% svih malignih tumora. Trećina bolesnika u trenutku dijagnoze ima udaljene presadnice, a trećina će ih razviti tijekom praćenja. Uz noviju sistemnu terapiju (TKI i m-TOR inhibitori) i sekvencijski model liječenja postignut je veliki napredak u medijanu preživljenja bolesnika s mRCC (~ 2 godine). Postoje oskudni literaturni podaci o liječenju bolesnika s mRCC i terminalnim stadijem renalne insuficijencije te liječenje tih bolesnika predstavlja terapijski izazov. Prednost je što se TKI i m-TOR inhibitori metaboliziraju putem jetre, no terapiju treba davati oprezno radi većeg rizika od razvoja nuspojava.

PRIKAZ SLUČAJA: 46-godišnji bolesnik, s ranije poznatom policističnom bolesti bubrega i kroničnom renalnom insuficijencijom hospitaliziran je u našoj ustanovi u veljači 2014.god. zbog makrohematurije. Dijagnostičkom obradom nađen je tumor donjeg pola desnog bubrega (4,4x5,6 cm) bez postojanja udaljenih presadnica. U ožujku 2014. god. je načinjena radikalna desnostrana nefrektomija. Postoperativno se prati značajno pogoršanje renalne funkcije te je započeto liječenje hemodijalizom. Patohistološki se radilo o karcinomu svijetlih stanica bubrega (Tm 7,5x6,5 cm, gradus 3, T2aN0M0). U prosincu 2014. god. bolesnik je hospitaliziran radi dispneje. Radiološkom obradom se nađu presadnice u plućnom parenhimu. Započeto je liječenje temsirolimusom u 1.L (HZZO lista lijekova, NL 122) zbog prisutnosti tri nepovoljna prognostička čimbenika: 1. vrijeme od dijagnoze raka bubrega manje od jedne godine, 2. Karnofsky status 70%, 3. hemoglobin niži od donje granice normale (Hb 94 g/l). Bolesnik je dobro podnosio terapiju. Nakon 24. aplikacije temsirolimusa, u svibnju 2015.god., se utvrdi progresija maligne bolesti. U 2.L liječenja indicira se terapija sorafenibom (HZZO lista lijekova, NL 118). Osim 'hand-foot' sindroma gradusa 1, liječenje je protjecalo bez većih komplikacija do rujna 2015.godine kada je zbog progresije bolesti prekinuto aktivno onkološko liječenje. Ovaj slučaj bolesnika ukazuje kako je, uz pažljivo monitoriranje, moguće aktivno liječenje bolesnika na hemodijalizi s mRCC.

Neobično sijelo presadnice raka debelog crijeva u tursko sedlo: prikaz slučaja

Marin Golčić, Ana-Marija Bukovica, Renata Dobrila-Dintinjana, Ingrid Belac-Lovasić

Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka

Oko 20% svih bolesnika s rakom debelog crijeva inicijalno se prezentira kao proširena bolest, a najčešće sijelo presadnice su jetra, limfni čvorovi i pluća. Presadnice raka debelog crijeva u mozak vrlo su rijetke (< od 3% bolesnika) i javljaju se u kasnijoj fazi bolesti, dok su presadnice raka debelog crijeva u tursko sedlo opisane (prema nama dostupnim podacima) u svega nekoliko bolesnika. Prognoza nakon proširenja bolesti u mozak je loša.

U ovom radu prikazujemo 63-godišnjeg bolesnika s adenokarcinomom sigmoidnog debelog crijeva, sa solitarnom presadnicom u tursko sedlo i perineuralnim širenjem u orbitu koja se pojavila 6 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze raka debelog crijeva u bolesnika. Već tada je bolesnik imao proširenu bolest, s multiplim presadnicama u jetru i trbušne limfne čvorove, liječen je zbog sepse i poradi općeg stanja u bolesnika se primijenio RP protokol isključivo u palijativne svrhe. Daljnje napredovanje bolesti se inicijalno prezentira kliničkom slikom dvoslika i bljeskanja ispred očiju, te jakim ali povremenim glavoboljama. Kliničkim pregledom se utvrdila pareza lijevog n. abducensa, koja je napredovala prema potpunoj oftalmoplegiji i jednostranom gubitku vida. Usprkos slikovnim metodama prikaza (CT mozga 8. i 11. dana te MR mozga 14. dana od početka tegoba), ne uspije se prikazati morfološki supstrat pa se s obzirom na kliničku sliku i napredovanje simptoma učini MR orbite kojom se dokaže tumorska tvorba s polazištem iz *selle turcicae* prema orbiti i zahvaćanjem pripadajućih živaca. U bolesnika se primijenilo liječenje palijativnom radioterapijom u dozi od 30 Gy u 10 frakcija koje je ublažilo glavobolje. Bolesnik je umro dva mjeseca od početka simptoma presadnice u tursko sedlo.

Liječenje karcinoma kolorektuma: osvrt na primjenu primarnog i sekundarnog adjuvantnog sustavnog antineoplastičnog liječenja kroz prikaz slučaja.

Davor August², Ana Tečić Vuger¹, Andrea Jurić¹, Petra Vuković¹, Jelena Raguž¹, Tajana Silovski¹, Robert Šeparović¹

¹Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, Zagreb

²Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Karlovac

Kolorektalni karcinom (CRC) je četvrti po učestalosti i drugi po uzroku smrti od zloćudnih bolesti. Smrtnost od CRC-a u posljednjih je 10 godina u značajnom padu zbog poboljšanih modaliteta liječenja. Adjuvantno sustavno antineoplastično liječenje kolorektalnog raka (CRC) u III. stadiju bolesti značajno doprinosi produljenju petogodišnjeg preživljenja. Optimalno vrijeme početka sustavnog adjuvantnog liječenja je 4-8 tjedana nakon operativnog zahvata, a preporučeno trajanje je 6 mjeseci. Odgađanje početka primjene za svaka 4 tjedna, dulje od 8 tjedana nakon zahvata, smanjuje OS za 14%.

Kroz slučaj 41-godišnjeg bolesnika oboljelog od karcinoma rektuma prikazat ćemo personalizirani pristup multimodalitetnog onkološkog liječenja, s naglaskom primjene primarnog i sekundarnog adjuvantnog sustavnog liječenja i utjecaj na ukupno preživljenje nakon sekvencijske (višestruke) pojave metakrone metastatske bolesti.

Bolesniku u II. stadiju bolesti, nakon primarnog operativnog liječenja, provedeno je združeno kemoiradijacijsko adjuvantno liječenje. Nakon 11 mjeseci od završetka adjuvantnog liječenja utvrđena je prva progresija bolesti u formi plućnih i jetrenih presadnica, koje su potom sekvencijski kirurški odstranjene u cijelosti (R0). Uz zauzet ekspektativni stav, nakon 16 mjeseci praćenja utvrđena je druga progresija bolesti u formi novih jetrenih presadnica, učinjena je R0 resekcija i primijenjeno dodatno sustavno liječenje. Nakon slijedećih 23 mjeseca praćenja bez znakova recidiva bolesti, zbog pojave opstrukcije pasaže crijevnog sadržaja, kirurški je utvrđena tumorska opstrukcija tankog crijeva i učinjena resekcija, sada primarnog tumora tankog crijeva. Bolesnik je u daljnjem praćenju, a ukupno preživljenje (OS) nakon prve progresije bolesti je 60 mjeseci.

Kanabis u liječenju onkoloških bolesnika

Borislav Belev, Zavod za internističku onkologiju, KBC Zagreb

Nema sumnje da je pitanje u posljednjih nekoliko godina, a u našoj zemlji unazad 6 mjeseci, pitanje medicinske primjene kanabisa privuklo veliku pozornost stručne, ali i najšire javnosti, osobito samih onkoloških bolesnika. Osim područja onkološkog liječenja, derivati kanabisa primjenjuju se i u drugim područjima, poput neuroloških bolesti (prije svega u liječenju multiple skleroze, potom u Dravetovom sindromu u djece) te kod kaheksije u HIV infekciji. Što se tiče onkoloških bolesnika, kod kojih postoje nekako najveća očekivanja, treba odmah naglasiti da ne postoji niti jedan znanstveni dokaz da pripravci kanabisa mogu izliječiti bilo koju malignu bolest, bilo sam ili u kombinaciji sa "klasičnom" terapijom. Jedna od najvećih je zabluda, široko uvriježena, da kanabis ima anti-tumorski učinak premda je u nekim staničnim linijama i animalnim modelima postojalo elemenata za takvo vjerovanje. Ipak, navedeni su "modeli" daleko od bilo kakvog racionalnog pokazatelja terapijske uspješnosti u ljudi. Može se pretpostaviti, da će idućih nekoliko godina biti vrlo detaljno istraživano ovo područje za koje doista postoje brojne kontroverze. Generalno, uporaba derivata kanabisa još uvijek nije standardizirana, niti se način primjene podudara u zemljama koje su legalizirale njegovu uporabu. Najbolje proučena aktivna komponenta jest tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). U svijetu postoje dva lijeka-gotova proizvoda – **nabilon** (Cesamet) i **dronabinol** (Marinol) koji predstavljaju generički naziv za sintetski analog tetrahidrokanabinola (THC). Spomenimo još i **naboximols** (Sativex) koji ima fiksni omjer THC-a i kanabidiola (CBD), a koristi se u obliku bukalnog spreja. Najčvršći dokazi korisnog učinka pokazani su upravo u "prevenciji/liječenju kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja". Učinjene su meta-analize, ali i direktna usporedba sa placebom, i nabilona i dronabinola u ovoj indikaciji. Treba napomenuti, da je zbog pojave novih lijekova u ovoj indikaciji, antagonist 5-HT₃ receptora, posebno novijih generacija te antagonist neurokininskih NK₁ receptora (aprepitant i drugi), redefinirano mjesto i važnost kanabinoida zbog razmjerno visoke incidencije znatnih psihotropnih učinaka i potrebe pažljive titracije doze. Kanabis može biti od koristi i za ublažavanje boli u onkoloških bolesnika. U tom smislu pokazan je sinergistički učinak između stimulacije opioidnog i kanabinoidnog sustava, i to u raznim modelima boli. Ipak, bol u onkološkog bolesnika toliko je kompleksna, da nije uvijek moguće predvidjeti analgetski učinak lijeka. Jedini lijek-gotovi proizvod koji nosi terapijski princip "kanabinoida", a ima regulatorno odobrenje u nekoj zemlji – jest Sativex sprej. Ima velik broj radova u kojima je ispitivan analgetski učinak, ali kroz duže vrijeme korisni učinak se gubi, a počinju prevladavati neželjeni učinci. U ovoj indikaciji dolaze u obzir i magistralni pripravci biljne droge u fiksnom omjeru THC i CBD- Kaheksija u onkoloških bolesnika nije indikacija koja bi se u ovom trenutku mogla preporučiti za primjenu kanabisa, prije svega zbog manjkavih dokaza korisnog učinka.

DEVETI RADNI SASTANAK
GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU
BOLNIČKE SEKCIJE HFD-a

Sažeci predavanja

Novi lijekovi u onkologiji

Damir Vrbaneć

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju KBC Zagreb, Kispatićeva 12, 10000 Zagreb,

Molekularna ciljana/biološka/ terapija, djelujući selektivno protiv tumorskih stanica, pruža mogućnost bolje učinkovitosti i manje toksičnosti u usporedbi sa standardnom kemoterapijom. Molekularna karakterizacija tumorskih stanica omogućila je s jedne strane novu klasifikaciju tumora, a s druge strane nove principe liječenja. Maligni tumori se više ne klasificiraju na temelju lokalizacije i histološkog nalaza već se dijele u različite molekularne podtipove koji se razlikuju po ključnim molekularnim poremećajima.

Postoji nekoliko skupina lijekova koji se primjenjuju u ciljanom liječenju, no većina su ili monoklonska protutijela ili takozvane «male molekule». Većina monoklonskih protutijela koje se danas koriste su IgG1 molekule koje djeluju injicirajući komplement posredovanu citotoksičnost i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima što dovodi do lize stanice. Monoklonska protutijela mogu djelovati i direktno kada vezivanje protutijela aktivira ili koči signalne stanične puteve. Za razliku od monoklonskih protutijela, male molekule prolaze kroz staničnu membranu i djeluju na citoplazmatsku domenu staničnih receptora i na različite unutarstanične signalne molekule koje reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Tako male molekule blokiraju unutarstaničnu receptorsku tirozin kinaznu domenu, sprečavajući fosforilaciju i aktivaciju signalnih puteva /poput PI3K/Akt/mTOR/, te djeluju na enzime bitne za održanje stabilnosti genoma /PARP inhibitori/ i druge značajne unutarstanične molekule /primjerice HSP90 inhibitori engl. heat shock protein90/.

Za učinak ciljane terapije nužno je postojanje tzv. ciljane molekule u tumorskoj stanici. To mogu biti proteini prisutni u tumorskoj stanici poput HER2 receptorskog proteina pa se onda primjerice u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke standardno koriste inhibitori HER2 receptora trastuzumab, lapatinib, a u najnovije vrijeme i pertuzumab i trastuzumab-DM. Druge ciljane molekule su primjerice EGFR receptori ili vaskularni endotelni čimbenik rasta/VEGF/, pa se u onkologiji koriste monoklonska protutijela /bevacizumab, cetuksimab, panitumumab, aflibercept i trastuzumab u liječenju npr. gastrointestinalnih tumora/. Također i različite skupine tirozin kinaznih inhibitora „tzv. male molekule“ djeluju inhibitorno upravo na specifične ciljane receptore /EGFR, VEGFR, HER2, ALK ili BCR-ABL inhibicija/. Tako je tijekom posljednjih godina cijeli niz takvih lijekova odobren od strane FDA i EMA-e poput ceritiniba, afatiniba, aksitiniba, vandetaniba, bosutiniba i dr.

Danas smo svjedoci i velikog napretka imunoterapije osobito u tumora poput melanoma, bubrega ili pluća. Značajan je napredak postignut primjenom tzv. aktivne imunoterapije /djeluje na sam imuni sustav primjerice moduliranjem funkcije T-stanica /preko tzv. „checkpointa“/. U kliničkoj se praksi koriste tako protutijela koja koče CTLA-4 /ipilimumab/ odnosno PD-1 i PD-L1/pembrolizumab i nivolumab/ bilo u mono ili kombiniranoj terapiji.

Debljina i rak

Ivan Bilić

KBC Zagreb, Klinika za onkologiju

Epidemiološki dokazi o značajnoj povezanosti pretilosti i raka prikupljeni tijekom posljednja tri desetljeća upućuju na potencijalno preventabilne oblike raka. Ranije restrospektivne, ali i novije, prospektivne opservacijske analize ukazuju na povećani rizik za nastanak malignih bolesti kod prekomjernog indeksa tjelesne mase za neka od primarnih sijela tumorskih bolesti, kao primjerice: dojka, debelo crijevo, endometrij, prostata, jednjak, jetra, želudac, štitnjača, gušterača.

Randomizirana intervencijska istraživanja u ovom području nedostaju, tako da se ne može sa sigurnošću govoriti o uzročno posljedičnoj vezi, već isključivo o povezanosti.

Različiti patofiziološki mehanizmi povezanosti pretilosti i maligniteta mogu se naći u literaturi. Pri tome se najčešće spominju endokrini čimbenici, inzulinska rezistencija, deregulacija signalne kaskade, oksidativni stres i kronična upala. Sumarno se kancerogeničnost pripisuje disfunkcionalnoj homeostazi u masnom tkivu, pri čemu najveći rizik sekundarnog komorbiditeta nosi abundantno visceralno masno tkivo (masnoća koja okružuje abdominalne organe i mjeri se kompjuteriziranom tomografijom) i abdominalna pretilost (mjereno opsegom struka).

Čitavi proces kancerogeneze povezane s utjecajem prekomjernog i disfunkcionalnog masnog tkiva katkad se naziva *adiponkoza*.

S obzirom na širenje epidemije pretilosti i njezin utjecaj na rizik od malignih bolesti, preporuke za promjenu načina života (zdrava prehrana, tjelesna aktivnost) postale su sastavni dio smjernica stručnih onkoloških društava kao i udruga pacijenata za primarnu i sekundarnu prevenciju lokoregionalnih stadija tumorskih bolesti. Također postoje randomizirane studije o pozitivnim učincima raznih oblika psiho-socijalnih intervencija na promjenu stila života, kretanja i prehrane s uspješnim i održanim efektom na tjelesnu težinu. Uspješne intervencije uvijek uključuju povremena, individualna, osobna ili telefonska konzultiranja, odnosno grupnu potporu.

Neinzulinski antihiperglikemici i karcinom

Tomo Lucijanić, dr. med.

Epidemiološki dokazi sugeriraju da je incidencija malignih bolesti povezana sa šećernom bolesti, pojedinim čimbenicima rizika za šećernu bolest, kao i s lijekovima za šećernu bolest.

U ovom izlaganju biti će objašnjena povezanost šećerne bolesti i incidencije te prognoze karcinoma, čimbenici rizika zajednički šećernoj bolesti i karcinomu, moguće biološke poveznice između šećerne bolesti i rizika za karcinom i da li lijekovi za šećernu bolest utječu na rizik od karcinoma ili njegovu prognozu. Također su izložena ključna neodgovorena pitanja za buduća istraživanja.

Savjetovanje onkoloških bolesnika vezano za samoliječenje

Maja Koroman, mag.pharm.

Opća bolnica Pula, Bolnička ljekarna

Svjedoci smo sve većeg trenda samoliječenja – sve je veći raspon proizvoda namijenjenih samoliječenju, kao i njihova brža i lakša dostupnost.

Samoliječenje u onkologiji usmjereno je ka smanjivanju nuspojava kemoterapije, ublažavanju simptoma postojeće bolesti, te sve češće jačanju imuniteta.

Samoliječenjem pacijent preuzima veću odgovornost za svoje zdravlje, te se, također, u konačnici smanjuju troškovi ukupnog liječenja, međutim brz i obuhvatan pristup informacijama o bolesti i mogućnostima liječenja daje pacijentima privid o dobroj informiranosti te postoji opasnost za pacijenti odabiru neprikladne lijekove/pripravke te da uporabom istih ugroze svoje zdravlje.

Kompleksnost terapijske skrbi onkološkog bolesnika svakako zahtjeva veću pozornost u smislu da se u farmakoterapijskoj anamnezi trebaju obuhvatiti, osim konvencionalne terapije, bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani, također i sve druge intervencije samoliječenja, bilo da se radi uporabi kućno izrađenih biljnih pripravaka, korištenju tradicionalnih lijekova ili drastičnim dijetalnim promjenama.

U predavanju će biti prikazana iskustva iz ambulate Internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb vezano uz savjetovanje pacijenata o samoliječenju od strane specijalizanta kliničke farmacije, te pristup temi na prikazu slučaja bolesnice s karcinomom dojke koja dolazi na redovnu kemoterapiju, te koristi, uz njenu kroničnu terapiju i niz preparata za samoliječenje.

Uzimanjem odgovarajuće farmakoterapijske anamneze u razgovoru s bolesnicom, pregledom medicinske dokumentacije bolesnice, pregledom interakcija lijekova, nuspojava i doza lijekova, kao i preparata namijenjenih samoliječenju, te korištenjem alata- baza podataka Lexicomp, UpToDate te Pubmed-a, pristupa se organizaciji farmakoterapijske skrbi bolesnice.

Zakonska regulativa vezana uz dodatke prehrani

Dr.sc Lea Pollak

Voditeljica Odjela za dodatke prehrani i biološki aktivne tvari, Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Rockefellerova 7, Zagreb

Na području globalnog trenda samoliječenja, dodaci prehrani imaju glavnu ulogu. Veza aktivnih tvari (vitamini, minerali, biološki aktivne tvari, ekstrakti biljnih vrsta), njihovih količina i utjecaja na zdravlje ostvarena je putem zdravstvenih tvrdnji. Potrošač na taj način može odabrati proizvod za koji smatra da ima pozitivan utjecaj s obzirom na vlastite potrebe.

Međutim, proizvođač prije nego stavi dodatak prehrani na tržište, mora zadovoljiti brojne zakonske okvire. Uključeni su uvjeti dobre proizvođačke prakse, HACCP, zdravstvene ispravnosti sirovina, zdravstvene ispravnosti cjelokupnog proizvoda, posebnost kvalitete proizvoda preko analiza biološki aktivnih tvari te specifični uvjeti deklariranja.

Sve nove zakonodavne odredbe upućuju na jasno označavanje dodataka prehrani i njegovih specifičnih biološki aktivnih tvari, kako se potrošač ne bi doveo u zabludu, te kako bi se zaštitilo njegovo zdravlje i ostvario pozitivan utjecaj.

Analiza propisane terapije kroz prikaz slučaja bolesnika

Dahna Arbanas

Karlovačka Ljekarna, Kralja Tomislava 19a, Karlovac

Uvod: Onkološka je farmacija dugo godina bila vezana isključivo uz bolničko ljekarništvo. U prvom redu ona je obuhvaćala sigurno rukovanje antineoplastičnim lijekovima, potom središnju pripravu tih lijekova, da bi danas svoje mjesto dobila i u javnom (vanjskom) ljekarništvu. Rezultat je to širenja spoznaje da je javni ljekarnik u svakodnevnom kontaktu s onkološkim bolesnicima i članovima njihoveih obitelji. Također je broj oralnih pripravaka antineoplastičnih lijekova sve veći. Afirmacija onkološkog ljekarništva u javnim ljekarnama još uvijek nije zadovoljavajuće što ukazuje na neophodno dodatno educiranja javnih ljekarnika na tom području farmacije.

Cilj izlaganja: Ovim se izlaganjem želi pokazati koje su mogućnosti kliničkog farmaceuta u vanjskoj ljekarni vezano za skrbi za onkološkog bolesnika. Time se uloga ljekarnika, koja je u prošlosti bila isključivo vezana za izdavanje lijeka na recept, pa prema tome i orijentirana ka receptu, mijenja, te postaje aktivni sudionik u provođenju skrbi onkološkog bolesnika. To zahtijeva nova znanja, vještine i suradnju s drugim zdravstvenim djelatnicima, kao i sa samim bolesnicima i članovima njihovih obitelji.

Kroz prikaz slučaja onkološkog bolesnika i analizu njegove farmakoterapije prikazat će se farmaceutske intervencije u svakodnevnom radu. Te zbrinjavanje nuspojava nastalih primjenom antineoplastičnih lijekova ili zračenja. Bolesnik se savjetuje i upoznaje s načinom primjene lijeka, doziranjem, nuspojavama: (mučnina, povraćanje, gubitak kose, opstipacija, umor, mukozitis, dijareja,...) te kako iste spriječiti, ublažiti.

Uvidom u e-karton (koji za sada nije dostupan javnom ljekarniku) i drugu farmakoterapiju, ali i dodatke prehrani koje bolesnik koristi moguće je uočiti i izbjeći eventualne medikacijske pogreške i interakcije lijekova.

Kao dio multidisciplinarnog tima ljekarnik je dužan aktivno surađivati i s drugim zdravstvenim djelatnicima, te s njima podijeliti svoja opažanja i aktivnosti vezane za zajedničkog onkološkog bolesnika.

Oralni citotoksični lijekovi i njihova priprava u pedijatriji

V.Kopecki, T.Govorčinović, M.Kranjec Šakić

Antineoplastični lijekovi pripadaju skupini opasnih lijekova [eng. hazardous drugs] te njihova primjena predstavlja određene rizike ne samo za pacijente, već i za zdravstvene radnike odnosno sve osobe koje njima rukuju.

Novi načini primjene i novi mehanizmi djelovanja antineoplastičnih lijekova obećavaju bolje rezultate liječenja. Povećana dostupnost antineoplastičnih lijekova u oralnom obliku predstavlja *nova doba* u liječenju karcinoma. No, iako oralna primjena antineoplastičnih lijekova pruža brojne pogodnosti za pacijente te potencijalne uštede za zdravstveni sustav, sa sobom donosi i brojne rizike u pogledu sigurne i ispravne primjene.

Poseban problem predstavlja primjena oralnih antineoplastičnih lijekova kod djece, budući oni često nisu dostupni u posebnim pedijatrijskim dozama i oblicima. Rezanje, mrvljenje ili druga rukovanja tabletama ili kapsulama, s ciljem da se pripreme pedijatrijske doze, mogu rezultirati netočnim doziranjem, potencijalno dovesti do više nuspojava ili pak smanjiti učinkovitost lijeka. Također, sam proces pripreve predstavlja rizik od štetnog izlaganja. Stoga oralnim antineoplastičnim lijekovima moraju rukovati educirani zdravstveni radnici u strogo propisanim uvjetima te s odgovarajućom zaštitnom odjećom.

Ljekarnicima, kao zdravstvenim radnicima uključenim u rukovanje oralnim antineoplastičnim lijekovima, izrada istih u pedijatrijskim dozama i oblicima predstavlja najkritičniju aktivnost.

Mehanizmi djelovanja novih onkoloških lijekova

Vesna Pavlica

KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Ljekarna; 10000 Zagreb, Ilica 197

Napredak molekularnih i genomskih istraživanja razotkrio je svu složenost nastanka i percepciju raka. Na temelju tih podataka spoznalo se da se radi o više od 200 pojedinačnih bolesti. Istraživanja su produbila znanje o tome kako se rak razvija i kako ciljanom terapijom liječiti pojedine vrste raka. To je rezultiralo razvojem i pojavom novih učinkovitijih i selektivnijih lijekova. Stoga je od izuzetne važnosti poznavati mehanizam djelovanja takvih lijekova.

Panitumumab se koristi u liječenju metastatskog kolorektalnog raka (rak debelog crijeva), kod bolesnika s divljim tipom KRAS tumora. Primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s drugim protutumorskim lijekovima. Panitumumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG₂. Veže se za EGFR i sprječava vezanje epidermalnog čimbenika rasta, što inhibira autofosforilaciju receptora i aktivaciju kinaznih kaskada. Inhibira rast stanica, potiče apoptozu, smanjuje produkciju čimbenika vaskularnog rasta i inhibira internalizaciju EGFR-a. To je prvo humano monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom transgeničnih miševa odobreno za primjenu u ljudi.

Pertuzumab je indicirana za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom u odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke koji prethodno nisu primali anti-HER2 terapiju ni kemoterapiju za liječenje metastatske bolesti. [HALMED]. Također je indicirana za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, lokalno uznapredovalim, upalnim ili rakom dojke u ranom stadiju s velikim rizikom od recidiva – neoadjuvantno liječenje raka dojke. [HALMED] Mehanizam djelovanja: Pertuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje cilja na izvanstaničnu dimerizacijsku domenu (poddmenu II) proteina receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisnu o ligandu s drugim članovima obitelji HER receptora, uključujući EGFR, HER3 i HER4. Time pertuzumab inhibira ligandom potaknutu unutarstaničnu signalizaciju dvama glavnim signalnim putovima: putom mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putom fosfoinozitud-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta stanice, a inhibicija puta PI3K do apoptoze. Osim toga, pertuzumab posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima. Iako je pertuzumab primijenjen samostalno inhibirao proliferaciju tumorskih stanica u ljudi, kombinacija lijeka pertuzumaba i trastuzumaba značajno je pojačala protutumorsko djelovanje u ksenotransplantacijskim modelima s povećanom ekspresijom HER2. Nosi oznaku ▼, što znači da je ovaj lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava.

Enzalutamid je indiciran za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su asimptomatski ili s blagim simptomima nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom, a u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana te u liječenju odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon terapije docetakselom. Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i odgovara na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Usprkos niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora i dalje potiče progresiju bolesti. Za stimulaciju rasta tumorskih stanica putem androgenih receptora potrebna je lokalizacija u jezgri i vezanje za DNK. Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnim na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tu ▼. U prekliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore. Nosi oznaku ▼, što znači da je ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava

Ado-trastuzumab emtanzin je u monoterapiji indicirana za liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali trastuzumab i taksan,

odvojeno ili u kombinaciji. Bolesnici su trebali ili prethodno primati terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest, ili imati povrat bolesti tijekom ili unutar šest mjeseci od završetka adjuvantne terapije. Mehanizam djelovanja lijeka: ado-trastuzumab emtanzin, je konjugat protutijela i lijeka koji ciljano djeluje na HER2, a sadrži trastuzumab, humanizirano IgG1 protutijelo za HER2, kovalentno vezano s inhibitorom mikrotubula DM1 [derivat maitanzina] preko stabilne tioeterske poveznice MCC [4-[N-maleimidometil] cikloheksan-1-karboksilat]. Emtanzin se odnosi na kompleks MCC-DM1. Jedna molekula trastuzumaba u prosjeku se konjugira s 3,5 molekule DM1. Konjugacija DM1 s trastuzumabom čini citotoksični lijek selektivnim za stanice tumora s prekomjernom ekspresijom HER2, čime se povećava unutarstanična isporuka DM1 izravno u zloćudne stanice. Nakon vezanja za HER2, trastuzumab emtanzin se posredstvom receptora internalizira, a zatim ga lizosomi razgrađuju, što dovodi do otpuštanja citotoksičnih katabolita koji sadrže DM1 [prvenstveno lizin-MCC-DM1]. Ado-trastuzumab emtanzin ima mehanizme djelovanja i trastuzumaba i DM1:

- Kao i trastuzumab, trastuzumab emtanzin se veže za domenu IV izvanstanične domene receptora HER2 [ECD], ali i za receptore Fcγ te komplement C1q. Osim toga, trastuzumab emtanzin, kao i trastuzumab, inhibira otpuštanje HER2 ECD, inhibira signalizaciju signalnim putem fosfatidilinositol 3-kinaze [PI3-K] te posreduje u stanično posredovanoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima [engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC] u stanicama ljudskog raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2.

- DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina, veže se za tubulin. Inhibicijom polimerizacije tubulina, i DM1 i trastuzumab emtanzin zaustavljaju rast stanica u fazi G2/M staničnog ciklusa, što naposljetku dovodi do apoptotske stanične smrti. Rezultati in vitro testova citotoksičnosti pokazuju da je DM1 20-200 puta potentniji od taksana i vinka alkaloida.

- MCC poveznica oblikovana je tako da ograničava sistemsko otpuštanje i povećava ciljanu isporuku DM1, što je dokazano detekcijom vrlo niskih razina slobodnog DM1 u plazmi.

Nosi oznaku  što znači da je ovaj lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Uloga kliničkog farmaceuta u usklađenju primjene lijekova i optimizaciji farmakoterapije - prikaz slučaja

Lidija Gajski mag.pharm.

Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska, gajski@yahoo.com

Medikacijske pogreške predmetom su brojnih istraživanja, a u Republici Hrvatskoj o njima se još samo raspravlja. Nedovoljan je broj podataka na osnovu kojih bi mogli zaključiti o kojim se vrstama i u kojoj su mjeri medikacijske pogreške prisutne u hrvatskim bolničkim sustavima.

Prema radu Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital objavljenom u Canadian Medical Association Journal iz 2005 g. do 67% medikacijskih povijesti bolesnika imalo je barem jednu medikacijsku pogrešku, kod prijema u bolnicu.

Uzimanjem najbolje moguće medikacijske povijesti, usklađenju primjene lijekova pri prijemu, premještaju otpustu, analizom propisane terapije, provjerama doza, uočavanjem razloga za redukciju propisanih doza, uočavanjem neprikladnosti terapije, prepoznavanjem neliječanih stanja, provjerama interakcija lijekova, savjetovanju bolesnika o pravilnoj primjeni lijekova, uočavanjem i zbrinjavanjem (onkološki bolesnici), prijavljivanjem nuspojava, savjetovanjem bolesnika pravilnoj primjeni lijekova klinički farmaceut ima veliku ulogu u optimizaciji farmakoterapije ali u smanjenju troškova liječenja.

Kao dio multidisciplinarnog tima klinički farmaceut u velikoj mjeri može povećati sigurnost primjene lijekova u bolnicama, te smanjenju neželjenih učinaka lijekova [engl. Adverse drug events -ADE] bilo da su rezultat medikacijske pogreške, interakcije lijekova ili ukoliko su i pravilno i primijenjeni narušili zdravlje bolesnika, produžili hospitalizaciju, odgodili ili prekinuli liječenje ili zbog kojih je liječenje odgođeno ili prekinuto.

Na primjeru bolesnice s novo dijagnosticiranim trostruko negativnim tumorom dojke, renalnom insuficijencijom, dijabetesom i kardiovaskularnom bolešću prikazano je što se sve s tijekom hospitalizacije može dogoditi i kako bi klinički farmaceut mogao intervenirati i spriječiti ADE.

Ekstravazacija antineoplastičnih lijekova

Renata Zelić, univ.mag.pharm

Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107, 3400 Požega

Intravenski put je najčešći način primjene antineoplastičnih lijekova kod sistemskog liječenja zloćudnih bolesti. Jedna od najgorih komplikacija ovakve primjene antineoplastičnih lijekova je ekstravazacija jer može rezultirati teškim oštećenjem tkiva pa čak i nekrozom.

Ekstravazacija antineoplastičnih lijekova je nehotično izlivanje ili infiltracija ovih lijekova u perivaskularni ili subkutani prostor za vrijeme i.v. primjene. Kao posljedica javlja se lokalna bol koja zahtijeva dugoročno zbrinjavanje. Nastale ozljede tkiva teško i sporo zacjeljuju, mogu dovesti do smanjenja funkcije ekstremiteta, pa čak i do amputacije. Zbog svega toga ekstravazacija značajno utječe na kvalitetu života bolesnika koja je već narušena osnovnom bolešću i nuspojavama nakon primjene kemoterapije, djeluje na odgađanje kemoterapijskih protokola, produžuje vrijeme hospitalizacije, a u svijetu nisu rijetki i sudski procesi.

Cilj predavanja je prikazati učestalost ekstravazacije, patofiziologiju oštećenja tkiva izazvanog ekstravazacijom, klasificirati antineoplastične lijekove, utvrditi simptome i rizične faktore ekstravazacije, te prikazati načine prevencije i liječenja s naglaskom uloge farmaceuta u prevenciji i liječenju. Do željenih podataka došlo se proučavanjem relevantne znanstvene literature, smjernica onkoloških udruženja i nacionalnih smjernica te pretraživanjem bibliografskih baza podataka.

Prevencija i stalna edukacija medicinskog osoblja je od najveće važnosti u sprječavanju pojave ekstravazacije, a ako se dogodi treba provesti ispravno liječenje ovisno o ekstravaziranom lijeku. Nadzor nad ekstravazacijom antineoplastičnih lijekova dio je izravne ljekarničke skrbi onkološkog bolesnika.

Pristup onkološke sestre ekstravazaciji izazvanoj primjenom antineoplastičnih lijekova

Andreja Jurić

Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

Pod pojmom ekstravazacije citostatika podrazumijeva se njihovo slučajno izlivanje ili infiltracija u potkožno tkivo u ili oko ubodnog mjesta.

Prije početka intravenske [iv] aplikacije onkološka sestra mora procijeniti mogućnosti povećanog rizika za ekstravazacijom [porozne, male, sklerotične vene, sindrom gornje šuplje vene, šećerna bolest, oštećenja tkiva kao posljedica iradijacije, debljina]. Iskusno zdravstveno osoblje će smanjiti mogućnost ekstravazacije pri opetovanim pokušajima uspostave venskog puta, oštećenjima nastalim tijekom primjene bolus injekcija, povišenog krvnog tlaka te uspostavom venskog puta na teže pristupačnim mjestima [uz kost ili zapešću].

Simptomi ekstravazacije se pojavljuju kao osjećaj nelagode, pečenja te umjerene do jake boli. Tijekom slijedećih nekoliko sati bol se može pojačavati uz pojavu crvenila i otoka blizu ubodnog mjesta, a moguće su i promjene boje kože. Ovisno o vrsti primijenjene terapije, simptomi se mogu pogoršavati čak i do trajnog oštećenja tkiva. Inicijalni plikovi kao znak oštećenja tkiva mogu postupno napredovati do ulceracija i nekroze lokalnog tkiva

Ukoliko dođe do ekstravazacije nužno je odmah zaustaviti infuziju, aspirirati preostali sadržaj u veni i igli [koristiti 10 ml špricu], izbjegavati direktan pritisak tkiva u području oko iv kanile, označiti zahvaćeno područje, odstraniti iv kanilu, elevirati zahvaćeni ekstremitet, konzultirati liječnika i/ili iskusnu medicinsku sestru i primijeniti lijekove za bol prema potrebi.

Ukoliko su primijenjeni lijekovi iz skupine koje ne izazivaju plikove, dovoljno je staviti hladne obloge tijekom 20 minuta 4 puta dnevno tijekom 1-2 dana uz elevaciju ekstremiteta. U suprotnom moguće su dva pristupa. Ukoliko se radi o antraciklinima, dakarbazinu, karmustinu i mitomycinu C uz hladne obloge potrebno je primijeniti i antidot ako postoji. A ukoliko se radi o vinka alkaloidima, aminofilinu, otopini kalcija, hipertonične glukoze ili kontrastnom sredstvu potrebno je staviti topli oblog tijekom 20 minuta 4 puta na dan tijekom 1-2 dana uz supkutanu primjenu hijaluronidaze.

U našim uvjetima primjenjujemo kortikosteroide intrakutano sa ciljem smanjenja crvenila i upale, unatoč činjenici da nema dovoljno dokaza koji bi opravdali njihovu primjenu pri ekstravazaciji.

Potencijal HE4 i ROMA indexa u dijagnostici, liječenju i praćenju raka jajnika

Ljiljana Mayer

Odjel za medicinsku biokemiju u onkologiji Klinike za tumore KBC SM

U Hrvatskoj rak jajnika bilježi kontinuirani porast, danas je incidencija približno 30% viša no prije 20 godina. S relativnim udjelom od 5 % od sveukupnog broja novodijagnosticiranih tumora u žena, rak jajnika se nalazi na petom mjestu. Istodobno, unatoč neprestanom usavršavanju dijagnostičkih, operativnih i terapijskih postupaka rak jajnika je u Hrvatskoj vodeći uzrok smrti od ginekoloških maligniteta [u 2012. je novodijagnosticiranih bilo 440, a umrla je čak 301 žena].

Temeljni preduvjet za postizanje niže stope mortaliteta jest dijagnosticirati, operirati i liječiti bolest u nižim stadijima (I i II) u kojima je u usporedbi s višim (III i IV) značajno viši udio preživjelih [73-90% u stadiju I vs. 21-37% u stadiju III, odnosno 11-25% u stadiju IV]. Dodatni otežavajući problem leži u činjenici što su raniji stadiji raka jajnika asimptomatski i nespecifični, te stoga prolaze neprimijećeno, odnosno bolest se upravo radi toga prekasno otkriva.

Idealno bi bilo kada bi postojao neki lako dostupan cirkulirajući biomarker koji bi s relativno zadovoljavajućom sigurnošću ukazivao na rak jajnika. Premda uvršten u trenutno još aktualne NACB smjernice koje datiraju iz davne 2009., tradicionalno korišteni CA125, jest daleko od idealnog tumorskog biljega u dijagnostici raka jajnika. Problem CA125 je dvojak: a) problematična je njegova osjetljivost koja uz 95% specifičnost ne prepoznaje gotovo 1/5 bolesnica s rakom jajnika; b) druga mu je manjkavost specifičnost budući razlogom njegove lažno povećane koncentracije može biti cijeli niz ne tako rijetkih stanja (endometriozе, ciste, miomi, ne-ginekološki maligniteti i dr.). Humani epididimis protein 4 (HE 4) jest član WFDC obitelji u koju se ubrajaju inhibitori serinskih i treoninskih proteaza. Osim u tkivu epididimisa, gdje je prvi puta identificiran, HE4 je prisutan i u tkivu jajnika, a pomoću mRNA je kvantificirana intenzivna razina ekspresije u raku jajnika, poglavito seroznog tipa. Istraživanja su ukazala da se, promatrajući bilo koju od kategorija koje kvantificiraju moć nekog laboratorijskog testa, (dijagnostička osjetljivost, dijagnostička specifičnost, pozitivni i negativni prediktivni potencijal) HE4 pokazao se boljim od CA 125.

Trend pokušaja implementacije multiparametrijskih pristupa u svrhu procjene rizika od karcinoma jajnika prisutan je zadnjih godina. Različiti modeli obuhvaćaju različitu kombinaciju laboratorijskih pokazatelja (HE4 i CA 125), menopauzalnog statusa, ultrazvučnih parametara (ROMA, OVA1, IOTA, ADNEX) drugih parametara. Neki od modela su opstali, jer su to opravdali svojom usklađenošću s istinskim stanjem bolesnica, kako u inicijalnoj dijagnostici, tako i u praćenju uspjeha liječenja i tijeka bolesti. Ponajboljim se pokazao upravo **Risk of Ovary Malignancy Algorithm**, odnosno ROMA index koji je prvi puta primjenio Moore u istraživanju odobrenom od strane FDA. Taj matematički multiparametrijski izračun temeljen je na vrijednostima HE4 i CA125, te menopauzalnog statusa, a značajnim brojem istraživanja je potvrđeno da je načinio i značajni kvalitativni iskorak u pouzdanoj stratifikaciji maligniteta prisutne tumorske mase u zdjelici. Multiparametrijskim pristupom i kod žena kod kojih je nalaz CA125 uredan, HE4 omogućuje kvalitetniju ranu detekciju bolesti, praćenje odgovora na terapiju i pravovremeni uvid u povratak bolesti.

Pouzdana stratifikacija bolesnica s prisutnom masom u zdjelici nepoznate etiologije koja s visokom pouzdanošću ukazuje na rak jajnika, bila ona temeljena na jedno- ili multi-parametrijskom pristupu ima višestruku dodatnu praktičnu vrijednost: a) pouzdano će uputiti će bolesnice u visokospecijalizirane ustanove koje bilježe bolju statistiku i višu stopu preživljenja; b) kirurg će temeljem sigurnije predoperativne stratifikacije o malignoj/benignoj ćudi odlučiti između laparoskopije i laparotomije, izabrati medijalni ili transvenozni pristup abdomenu, odnosno unaprijed procijeniti obujam same operacije.

Odjel za medicinsku biokemiju u onkologiji Klinike za tumore KBC SM jest prvi laboratorij u Hrvatskoj u kojemu je u rutinski rad uvedena pretraga HE4 i ROMA indeksa. Prije toga su, u skladu s recentnim CLSI smjernicama, provedeni inicijalni verifikacijski postupci za HE4 kojima je testirana preciznost, ponovljivost, točnost, linearnost prije uvođenja u rutinski primjenu. Dosadašnji rezultati korespondiraju s onima iz dostupne literature. Osjetljivost pri graničnoj vrijednosti HE4 od 70 pmol/L bila je 65%; a pri cut-off od 150 pmol/L iznosila je 42% uz specifičnost od 96,8%. Regresijskom analizom je dokazano da pri graničnoj vrijednosti od 34,1 ROMA indeks s 70,6% [CI 44,1-89,6] osjetljivosti i čak 88,9% [CI 78,4-95,4%] specifičnosti razgraničava rak jajnika od ostalih ginekoloških benignih i

malignih bolesti.

Temeljem naših rezultata može se zaključiti da HE4 s ROMA izračunom može poslužiti kao dodatan predoperativni alat u selekciji pacijenata za odgovarajući tip operacije i izbora optimalne citoredukcije. Time su potvrđena svojstva HE4 kao obećavajućeg biomarkera, poglavito u predoperativnoj stratifikaciji pacijentica. Dodatna prednost HE4 je da posluži poput svojevrsne dopune CA125, bilo samostalno, bilo kao komponenta ROMA izračuna jest dobra izvrsna podudarnost s postoperativnim tijekom bolesti.

Biološko i ciljano liječenje karcinoma bubrega

Tajana Silovski, Robert Šeparović

Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Samo se metastatski karcinom bubrega liječi sustavnom terapijom koja ovisi o karakteristikama tumora i bolesnika, a obuhvaća imuno-, kemo- i ciljanu terapiju.

U liječenju karcinoma svijetlih stanica primjenjuje se imunoterapija, citokinska terapija visokim dozama interleukina 2 (IL-2) i terapija interferonom α (IFN- α) te ciljana terapija koja uključuje inhibitore tirozin kinaze (TKI) sunitinib, pazopanib, sorafenib i aksitinib; anti-VEGF protutijela (bevacizumab) i mTOR inhibitore (temsirolimus, everolimus).

U prvoj liniji u liječenju nisko rizičnih bolesnika primjenjuju se visoke doze IL-2; u liječenju bolesnika niskog i srednjeg rizika bevacizumab u kombinaciji s IFN- α ili TKI (najčešće sunitinib ili pazopanib), dok se visokorizični bolesnici liječe temsirolimusom.

U drugoj liniji odluka o terapiji ovisi o prvoj liniji liječenja. U obzir dolazi TKI (najčešće aksitinib) i mTOR inhibitori (everolimus).

U liječenju karcinoma ne-svijetlih stanica u prvoj liniji liječenja primjenjuje se mTOR inhibitor temsirolimus, u drugoj liniji u obzir dolaze TKI.

Rijetki podtipovi karcinoma bubrega mogu se liječiti i kemoterapijom.

Većina lijekova za karcinom bubrega uzima se peroralno.

TKI se uglavnom metaboliziraju putem citokroma 450. Treba voditi računa o njihovoj interakciji s drugim lijekovima i dodacima prehrani koji se metaboliziraju tim putem. Najčešće nuspojave TKI su gastrointestinalne tegobe (proljev, mučnina, stomatitis, gubitak apetita), kožne promjene (osip, palmoplantarna eritrodizesteziya), hematotoksičnost, umor, hipertenzija, hipotiroidizam.

Kod primjene mTORinhibitora moguća je interakcija s ACE inhibitorima u smislu razvoja angioedema.

Najčešće nuspojave mTORinhibitora su reakcije hipersenzitivnosti, stomatitis, neinfekciozni pneumonitis, hiperglikemija, dislipidemije i hematotoksičnost.

Ovisno o vrsti terapije i nuspojave korigira se doza i režim uzimanja lijeka.

Bolesnici s metastatskim karcinomom bubrega često su na dugotrajnoj peroralnoj terapiji s dobrom kontrolom bolesti, ali i brojnim nuspojavama u zbrinjavanju kojih trebaju osim onkologa biti uključeni obiteljski liječnici i farmaceuti.

Izlučivanje citotoksičnih lijekova

Eugen Javor

KBC Sestre milosrdnice-Klinika za tumore,Ljekarna; 10000 Zagreb, Ilica197

Postoji veliki broj studija koji dokazuje da se molekule citotoksičnih lijekova zadržavaju na vanjskim pakovanjima te u prostoru skladištenja tih lijekova. No što je s izlučivanjem citotoksičnih lijekova i njihovom dugoročnom zadržavanjem u organizmu?

Za spojeve platine postoje dokazi da se dugoročno zadržavaju u organizmu. Cisplatina se koncentrira u jetri, bubrezima i prostati, dok nešto slabije u mjehuru, testisima, mišićima, gušterači i slezeni. Kod pacijenata koji su zadnju dozu cisplatine primili prije 8 godina zabilježena je 500 puta veća koncentracija od dozvoljene u urinu i serumu. Kod pacijenata koji su zadnju dozu oksaliplatine primili 8 do 75 mjeseci prije mjerenja zabilježena je 30 puta veća koncentracija u serumu od dozvoljene. Doksorubicin se izlučuje u slini 2-4h nakon i.v. primjene, a vrlo visoke koncentracije doksorubicina [kod nekih pacijenata gotovo ekvivalentne onima u plazmi] nađene su u slini 48h nakon primjene lijeka. Važno je napomenuti da su ovi podaci uzeti iz studije koja je trajala samo 48h i ne mogu se sa sigurnošću isključiti visoke koncentracije doksorubicina u slini i nakon 48h. Liposomalni doksorubicin se izlučuje putem znojnih žlijezda. Zabilježeno je nakon intravenske primjene liposomalnog doksorubicina u vremenskom period nakon 1-2h izlučivanje putem znojnih žlijezda na površinu kože. U ovom slučaju stratum corneum služi kao rezervoar doksorubicina.

Ipak zasada još nema dovoljno podataka koliko se dugo citotoksični lijekovi zadržavaju u tjelesnim tekućinama, te je teško donijeti precizne zaključke na koji način savjetovati pacijenta vezano za rukovanje tim lijekovima u vanbolničkom okruženju. Na temelju svega navedenog zaključuje se da se citotoksični lijekovi izlučuju putem tjelesnih tekućina te je dužnost farmaceuta upozoriti pacijenta i članove njegove obitelji trebalo bi upozoriti i savjetovati pacijente u pogledu rukovanja tim lijekovima.

Stručna praksa na području bolničke farmacije- klinička farmacija u dječjoj hematološko-onkološkoj bolnici, Kairo, Egipat/2015.

Marko Kolarić, Martina Lauš, Ana Prkačin, Marija Antonija Prlenda

Studenti V godine farmacije, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Studentska praksa u inozemstvu projekt je Svjetske udruge studenata farmacije [IPSF], a hrvatskim studentima dostupna je preko Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske [CPSA] koja je član IPSF-a. Tim projektom omogućuje nam se odrađivanje prakse u javnim i bolničkim ljekarnama, farmacija, industriji, regulatornim tijelima i sveučilištima u 70-ak zemalja svijeta.

U kolovozu 2015.g.praksu smo odradili u Bolnici za liječenje krvnih i solidnih tumora djece u Kairu, gdje smo sudjelovali u radu farmaceuta i upoznali se s bolničkim ljekarništvom. Tijekom prakse u trajanju od deset radnih dana prošli smo različite odjele: bolničku ljekarnu, odjel za izradu i.v. pripravaka, laboratorij za praćenje i analizu koncentracije lijekova, odjel multidisciplinarnog tima te smo promatrali rad kliničkog farmaceuta koji je sastavni dio operacijskog tima bolnice. Kroz ovu praksu primijenili smo teorijsko znanje o jediničnoj terapiji, preračunavanju doza i praćenju koncentracija lijeka u krvi u svakodnevnom radu s pacijentima. Upoznali smo se s internim bazama podataka i susreli s uporabom određenog broja antineoplastičnih lijekova u praksi

Ovo iskustvo ukazalo nam je na važnost farmaceuta kao člana multidisciplinarnog tima, a zahvaljujući susretljivošći domaćina, i mi smo imali priliku biti dijelom takvog tima koji se skrbi za onkološkog bolesnika u ovom slučaju vrlo osjetljive dječje populacije.

Sažeci postera

Prikaz bolesnika s germinativnim tumorom medijastinuma i akutnom mijeloičnom leukemijom

Zrna Antunac Golubić¹, Krešimir Blažičević², Milena Gnjidić¹, Marija Gamulin¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Odjel za urogenitalne tumore, Referentni centar za liječenje tumora testisa i ekstrapodalnih tumora Republike Hrvatske

²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za internu medicinu

UVOD: Germinativni tumori čine 2% zloćudnih bolesti kod ljudi, ali su najčešća maligna bolest dijagnosticirana kod muškaraca u dobi od 15 do 35 godina. Germinativni tumori se iznimno rijetko šire u kosti. Povezanost medijastinalnih germinativnih tumora s hematološkim neoplazmama prvi je put opisana 1983. godine. Najčešće je riječ o megakariocitnoj leukemiji. Potrebno ih je razlikovati od sekundarnih leukemija vezanih uz terapiju alkilirajućim agensima ili inhibitorima topoizomerase II koje se javljaju kasnije. Nije jasno zašto samo neki bolesnici s neseminomskim germinativnim tumorom medijastinuma razviju leukemiju.

PRIKAZ SLUČAJA: 22-godišnji bolesnik primljen je u srpnju 2015.g. u našu Kliniku radi općeg lošeg stanja, zaduhe, febriliteta te anemije i trombocitopenije. Bolesniku je u drugoj ustanovi u studenom 2014. godine učinjena laminektomija s dekompresijom L3-L4 segmenta kralježnice zbog tumorske tvorbe para i intervertebralno. Patohistološki nalaz je ukazivao na teratom. Dodatnom obradom dijagnosticiran je medijastinalni germinativni tumor s presadnicama u kosti i pluća. UZV testisa je bio uredan, a tumorski biljezi povišeni (AFP 1310 g/L, bHCG 58 IU/L, LDH 347 U/L). Bolesnik je primio četiri ciklusa kemoterapije PEB (cisplatina/etopozid/bleomicin) te je provedeno palijativno zračenje lumbalne kralježnice (30Gy/10 fr). Mjesec dana nakon završetka kemoterapije u laboratorijskim nalazima se registrira trombocitopenija uz pojavu petehija po koži te je po preporuci hematologa započeta kortikosteroidna terapija. Punkcijom koštane srži u vanjskoj ustanovi se nije našlo malignih stanica. U našoj Klinici ponovljena je punkcija koštane srži koja je upućivala na akutnu leukemiju po mijeloičnom tipu što je potvrđeno i biopsijom kosti. Imunofenotipizacijom je dokazana AML s mijeloblastnom i monocitnom komponentom, a imunocitogenetski se nađe hiperdiploidni klon s translokacijom t(1;11), trisomijom kromosoma 8 te viškom kromosoma X. Nakon što je potvrđena dijagnoza akutne mijeloblastične leukemije bolesnik je preminuo.

ZAKLJUČAK: Kao i u našem slučaju hematološke neoplazme s medijastinalnim germinativnim neseminomskim tumorima imaju vrlo agresivan klinički tijek. Bolesnici često umiru prije početka liječenja, ne odgovaraju na standardnu terapiju koja se koristi u liječenju leukemija, a ako i odgovore na liječenje, remisije su vrlo kratke. Pretpostavlja se da bi alogena transplantacija koštane srži mogla biti jedna od uspješnih metoda liječenja kod ovih bolesnika.

Prikaz slučaja ekstrapazacije trabektedina (Yondelis) kod bolesnika s metastatskim mekotkivnim sarkomom

L. Simetić, M. Demšer, D. Herceg

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Ekstrapazacija u onkologiji podrazumijeva nenamjerno „curenje“ kemoterapijskih pripravaka mimo krvožilnog sustava. Najčešće se radi o infiltraciji potkožnog vezivnog i/ili masnog tkiva koje okužuje intravenski (ili rjeđe intraarterijski) put za aplikaciju određene kemoterapije.

Postoji nekoliko klasifikacija podjele ekstrapazata, ovisno o oštećenju tkiva koje uzrokuju. Tako npr. razlikujemo: vezikante (plikavce), nevezikantne, iritirajuće..itd.

Trabektedin je lijek koji se koristi u liječenju uznapredovalih stadija mekotkivnih sarkoma. Prema uputama o lijeku preporuča se stroga aplikacija lijeka putem centralnog venskog puta budući da trabektedin u slučaju ekstrapazacije izaziva jako lokalno oštećenje tkiva.

Literatura o slučajevima ekstrapazacije trabektedina je vrlo oskudna. Još uvijek ne postoje jasne smjernice u slučaju ekstrapazacije već je preporuka da se postupa u skladu sa lokalnim preporukama.

U ovom radu bit će prikazan slučaj bolesnika K.G. rođenog 1971. godine koji se liječi u našem Zavodu od metastatskog sarkoma mekih tkiva. Kod bolesnika je radi potrebe liječenja trabektedinom u lijevu pektoralnu regiju implantiran centralni venski kateter tipa port-a-cath-a. Implantirani sustav je bio suboptimalno rješenje zbog izrazite debljine bolesnika (134 kg) te posljedične „fluktuacije“ porta u pektoralnom džepu.

Kod bolesnika je tijekom druge aplikacije trabektedina u 24 satnoj infuziji došlo do ekstrapazacije lijeka u potkožno masno tkivo. Kako bolesnik nije signalizirao tegobe otpušten je na kućnu njegu do iduće aplikacije. Dan, dva nakon otpusta iz bolnice počinju tegobe u smislu crvenila i oticanja pektoralne regije na mjestu implantiranog porta. Bolesnik je inicijalno liječen po kiruzima iz manje opće bolnice, kao incipijentni celulitis, primjenom lokalnih obloga te antibioticima pe os, no bez kliničkog poboljšanja.

Kasnije bolesnik dolazi u našu Kliniku gdje su tegobe odmah shvaćene kao posljedica ekstrapazacije trabektedina. Započeto je liječenje kirurškim ekscizijama nekrotičnog tkiva uz uporabu VAC sustava. Nakon tri mjeseca liječenja kod bolesnika je postignut zadovoljavajući lokalni učinak te je defekt tkiva pokriven transplantatom po Thierschu čime je liječenje komplikacije bilo završeno.

Navedeni prikaz govori o važnosti ranog prepoznavanja i liječenja ekstrapazacije kemoterapeutika. Ranim liječenjem je moguće spriječiti potencijalno ugrožavajuće i mutilirajuće posljedice kod bolesnika.

Pogled unatrag: Rezultati liječenja ranog raka dojke prema surogatnom podtipu-desetogodišnje praćenje u KBC-u Zagreb

Nikolina Vincelj¹, Natalija Dedić Plavetić², Paula Podolski², Jasminka Jakić-Razumović³, Ana Kulić⁴, Damir Urbanec²

¹ Nastavni zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba

² Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

³ Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb

⁴ *Klinička jedinica za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb*

Uvod: Karcinom dojke nije jedna bolest, već je čine različiti tipovi tumora koji se razlikuju svojim biološkim ponašanjem, agresivnošću, sklonošću metastaziranju te odgovorom na terapiju. Naše trenutne spoznaje o raku dojke nam omogućavaju da karcinome dojke svrstamo prema biološkom podtipu u pet velikih podskupina, prema profilu genskog izražaja: luminalni tip A, luminalni tip B, tip sličan normalnoj dojci (engl. normal-breast-like), tip nalik bazalnim stanicama (engl. basal-like) i HER-2 tip (tip s prekomjernom HER-2 ekspresijom). Slična ovoj podjeli je i surogatna kliničko-patološka podjela temeljena na imunohistokemijskoj pretrazi tkiva primarnog tumora na izražaj estrogenih, progesteronskih i HER2 receptora te mjerenju proliferacijskog indeksa korištenjem Ki-67 antigena.

Kliničko-patološka podjela uključuje sljedeće podtipove: 1. luminalnom A sličan, 2. luminalnom B sličan (HER2 negativan), 3. luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 4. HER2 pozitivan (neluminalni) te 5. trostruko negativan (duktalni, eng. triple negative). Danas se sustavno adjuvantno liječenje (kemoterapija, hormonska terapija, biološka-ciljana terapija) nastoji sve više prilagoditi (personalizirati) svakoj pojedinoj bolesnici, a prvi korak u tome je određivanje biološkog podtipa. Rezultati retrospektivnih studija ukazuju na vrijednost genskog profila tumora kao prognostičkog i prediktivnog čimbenika. Prije uvođenja u rutinsku uporabu testova za određivanje genskog profila i konačnog odgovora na pitanje je li genski profil tumora bolji od dosadašnjih, standardnih prognostičkih čimbenika, čekaju se rezultati velikih, prospektivnih, randomiziranih studija koje su u tijeku.

Materijali i metode: Ispitivanu skupinu činilo je 215 bolesnica s ranim rakom dojke, operiranih u KBC-u Zagreb u periodu od godine dana, od rujna 2002. do rujna 2003. godine. Bolesnice su postoperativno praćene prema uobičajenoj kliničkoj praksi Zavoda. Zabilježeno kliničko praćenje nije bilo dostupno za sve bolesnice, tako da je ukupno preživljenje i preživljenje bez povrata bolesti prikazano na kohorti od 188 bolesnica.

Bolesnice su inicijalno bile podvrgnute ili modificiranoj radikalnoj mastektomiji ili poštudnom operativnom zahvatu s totalnom disekcijom limfnih čvorova aksile, praćenom radioterapijom rezidualnog tkiva dojke. Sve bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima su primile adjuvantnu kemoterapiju i/ili terapiju tamoksifenom, one s negativnim limfnim čvorovima su primile adjuvantnu kemoterapiju i/ili terapiju tamoksifenom samo ukoliko su bili prisutni nepovoljni prognostički čimbenici. Surogatni biološki podtipovi su određeni prema St. Gallen konsenzusu iz 2013. godine.

Cilj je bio prikazati petogodišnje i desetogodišnje preživljenje bez povrata bolesti (eng. disease free survival, DFS) te ukupno preživljenje (eng. overall survival, OS) u istom intervalu, s obzirom na surogatni podtip karcinoma.

Rezultati: Karcinomi dojke 215 ispitanica razvrstani su prema surogatnim kliničko-patološkim podtipovima. Luminalnom A sličan podtip imalo je 109 (50,46 %) bolesnica, luminalnom B sličan (HER2 negativan) 20 (9,25 %) bolesnica, luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 19 (8,80 %) bolesnica, HER2 pozitivan /neluminalni 16 (7,41 %) bolesnica i trostruko negativan 52 (24,07 %) bolesnica.

Petogodišnje ukupno preživljenje (OS) za luminalnom A sličan podtip iznosi 92 %, za luminalnom B sličan (HER2 negativan) podtip 90 %, za luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 94%, HER2 pozitivan (neluminalni) 79 % te za trostruko negativan podtip 73 %. Desetogodišnje ukupno preživljenje (OS) za luminalnom sličan A podtip iznosi 82 %, luminalnom B sličan (HER2 negativan) 74 %, luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 76%, HER2 pozitivan / neluminalni 65 % te za trostruko negativan podtip 61 %.

Petogodišnje preživljenje bez povrata bolesti (DFS) iznosi: luminalnom A sličan podtip-86 %, luminalnom B sličan (HER2 negativan) 69 %, luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 71 %, HER2 pozitivan (neluminalni) 79 % te trostruko negativan podtip 64 %. Desetogodišnje preživljenje bez povrata bolesti (DFS) iznosi za pojedine postipove iznosi: luminalnom A sličan 75 %, luminalnom B sličan (HER2 negativan) 63 %, luminalnom B sličan (HER2 pozitivan) 71 %, HER2 pozitivan /neluminalni 63 % te trostruko negativan podtip-62 %.

Zaključak: Određivanje surogatnog kliničko-patološkog podtipa karcinoma dojke ima značajan utjecaj na odabir adekvatnih, individualiziranih terapijskih postupaka u liječenju bolesnica s ranim rakom dojke te utječe na ishod liječenja, u smislu različitog vremena ukupnog preživljenja i preživljenja bez povrata bolesti.

Sarkoidoza kao diferencijalna dijagnoza maligne neoplazme nepoznatog primarnog sijela

Radmilović Varga Lj., Kolarić V.

Služba za plućne bolesti i tbc Klenovnik, OB Varaždin

Uvod: Diferencijalno dijagnostički generalizirana limfadenopatija uvijek zahtijeva veliki dijagnostički angažman brojnih specijalnosti, a obzirom na učestalost malignih bolesti jedna od vodećih radnih dijagnoza glasi: Diseminirana maligna neoplazma nepoznatog primarnog sijela.

Prikaz slučaja: 48 - godišnjak se javio pulmologu zbog suhog kašlja unatrag tri mjeseca, intolerancije napora i umora. Rtg-om se obostrano u plućima evidentira nekoliko sitnih nodoznih sjena, bez hilarne limfadenopatije, dok se učinjenom bronhoskopijom, makroskopski i citološki, ne nađe patologije, no MSCT toraksa opisuje difuzno u plućnom parenhimu obostrano okrugle nodozne lezije sa znakovima infiltracije okoline te medijastinalnu limfadenopatiju uz veću okruglu mekotkivnu leziju ispod glave pankreasa otvorene etiologije s intraabdominalno uvećanim limfnim čvorovima - dif. dg. Npl. capitis pancreatis susp. Uslijedila je hospitalna obrada na gastroenterologiji. MSCT abdomena: u području sigmoidnog kolona sužena vijuga koja može odgovarati trenutnom spazmu ali nije moguće isključiti niti stenozi drugu etiologije - dif. dg. Npl. coli sygmoidei susp. Kolonoskopija i EGDS uredne; citopunkcija povećanog LČ na vratu - reaktivna hiperplazija. U konačnici je učinjen i PET CT prema kojem postoji patološko nakupljanje u LČ vrata, medijastinuma, obje aksile, u brojnim nodusima oba pluća i hilusima, LČ u porti hepatis, uz glavu pankreasa, u LČ retroperitoneuma, ilijačnih skupina te u ingvinumu, dok se u zaključku nalaza sugerira kako se radi o metabolički aktivnoj diseminiranoj malignoj bolesti - dif. dg. Lymphoma susp. Na koncu je konzultiran onkolog radi započinjanja liječenja diseminirane maligne neoplazme nepoznatog primarnog sijela a koji sugerira limfadenektomiju čvorova lijeve aksile, što je i učinjeno: PHD: Inflammatio granulomatosa lymphonodorum te u konačnici onkolog i postavlja dg. Sarkoidosis te započinje terapiju kortikosteroidom i sugerira daljnje pulmološko praćenje i liječenje.

Zaključak: Sarkoidoza je multisistemna granulomatozna bolest nepoznate etiologije koja u više od 90 % slučajeva zahvaća pluća i limfne čvorove te se tada obično dijagnosticira na temelju rtg nalaza bihilarne limfadenopatije. U manje od 10% slučajeva sarkoidoza je ekstrapulmonalna [prema učestalosti: jetra, zglobovi, periferni limfni čvorovi, srce, slinovnice, slezena, neurosarkoidoza].

Unatoč jasnom dijagnostičkom algoritmu za generaliziranu limfadenopatiju, neobične prezentacije rijetkih bolesti mogu ga zakomplicirati u smislu proširivanja dijagnostičke obrade a uz postavljanje pogrešne dijagnoze te na koncu i pogrešne terapije.

Miješani adenoneuroendokrini karcinom s prekomjernim lučenjem ACTH

Ivana Tolj,¹ Josipa Bilobrk,² Borislav Belev,³ Natalija Dedić Plavetić,³ Damir Vrbanc ³

¹Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek

²Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split

³Odjel internističke onkologije, Zavod za internističku onkologiju, KBC Zagreb

UVOD: Radi se o rijetkom tumoru koji ima i adenokarcinomatoznu i neuroendokrinu diferencijaciju, svaku komponentu u barem 30% tumora [2010. WHO]. Izrazito je malignan s visokim rizikom udaljenih metastaza. Najčešće je opisan u gastrointestinalnom sustavu, gušterači, žučnom mjehuru, uterusu. Svrstavamo ih u različite skupine po prognostičkim kriterijima ovisno o tome koliko je maligna svaka komponenta. Nije uvijek jasna granica između slabo diferenciranog neuroendokrinog tumora, neuroendokrinog karcinoma malih stanica i miješanog adenoneuroendokrinog karcinoma. Sva tri se liječe slično kemoterapijom (cisplatina i etopozid ovisno o anatomskoj lokalizaciji, stupnju diferencijacije, posebnim značajkama svakog od tumora). Inicijalni odgovor na kemoterapiju je dobar no kratkotrajan (6-9 mjeseci).

PRIKAZ SLUČAJA: 49-godišnja bolesnica, u mladosti je apendektomirana, te u dva navrata operirana radi endometrioze. Operirala melanom lijevo infraklavikularno 2009. godine, a u redovitim kontrolama je bez znakova recidiva ili diseminacije.

Početkom lipnja ove godine hospitalizirana zbog anasarke, te retencije tekućine uz više od 10 kg porasta tjelesne mase, praćene zaduhom i hipertenzijom. Obradom se isključi bolest bubrega, nađe latentna hipotireoza uz uredne periferne hormone štitnjače. Objektivizira se tumor lijevih adneksa uz multiple žarišne promjene peritoneuma i diskretno povišen tm marker CA 125. Dijagnostičkom obradom isključi se Krukenbergov tumor te primarni tumor kore nadbubrežne žlijezde. Postigne se povoljan terapijski učinak obilnom diurezom te se u poboljšanom stanju premješta na ginekološku kliniku zbog eksplorativnog zahvata.

Učini se eksplorativna laparotomija, te nađe tumorski konglomerat rektuma, mjehura i maternice, po kupoli dijafragme tumorski depoziti od par milimetara do konglomerata promjera 4 do 5 cm, a po površini jetre milijarni tumorski depoziti. Po mezenteriju tankog crijeva nađu se tumorski depoziti do 3cm promjera koji navlače stijenku. Hitni PHD: Carcinoma anaplasticum. Nakon zahvata ponovno hospitalizirana zbog slabosti u nogama u sklopu hipokalemije. Tada verificirana i povišena razina ACTH [388], te se zbog perzistentne hipokalemije i kušingoidnog aspekta učini dodatna imunohistokemijska obrada: kromogranin i sinaptotaksin pozitivni u preko 90% tumorskih stanica, Ki67 u 95% tumorskih stanica i TTF 1 +. Konačna dijagnoza je **slabo diferencirani metastatski karcinom s neuroendokrinom diferencijacijom (miješani adenoneuroendokrini karcinom)**.

Nakon somatskog pogoršanja, generalizirane slabosti, hipokalemije, osciliranja tlaka, povišenog ACTH, proširenosti ascitesa, pleuralnih izljeva učini se scintigrafija cijelog tijela kojom se verificiraju aktivni somatostatinski receptori u tumorskom procesu. U citološkom razmazu punktata koštane srži nađe se infiltracija malignim stanicama osnovne bolesti, a EMNG pretragom paraneoplastička motorna aksonalna polineuropatija. Kako se kod bolesnice radi o neuroendokrinom tumoru sa sposobnošću paraneoplastičkog, ektopičnog stvaranja ACTH uz kliničku sliku Cushingovog sindroma, nije učinjena obostrana laparoskopska adrenalektomija, a zbog kontrole hiperkortizolizma preporučeno je u terapiju uvesti ketokonazol, inhibitor sinteze kortizola.

Po prijemu na Odjel internističke onkologije učini se kontrolni MSCT, verificirana je progresija bolesti na više opisanih mjesta. Zbog lošeg općeg stanja i letalnog ishoda nije aplicirana planirana terapija po PE protokolu niti terapija sandostatinom.

ZAKLJUČAK: Kod opisanog slučaja bolesnice radi se o vrlo rijetkom podtipu neuroendokrine neoplazme, s funkcionalnom karakterizacijom uvjetovanom prekomjernim lučenjem ACTH, što je ujedno primjer ektopičnog, paraneoplastičkog stvaranja hormona. Stoga, kod kliničke slike endokrine hipersekrecije diferencijalno dijagnostički treba razmišljati i o postojanju tumora kao uzroka sindroma.

Uloga TAE u liječenju bolesnice s mCRC i hiperbilirubinemijom – prikaz slučaja

N. Librenjak, D. Kekez, H.Golem, M.Vidović, J. Prejac, I.Goršić, S. Badžek, R. Smiljanić, D. Perkov, S.Pleština,
KBC Zagreb

UVOD: Oko polovice pacijenata s kolorektalnim karcinom će razviti jetrene metastaze te će u većine njih kirurški zahvat s kurativnom namjerom biti neizvediv. Uz današnju sistemsku terapiju u kliničkim studijama postiže se median preživljenja preko 24 mjeseca.

Neliječeni pacijenti se metastazama CRC u jetru imaju lošu pregonozu, medijan preživljenja je 5-10 mjeseci.

Prikazat ćemo liječenje pacijentice s CRC i jetrenim metastazama koja je prije početka kemoterapije razvila ikterus uz dilataciju intrahepatalnih žučnih vodova, te je učinjen TAE (transarterijska embolizacija jetre) u pokušaju razrješavanja ikterusa.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentici u dobi od 54 godine je u 12/2013 dijagnosticiran adenokarcinom sigme uz MSCT-om verificirane konfluirajuće metastatske promjene oba jetrena režnja bez znakova dilatacije intra i ekstrahepatalnih žučnih vodova. 30.12.2013 učinjena resekcija sigme zbog prijetećeg ileusa. U 2/2014 u laboratorijskim nalazima prije započinjanja kemoterapije hiperbilirubinemija, MSCT-om se nađu multiple konfluirajuće metastataze jetre, uz dilataciju žučnih vodova lijevog jetrenog režnja. Kako zbog hiperbilirubinemije kemoterapiju nije bilo moguće započeti, 12.3.2014. je učinjena permanentna embolizacija arterija desnog režnja jetre te još 2 TAE postupka (7.4.2014 i 5.5.2014). Učinjenom reevaluacijom MSCT-om nakon 3. TAE postupka verificira se stabilna bolest, a u laboratorijskim nalazima se prati pad vrijednosti bilirubina te je započeta kemobioterapija po FOLFIRI protokolu uz cetuksimab na koju je imala dobar odgovor kroz 24 ciklusa.

ZAKLJUČAK: Hiperbilirubinemija, kao posljedica jetrenih metastaza CRC je nepovoljan znak te onemogućuje primjenu kemoterapije. Većina kemoterapijskih protokola ne može se aplicirati na vrijednosti bilirubina iznad 26 $\mu\text{mol/L}$ radi mogućnosti pogoršanja jetrene toksičnosti irinotekana te oksaliplatine.

Liječenje inhibitorima tirozin-kinaze bolesnika s EGFR+ rakom pluća ne-malih stanica- Iskustvo KPB Jordanovac

Koši Kunac A., Pleština S., Smojver-Ježek S., Srđić D., Maletić O., Jakopović M., Samaržija M.

Klinika za plućne bolesti Jordanovac KBC Zagreb, Zagreb

U većini zemalja razvijenog svijeta standard prve linije liječenja bolesnika sa rakom pluća ne-malih stanica i prisutnim aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) su inhibitori tirozin-kinaze receptora za EGF. Značajno produljenje vremena do progresije bolesti, uz bolju kvalitetu života i kontrolu simptoma, predstavljaju komparativnu prednost u odnosu na liječenje citostatskom kemoterapijom. Prema smjernicama HZZO RH inhibitori tirozin-kinaze EGFR-a su indicirani u drugoj liniji liječenja bolesnika s pozitivnim nalazom aktivirajućih mutacija i u trećoj liniji liječenja svih bolesnika neovisno o statusu mutacija.

Prema rezultatima relevantnih kliničkih studija svega 50-60% bolesnika primi drugu liniju liječenja. Posljednjih nekoliko godina analize više kliničkih studija ukazuju na činjenicu da svaki peti bolesnik sa pozitivnim aktivirajućim mutacijama EGFR-a nikada ne primi inhibitor tirozin-kinaze (TKI) ukoliko je kemoterapija bila prva linija liječenja, usprkos planiranom davanju TKI u kasnijem tijeku liječenja.

Analizom rezultata bolesnika liječenih u KPB Jordanovac potvrdili smo rezultate vodećih kliničkih studija, te je pokazano da je drugu liniju terapije primilo oko 48% bolesnika. Učinjena je retrospektivna analiza podataka ukupno 83 EGFR + bolesnika liječenih u KPB Jordanovac tijekom trogodišnjeg perioda. U tome je razdoblju ukupno 64 bolesnika (77%) primilo TKI (erlotinib, gefitinib ili afatinib) u nekoj od linija liječenja, dok čak jedna četvrtina EGFR+ bolesnika u KPB Jordanovac nije nikad liječena inhibitorom tirozin kinaze EGFR-a.

Zaključak: Substancijalni postotak bolesnika (23%) s pozitivnim aktivirajućim mutacijama epidermalnog čimbenika rasta nikada ne primi inhibitor tirozin-kinaze navedenog receptora tijekom onkološkog liječenja. Upravo je iz tog razloga primjena TKI postala standard liječenja u prvoj liniji EGFR+ bolesnika prema europskim i svjetskim smjernicama.

Capecitabine induced hand and foot syndrome - dermatological point of view

Štulhofer Buzina D¹, Ledić Drvar D¹, Gulin Jerković S², Jović A¹, Čeović R¹

¹*Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Center Zagreb and School of Medicine, Zagreb, Croatia*

²*Department of Dermatology and Venereology, General Hospital Šibenik, Šibenik, Croatia*

INTRODUCTION: **Capecitabine** is an orally administered 5-fluorouracil (5-FU) prodrug that is converted to its active metabolite, by thymidine phosphorylase [TP]. It is registered for treatment of several tumor entities including colorectal-, gastric-, and breast cancer. Capecitabine is generally well-tolerated, with hand foot syndrome (HFS) being the only clinical adverse event that occurs commonly with treatment. HFS is clinically graded into three grades, and management is adjusted to the clinical grade of symptoms. Therefore, in grade I topical therapy is applied, while in grade II, dose reduction by 25% might be needed. Grade III requires interruption of one cycle of therapy and dose modification.

MATERIALS: We present three patients who developed HFS early after or within three-month period of capecitabine introduction for metastatic breast and rectal cancers. One patient presented with painless erythema, hyperkeratosis and cracking on the palms and soles (grade I). Two patients presented with painful erythema, lamellar desquamation, blisters, hyperkeratosis and cracking of palms and soles (grade II). One patient with HFS grade II presented also with paronychia and follicular hyperkeratosis.

METHODS & RESULTS: We conducted local treatment with corticosteroids, antiseptic potassium permanganate baths, fish oil ointment and emollients containing urea resulting in satisfactory improvement.

CONCLUSIONS: Although HFS is not considered a life-threatening toxic reaction, capecitabine induced HFS complicated by pseudomonas superinfection resulting in bacterial sepsis and death was described emphasizing the seriousness of the diagnosis. Multidisciplinary approach including dermatovenereologist is important to recognize and treat as well as to administer efficacious prophylactic and therapeutic measures in time. Early recognition and management of HFS enables regular administration of adequate chemotherapy regimens and prolongs oncology patient's lives.

Atipični klinički tijek u bolesnice s herceptinskom kardiomiopatijom

Trajbar Mihaela¹, Badžek Iva¹, Gabrić Ivo Darko², Ljubica Vazdar¹, Urch Kristina³, Šeparović Robert¹

1 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

2 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila

3 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

UVOD: Kardiotoksičnost uzrokovana trastuzumabom, humaniziranim monoklonskim protutijelom na HER2 protein, pretežno se očituje kao smanjenje kontraktilnosti lijeve klijetke bez nekroze miokarda. U većini slučajeva proces je reverzibilan te je moguć nastavak i završetak planiranog adjuvantnog liječenja trastuzumabom. Međutim, rijetko može doći i do napredovanja bolesti u ireverzibilnu dilatativnu kardiomiopatiju.

PRIKAZ SLUČAJA: Bolesnica u dobi od 55 godina, s anamnezom hipotireoze, operirana je 2008. g. zbog karcinoma lijeve dojke (HER-2 pozitivan). U bolesnice je provedena adjuvantna kemoterapija po protokolu AC, radioterapija i biološka terapija trastuzumabom uz inhibitor aromataze kroz 5 godina. Nakon 4. aplikacije trastuzumaba bolesnica se žalila na slabost, intoleranciju minimalnog napora te zaduhu. Ehokardiografski je utvrđen značajan pad EFLV na 25%. Liječenje trastuzumabom je trajno prekinuto. Bolesnici su uvedeni ACE inhibitor, beta blokator i diuretik nakon čega je postignut postupan, ali ne i potpuni oporavak funkcije miokarda uz završnu EFLV oko 40%. U 6.mj.2014. g. bolesnica je hitno hospitalizirana u KBC Rijeka zbog ventrikularne tahikardije. Ehokardiografski je tada nađeno pogoršanje sistoličke i dijastoličke funkcije lijevog ventrikula s EFLV od 25-30% te akinezija septuma. S obzirom na utvrđenu postojanu ventrikularnu tahikardiju bolesnici je implantiran kardioverter – defibrilator. Danas se na redovnim kontrolama kardiologa i onkologa prate mirna osnovna maligna bolest dojke, u memoriji kardioverter defibrilator uređaja nije registrirano novih aritmijskih epizoda.

ZAKLJUČAK: Iako je u većini slučajeva kardiotoksičnost uzrokovana trastuzumabom reverzibilna, u dijela bolesnica dolazi do razvoja ireverzibilne dilatativne kardiomiopatije sa svim komplikacijama uključujući i maligne ventrikulske aritmije. Osim našeg slučaja u literaturi je do danas zabilježen samo jedan slučaj gdje je zbog trastuzumabom uzrokovane dilatativne kardiomiopatije bilo potrebno ugraditi kardioverter defibrilator.

Primjena LHRH agonista goserelina u adjuvantnom liječenju premenopauzalnih bolesnica s ranim rakom dojke u klinici za tumore

Urch Kristina², Trajbar Mihaela¹, Badžek Iva¹, Ana Tečić Vuger¹, Silovski Tajana¹, Šeparović Robert¹

1 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

2 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

Rezultati studija pokazali su da primjena LHRH agonista goserelina tijekom adjuvantnog sustavnog antineoplastičnog citotoksičnog liječenja ima zaštitni učinak na funkciju jajnika umanjujući rizik ranog nastupa menopauze i djelujući pozitivno na očuvanje plodnosti. Također, odnedavno su nam dostupni rezultati kombinirane analize dviju velikih studija koje su pokazale da liječenje supresijom funkcije jajnika LHRH agonistom goserelinom i inhibitorom aromataze u premenopauzalnih žena s ranim, hormonski ovisnim rakom dojke, produžuje preživljenje bez povrata bolesti (DFS) za 3,8 %. S obzirom da se u mladih žena primjenjuju agresivni kemoterapijski protokoli, potrebno je, uz optimalno onkološko liječenje, bolesnicama osigurati primjerenu kvalitetu života te pokušati očuvati reproduktivnu funkciju.

U Klinici za tumore je od 2013. LHRH agonistom goserelinom liječena 51 bolesnica (prosječne dobi pri dijagnozi 36,5 godina). Od toga ih je goserelinom u svrhu očuvanja plodnosti liječeno 25 (skupina A), u svrhu učinkovitijeg adjuvantnog liječenja 47 (skupina B), dok je 21 bolesnica primila goserelin u obje indikacije (skupina C). Najviše bolesnica je živjelo u gradu i bilo srednje stručne spreme. S obzirom na biološke karakteristike tumora, bolesnice su uglavnom bile liječene kemoterapijskim protokolima koji su uglavnom sadržavali antracikline i/ili taksane.

Od ukupnog broja žena, 13 ih je bilo upućeno na kriopohranu oocita (prosječne dobi 33 godine). Pet bolesnica je istu i provelo. Razlozi odustajanja bili su strah od samog zahvata, nedovoljan broj oocita za pohranu te vrijeme proteklo od operativnog zahvata.

S obzirom na rastući trend odgađanja trudnoće, sve je veći broj žena s novo dijagnosticiranim rakom dojke, koje u trenutku dijagnoze, nisu osnovala obitelj. Stoga je, od iznimne važnosti takvim bolesnicama pokušati omogućiti očuvanje plodnosti, a istovremeno provesti i optimalno onkološko liječenje. Na temelju prikazanih podataka, vidljiv je iskorak u liječenju u Klinici za tumore mladih žena, gdje se pri odabiru načina liječenja poštuju želje bolesnica za planiranjem obitelji i očuvanjem kvalitete života.

Impresivni odgovor na monoterapiju letrozolom kod ER-slabo pozitivnog inoperabilnog invazivnog karcinoma dojke – prikaz slučaja

Željko Vojnović, Renata Kelemenović-Dražin, Tea Kos, Jelena Vresk Špiranec,

OB Varaždin

20-25% pacijenata s karcinomom dojke prezentira se s lokalno uznapredovalom bolešću. U liječenju se primjenjuje multimodalni pristup, a najčešći uzrok neuspjeha u liječenju je distalno širenje bolesti.

Prikazujemo pacijenticu staru 63 godine koja se u 4./2015. prezentirala u hitnoj ambulanti sa lokalno izrazito uznapredovalim tumorom koji je uključivao destrukciju potkožnih tkiva i torakalne stijenke. Heteroanamnestički promjene se prate unatrag 5 godina, a pacijentica nije tražila liječničku pomoć. Učinjeni MSCT toraksa, abdomena i zdjelice opisuje proces lijeve dojke i konglomerat povećanih limfnih čvorova lijeve aksile uz multiple pojedinačne limfne čvorove prednje torakalne stijenke. Patohistološki verificiran invazivni karcinom dojke ER 20%, PR i Her2 neg., Ki-67 70%.

S obzirom na lokalni nalaz i opće stanje pacijentice jedina prihvatljiva opcija liječenja bila je hormonoterapija. Započeto je liječenje letrozolom. Na kontrolama u periodima od tri mjeseca od početka praćenja zapaža se impresivno poboljšanje lokalnog nalaza i općeg stanja pacijentice.

Možemo zaključiti kako je i kod izrazito lokalno uznapredovalih tumora dojke s niskom ekspresijom hormonskih receptora moguć izuzetno dobar odgovor na terapiju inhibitorima aromataze.

Ishemija miokarda kao reverzibilni čimbenik za odgodu kardiotsične kemoterapije – prikaz slučaja

Badžek Iva¹, Trajbar Mihaela¹, Gabrić Ivo Darko², Vazdar Ljubica¹, Urch Kristina³, Šeparović Robert¹

1 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

2 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila

3 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

Kardiotoksičnost povezana s antineoplastičnim liječenjem danas je relativno česta pojava koja predstavlja izazov kako onkolozima tako i kardiolozima. S obzirom da kardiotoksičnost uvelike utječe na daljnji tijek liječenja i preživljenje bolesnika postavlja se pitanje kada i kako je moguće, nakon kardiovaskularnog incidenta, sigurno nastaviti s antineoplastičnim liječenjem.

Ovo je prikaz slučaja 63-godišnje bolesnice kojoj je 2013. dijagnosticiran HER-2 negativni, hormonski ovisni rak dojke, uz zahvaćenost aksile i jetre. Bolesnica je liječena kemoterapijom po FAC protokolu. Liječenje je nastavljeno inhibitorom aromataze. 2014. godine dokazan je lokalni recidiv uz promjenu bioloških karakteristika tumora (HER-2 pozitivan) uz ponovnu pojavu sekundarizama u jetri. Nakon inicijalne kardiološke obrade koja je bila uredna, liječenje je započeto po protokolu paklitaksel + trastuzumab.

Međutim, već nakon prve aplikacije terapije bolesnica je razvila infarkt miokarda anteroseptalne regije dok je ehokardiografski utvrđen pad EFLV na 38%. Nakon učinjene koronarografije s implantacijom STENTA, uz standardnu medikamentnu terapiju, bolesnica je bila klinički stabilno. Kontrolnom ehokardiografijom već nakon mjesec dana bio je vidljiv oporavak EFLV na 50%. Tri mjeseca po preboljelom infarktu miokarda vidljiv je daljnji oporavak ejeckijske frakcije na 55%, te je, nastavljeno liječenje paklitakselom i trastuzumabom koje je proteklo bez novih kardiovaskularnih događaja. Ehokardiografski se prati gotovo potpun oporavak EFLV. Radiološkom i laboratorijskom obradom nakon 6 aplikacija kemoterapije prati se stabilno stanje bolesti te je u bolesnice indiciran nastavak terapije trastuzumabom.

Pravovremenom dijagnostikom i optimalnim (medikamentnim i invazivnim) zbrinjavanjem ishemije miokarda i zajedničkom suradnjom kardiologa i onkologa bolesnici je omogućen siguran nastavak djelotvorne kemoterapije bez novih zabilježenih kardiovaskularnih događaja.

Primjena radiokirurgije u primarnoj terapiji karcinoma prostate i nemikrocelularnog karcinoma pluća – prikaz studija

Hrvoje Kaučić¹, Davor August², Ana Tečić Vuger³

¹Odjel radioterapijske onkologije Klinike za tumore Zagreb

²Opća bolnica Karlovac

³Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

Radiokirurgija je vrlo atraktivna kao alternativa kirurškom zahvatu i standardnoj konformalnoj radioterapiji. Polazi se od ideje da neinvazivna metoda koja isporučuje ablativne doze u strogo ograničen volumen tkiva može imati jednake ili bolje rezultate u usporedbi sa standardnim primarnim liječenjem, uz smanjenu toksičnost. Prikazat ćemo studije koje su uspoređivale radiokirurgiju s kirurgijom i radioterapijom u primarnom liječenju karcinoma prostate i pluća.

Assesing the Impact of Margin Reduction (AIM) STUDY imala je za primarni cilj mjerenje učinka redukcije PTV-a na 3 mm u bolesnika s rakom prostate liječenih IMRT-om, na smanjenje nuspojava (probavnih, urinarnih i seksualnih), prijavljenih od strane bolesnika. Tretirano je 64 bolesnika ukupnom TD 81 Gy dnevnim frakcijama a 1.8 Gy, uz radioematersko implantacijsko praćenje pomicanja bolesnika u realnom vremenu. Usporedna kohorta bili su bolesnici liječeni prostatektomijom ili radioterapijom. U skupini liječenoj IMRT-om utvrđeno je manje nuspojava. Zaključak je da smanjenje PTV-a uz povećanje doze može smanjiti nuspojave, uz precizno praćenje pomicanja prostate.

Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials (Lancet Oncol. 2015), uspoređivala je 3-godišnje ukupno preživljenje i preživljenje bez povrata bolesti u bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća stadija I, liječenih kirurški (31) i SABRT-om (27). Zabilježeno je 95%-tno 3-godišnje ukupno preživljenje (85-100%) bolesnika u skupini SABRT nasuprot 79%(64-97%) u kirurškoj grupi, te 86%-tno 3-godišnje preživljenje bez rekurencije (74-100%) nasuprot 80%(65-97%) u korist SABRT. Rezultati ukazuju da SABRT može imati bolje rezultate u preživljenju, uz bolje podnošenje terapije od strane bolesnika.

Radiokirurgija omogućava bolju kontrolu i isporuku doze u zadani ciljni volumen, bolju poštedu zdravih tkiva te ugodnije i kraće trajanje liječenja. Može se koristiti u standardnoj primarnoj radikalnoj i adjuvantnoj radioterapiji, te kao palijativna terapija. U određenim indikacijama radiokirurgija može zamijeniti kirurške procedure, uz manje nuspojave i perioperativne rizike.

Kontinuitet liječenja u metastatskom kolorektalnom karcinomu (mCRC) kroz prikaz bolesnika

Ana Tečić Vuger¹, Davor August², Petra Vuković³, Jelena Raguž⁴, Kristina Urch⁵, Tajana Silovski⁶, Robert Šeparović⁷

^{1,3,4,6,7} Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

² Opća bolnica Karlovac

⁵ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice

U terapiji mCRC više se ne govori o linijama, već o kontinuitetu liječenja. Kombinacijom različitih terapijskih mogućnosti [kirurgija, iradijacija, kemoterapija, biološka terapija] danas je moguće dosegnuti medijan preživljenja i do 30 mjeseci.

Prikazujemo bolesnika koji je u 07/2012 u 57. godini u hitnoći operiran radi ileusa te je utvrđen adenokarcinom na 15cm od anokutane granice, stadija pT3, N1, Dukes C. Obradom nije utvrđeno udaljene diseminacije bolesti te je postoperativno primio tri ciklusa adjuvantne kemoterapije po protokolu 5-FU/LV. MR u 01/2013 pokazao je presadnice do 15mm u više jetrenih segmenata, nije indicirano kirurško liječenje, već sustavno liječenje kemo-biološkom terapijom (FOLFIRI uz bevacizumab). Nakon 15 aplikacija, MR-om je u 08/2013 utvrđena kompletna regresija jetrenih presadnica. Poštujući želju bolesnika za stankom u liječenju nastavljeno je dalje praćenje, nakon čega je u 06/2014, prilikom treće kontrolne obrade utvrđen povrat bolesti u jetru, s višestrukim presadnicama, kao i suspektan recidiv u zdjelici. Planiran je operativni zahvat, no naknadnom obradom u 08/2014 utvrđena je dalja progresija bolesti u jetri te je u bolesnika reinducirana sustavna kemo-biološka terapija (FOLFIRI uz bevacizumab). Nakon 8 aplikacija ustanovljena je parcijalna regresija jetrenih presadnica. U 02/2015 učinjena je desna hepatektomija i metastazektomija (R2 resekcija). U 03/2015 kontrolna obrada MR-om pokazala je odsustvo jetrenih presadnica, ali i dalje suspektan recidiv u zdjelici. Kirurg nije indicirao operativni zahvat te je u 04/2015 započeta reindukcija kemo-biološkom terapijom (FOLFIRI uz bevacizumab). Obradom u 08/2015 utvrđeno je odsustvo jetrenih presadnica, uz stacionarno stanje recidiva u zdjelici, kao jedine lokalizacije bolesti. Nije indiciran operativni zahvat te je nastavljeno liječenje terapijom održavanja (kapecitabin + bevacizumab), koja je trenutno u tijeku.

Pogreške u testiranju RAS mutacija u procesu liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC)

Ana Tečić Vuger¹, Snježana Ramić², Sanda Šitić², Davor August³, Tajana Silovski¹, Robert Šeparović¹

¹ Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

² Zavod za onkološku patologiju Klinike za tumore Zagreb

³ Opća bolnica Karlovac

RAS obitelj gena uključuje tri člana: *KRAS*, *HRAS* i *NRAS*. Prema FIRE 3, PRIME i CRYSTAL studiji *KRAS* mutacije zastupljene su u preko 40% slučajeva mCRC, a *NRAS* i *BRAF* u 10%, dok je u 50% slučajeva gen divlji tip (*wild type*, *wt*). U slučaju prisutne RAS mutacije anti-EGFR terapija nije indicirana.

Danas dostupne metode analize RAS mutacija (PCR, pirosekvencioniranje, sekvencioniranje) imaju prag detektabilnosti 1% do 5% te osjetljivost i specifičnost 95%, uz uporabu DNA proba za detekciju *KRAS* i *NRAS* mutacija. Kvalitetnu analizu uvjetuju dobra selekcija tkiva od strane iskusnog patologa (u uzorku potrebno više od 10% tumorske DNA), korištenje referentne, certificirane metode analize, izolacija tumorske DNA, genotipizacija te interpretacija nalaza. Optimalan uzorak za analizu je svježe tumorsko tkivo, ali i uzorci tumora uklopljeni u parafin, što je danas najčešći način izolacije tumorske DNA.

U Klinici za tumore od 2013. do 10/2015 na RAS mutacije testirana su 23 bolesnika. Većina analiza provedena je na *Cobas® Z 480 Roche* PCR uređaju. Testirano je 11 muškaraca i 12 žena, prosječne starosti 53,3 godine. U 15 bolesnika (65,2%) prisutna je jedna od mutacija. U slučaju *KRAS wt*, provedeno je testiranje na *NRAS*. Raspodjela RAS mutacija je slijedeća: *KRAS* mutacija na egzonu 2 (kodoni 12/13) zabilježena je u 12 bolesnika, *KRAS* mutacija na egzonu 3 (kodon 61) u 1 bolesnika, *KRAS* mutacija na egzonu 4 (kodon 146) u 1 bolesnika, *NRAS* mutacija na egzonu 2 (kodoni 12/13) u 1 bolesnika, a *RAS wt* zabilježen je u 8 bolesnika.

Mogući razlozi odstupanja rezultata od onih zabilježenih u studijama jesu premali i neadekvatni uzorci (potrebno minimalno 50 ng izolirane DNA), fragmentiranost DNA te loše skladištenje parafinskih kocaka, što može dati lažno negativan rezultat. Nestručno rukovanje može kontaminirati uzorak stranom DNA (lažno pozitivan uzorak), spojevima koji ometaju PCR reakciju (lažno negativan uzorak), a problem može biti i u samom testu (prema proizvođaču *Cobas®* u < 0,2% slučajeva moguć lažno negativan nalaz, ako su prisutne rijetke mutacije koje nisu analizirane, ili lažno pozitivan nalaz, ako su prisutne iznimno rijetke i složene mutacije - *cross-reactivity*).

Rezultati privremene analize usporedbe liječenja fulvestrantom 250mg i 500mg u Klinici za tumore

Ana Tečić Vuger, Mihaela Trajbar, Andreja Jurić, Tajana Silovski, Robert Šeparović

Odjel internističke onkologije Klinike za tumore

Učinak fulvestranta jača s povećanjem doze, odnosno s dozom 250mg nije dosegnut plato učinka. U *CONFIRM* i *FIRST* studiji dokazana je prednost primjene fulvestranta 500 u odnosu na 250, odnosno anastrozol.

U Klinici za tumore od 2010. u tijeku je praćenje bolesnica s metastatskim hormon ovisnim (HR+) rakom dojke na terapiji fulvestrantom, nakon progresije na neku od prethodnih linija endokrine terapije.

Prema analizi iz listopada 2015., od 147 praćenih bolesnica, 67 je liječeno je fulvestrantom 250, a 80 fulvestrantom 500. Zabilježeno je nekoliko statistički značajnih opažanja: u odnosu na predviđeni nastavak liječenja, bolesnice na fulvestrantu 500 imale su 12 puta veće izgleda za nastavak liječenja, u 44% slučajeva nastavile su liječenje. U skupini na fulvestrantu 250 liječenje je nastavilo 6% bolesnica, a u preostalih 94% zabilježen je prekid, progresija, smrt ili su izgubljene u daljem praćenju. Razlika u trajanju liječenja bila je u korist fulvestranta 250 za 3,2 mjeseca. Obzirom na vrijeme od dijagnoze bolesti do uvođenja fulvestranta 250 u terapiju, pokazalo se statistički značajnim da je kasnije trajanje liječenja tim duže, što je duži bio interval od dijagnoze do uvođenja lijeka. Isto nije uočeno u skupini liječenoj fulvestrantom 500.

Rezultati navode na nekoliko zaključaka: u ukupnoj populaciji uključenih bolesnica, bez izdvajanja pojedinih podskupina, značajno veći broj bolesnica na fulvestrantu 500 ima vjerojatnost nastavka liječenja, što je u skladu s rezultatom *CONFIRM* studije. Opažanje da bolesnice na fulvestrantu 250 imaju zabilježeno dulje ukupno trajanje liječenja možemo objasniti vremenski kasnijim uvrštavanjem fulvestranta 500 na listu HZZO-a i ukupno kraćim trajanjem praćenja.

Opažanje da su bolesnice na fulvestrantu 250 dulje liječene, što je proteklo više vremena od dijagnoze do uvođenja fulvestranta, u suprotnosti je s rezultatima *FIRST* studije, koja sugerira uvođenje fulvestranta u ranije linije liječenja metastatske bolesti. Navedeno otvara pitanje konstitutivno dobrog odgovora na endokrinu terapiju, i prepoznavanja podskupine bolesnica koje će dobro i dugo odgovoriti na endokrinu terapiju fulvestrantom, neovisno o dozi.

Implementacija neoadjuvantnog pristupa liječenju raka dojke u Klinici za tumore

Ana Tečić Vuger¹, Andreja Jurić², Sanda Šitić³, Tajana Silovski⁴, Robert Šeparović⁵

^{1,2,4,5} Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

³ Zavod za patologiju Klinike za tumore Zagreb

U liječenju raka dojke u Hrvatskoj se u odnosu na ostatak Europe još uvijek izvodi prevelik broj radikalnih kirurških zahvata, što je u vezi i s tradicionalnom nesklonošću kirurga neoadjuvantnom pristupu. U Klinici za tumore u svibnju 2015. postignut je interni dogovor o nužnosti neoadjuvantnog liječenja u svih bolesnica s tumorom dojke većim od 3cm.

Od 12/2013 pratimo 35 bolesnica na neoadjuvantnom liječenju, od čega je njih 14 s Her2 pozitivnom bolešću, a 21 s Her2 negativnim rakom dojke. Her2 pozitivni karcinomi liječeni su protokolom NeoAltto u 13 [92,8%] slučajeva, a Her2 negativni karcinomi uglavnom AC + paklitaksel protokolom, u 15 [71,4%] slučajeva i TAC protokolom, u 4 [19%] slučaja. Do 11/2015 operativnom zahvatu podvrgnuto je njih 11. U svih je, bez obzira na postignut odgovor na provedenu sustavnu neoadjuvantnu terapiju, učinjena ablacija dojke. Od 05-11/2015 evidentirano je 37 bolesnica s rakom dojke ≥ 3 cm. U njih 30 [81%] je po nalazu citopunkcije učinjen operativni zahvat, i to u 20 slučajeva [66,6%] ablacija, a u 10 [33,3%] poštediti zahvat, dok je samo u njih 7 učinjena *core* biopsija. Po nalazu *core* biopsije u 5 bolesnica učinjen je potom operativni zahvat, a samo su dvije bolesnice od svih navedenih, nakon *core* biopsije, podvrgnute neoadjuvantnom sustavnom liječenju.

Iz prikazanog je vidljivo da praksa odstupa od dogovorenog, obzirom da veliki broj bolesnica, u kojih je postojala indikacija za neoadjuvantnim liječenjem, nije istom i podvrgnuta, velikim dijelom zato što su operirane na osnovu citološkog nalaza, bez IH analize *core* biopsata. Činjenica da su sve bolesnice u kojih je provedena neoadjuvantna sustavna terapija radikalno operirane, bez obzira na odgovor na terapiju, u suprotnosti je s prednostima neoadjuvantnog pristupa, koji omogućuje poštediti kirurški zahvat i uvid u osjetljivost tumora na citostatik. Omjer od 40% Her2 pozitivnih bolesnica na neoadjuvantnom liječenju, u odnosu na 60% Her2 negativnih, govori za očito odgovorniji pristup liječenju Her2 pozitivnih karcinoma, što se može tumačiti većim terapijskim mogućnostima u ovoj indikaciji, ali i pojačanom senzibiliziranošću onkologa i bolesnika na taj podtip bolesti.

Dugotrajna kontrola metastatske bolesti u inicijalno visokorizičnog ranog raka dojke

Ana Tečić Vuger¹, Davor August², Hrvoje Kaučić³, Tajana Silovski⁴, Mirjana Pavlović⁵, Robert Šeparović⁶

^{1,4,5,6} Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

² Opća bolnica Karlovac

³ Odjel za radioterapijsku onkologiju Klinike za tumore Zagreb

Uznapredovali karcinom dojke danas je lječiva, ali i dalje neizlječiva bolest, u koje su ciljevi postizanje što dužeg preživljenja i bolje kvalitete života. Preživljenje s metastatskim rakom dojke danas je tek 2-3 godine, iako raspona 1-5 godina, a liječenje u specijaliziranim ustanovama produžuje preživljenje. Vrlo je važno aktivno uključiti bolesnika u odlučivanje u procesu liječenja, koji je nužno učiniti individualnim i personaliziranim.

Prikazujemo bolesnicu koja se prezentirala 2008., u 62. godini života, s tumorom na granici lateralnih kvadranta desne dojke. Inicijalna obrada nije pokazala diseminacije bolesti te je učinjena segmentektomija i disekcija aksile, a PH nalaz pokazao je da se radi o invazivnom duktalnom karcinomu gradusa II, s metastazama u 14 od 25 izoliranih limfnih čvorova. Radilo se o tumoru veličine 1,8cm, s više od 10% pozitivnih estrogenih receptora, negativnim progesteronskim receptorima i bez ekspresije Her2. Postoperativno je primila 6 ciklusa kemoterapije po protokolu FAC, posljednji u rujnu 2008. te je liječenje nastavljeno endokrinom terapijom anastrozomom i bolesnica je adjuvantno zračena. Od 11/2009 prati se metastatska bolest u limfnim čvorovima višestrukih područja prsišta te u multiplim presadnicama na plućima. Provedena je terapija kapecitabinom i bevacizumabom, u 12 ciklusa, nakon čega je radi protrahirane trombocitopenije kapecitabin isključen iz terapije i liječenje je nastavljeno bevacizumabom, do ukupno 20 aplikacija. Učinjenim kontrolnim CT-om toraksa u 2/2011 utvrđena je progresija plućnih sekundarizama te je provedena kemoterapija docetakselom u 6 ciklusa, do 9/2011. Potom liječenje nastavljeno egzemestanom. Od tada je bolesnica, prema vlastitoj želji, u neredovitim kontrolama, a u 1/2014 kontrolni CT pokazao je potpunu regresiju milijarnih nodoznih lezija oba plućna krila i značajnu regresiju broja i veličine medijastinalnih limfnih čvorova. Prema posljednjoj kontrolnoj obradi iz 10/2015 vidljivo je da je bolesnica nakon 7 godina od dijagnoze karcinoma dojke, odnosno 6 godina od diseminacije bolesti, odličnog općeg stanja, ECOG 0, nalazi kontrolne obrade ne pokazuju znakova aktivnosti osnovne bolesti, testovi jetrene funkcije su uredni i na terapiji je egzemestanom, koji dobro podnosi.

Multimodal therapeutic approach for locally advanced NSCLC: single center experience

Roglić M., Badovinac S., Koršić M., Jakopović M., Čučević B., Pavlović L., Janevski Z.[†], Grah J.J.*

Department of respiratory diseases Jordanovac, University Hospital Center Zagreb

[†]Department of thoracic surgery Jordanovac, University Hospital Center Zagreb

**Department of oncology, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia.*

Background: Lung cancer has the highest mortality among cancers due to late diagnosis already in advanced stage. Locally advanced [stage III] disease is a heterogeneous group that can, upon vigorous frontline therapy be rendered radically resectable. The best approach is a concurrent chemoradiotherapy capable of achieving both local control of the disease as well as control of distant metastases.

Methods: We present 15 patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemoradiotherapy. Squamous cell carcinoma (SCC) was diagnosed in 7 patients (47%), adenocarcinoma in 6 (40%), NSCLC in 1 and mucoepidermoid cancer in 1 patient as well. All patients received 60 Gy radiation in 2 Gy fractions. SCC patients were treated with cisplatin/etoposide combination and other patients with paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy, both regimens according to NCCN guidelines. Upon completion of radiotherapy patients underwent reevaluation and those rendered resectable underwent surgery, while the others received two more cycles of consolidation chemotherapy. Depending on the surgical staging resected patients received two cycles of adjuvant chemotherapy as well.

Results: Response rate [CR, PR] to chemoradiotherapy was 80% [12 out of 15]. Six out of these 12 patients (50%) underwent surgery. Four had lobectomy, while two had pulmectomy. The longest PFS is now 30 months. In five patients progression was detected after 2, 3, 4, 6 and 26 months. Therapy was well tolerated and no serious adverse events have been reported.

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy is very efficient therapeutic option ensuring good and long-lasting response in locally advanced NSCLC. Combined and complimented with surgery it gives even better results, prolonging progression free survival and hopefully overall survival.

Omjer neutrofila i leukocita (NLO) u krvi kod bolesnika s karcinomom rektuma

Redzovic A, Dobrila Dintinjana R, Belac Lovasić I, Livajic M.

Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka.

Medicinski fakultet, Rijeka

Uvod: Neutrofili su glavni izvori cirkulirajućih vaskularnih čimbenika, čimbenika rasta te citokina koji pomažu tumorski rast dok deplecija limfocita upućuje na suprimiran citotoksični odgovor domaćina protiv tumora. Omjer neutrofila i leukocita (NLO) u krvi pokazatelj je sistemne upale u tijelu.

Cilj studije je analiza i usporedbe NLO vrijednosti kod bolesnika s karcinom rektuma (lokalnog, lokoregionalno proširenog i metastatskog) te analiza učinka onkološke terapije na NLO.

Bolesnici i metode: Sveukupno smo analizirali NLO vrijednost u 90 bolesnika. Nakon toga smo te bolesnike podijelili u 5 grupa. Analizirali smo NLO vrijednost u 17 bolesnika s lokoregionalnom proširenom bolesti neposredno prije primjene neoadjuvantne kemoradioterapije (KT/RT)-prva skupina bolesnika. Nadalje smo analizirali NLO vrijednost u 24 bolesnika kod kojih je učinjen operativni zahvat i primijenjena odgovarajuća adjuvantna terapija (50% Dukes B)-druga skupina bolesnika. Također smo proučavali 34 bolesnika s metastatskom bolesti u trenutku dijagnoze karcinoma rektuma-treća skupina bolesnika. Četvrtu skupinu činila su 33 bolesnika kojima nije utvrđena metastatska bolest u trenutku dijagnoze već od 3 mjeseca do 5 godina. U najvećeg broja bolesnika njih 20 utvrdila se diseminacija bolesti unutar 2 godine od postavljanja dijagnoze. Uspoređivali smo srednje vrijednosti NLO u navedenim skupinama te porast tumorskih markera CEA i CA 19-9. Analizirali smo i 28 bolesnika koji su primili 1. liniju liječenja (FOLFIRI protokol+bevacizumab)-peta skupina bolesnika.

Rezultati: U prvoj skupini bolesnika vrijednosti NLO nije imao nikakvu statističku značajnost. U drugoj skupini bolesnika srednje vrijednosti NLO u trenutku dijagnoze te onih koji su operirani i dobili adjuvantnu onkološku terapiju jesu slične (2,02 i 3,34). Ipak NLO kod bolesnika s adenokarcinom rektuma Dukes C nešto je veći (3,394) u odnosu na bolesnike Dukes B (2,036). Srednja vrijednost NLO bolesnika u trećoj skupini analiziranih bolesnika najveća je (6,133). Vrijednost tumorskog markera CEA prati porast NLO. Nema razlike u srednjoj vrijednosti CEA i CA 19-9 kod bolesnika koji imaju viši NLO (>2,8). Također smo utvrdili da primjena kemoterapije prema FOLFIRI protokolu uz bevacizumab uzrokuje smanjenje NLO vrijednosti (pad s 4,945 na 3,184).

Zaključak: NLO je prediktivni i prognostički marker u bolesnika s karcinomom rektuma jer je njegovo povišenje pokazatelj oslabljenog imunskog sustava domaćina, koji vodi ka tumorskom rastu i progresiji bolesti.

Oksaliplatinski protokoli u adjuvantnom liječenju raka debelog crijeva – iskustva Klinike za tumore

Davor August², Ana Tečić Vuger¹, Tajana Silovski¹, Hrvoje Kaučić³, Petra Vuković¹, Jelena Raguž¹, Robert Šeparović¹

¹Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

²Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Karlovac

³Odjel radioterapijske onkologije Klinike za tumore Zagreb

U općoj populaciji, kolorektalni karcinom (CRC) je četvrti uzrok pobola i drugi uzrok smrtnosti od zloćudnih bolesti. U posljednjih 10 godina pobol i smrtnost od CRC u značajnom su padu zbog sveukupno poboljšanih mjera sprječavanja, ranog otkrivanja i načina liječenja.

Adjuvantno sustavno antineoplastično liječenje indicirano je u trajanju od 6 mjeseci: u bolesnika u visokorizičnom stadiju II bolesti (II B i IIC: T4 tumori; < od 12 analiziranih limfnih čvorova, perineuralna i limfovaskularna invazija, visoki gradus, odsutnost mikrosatelitske nestabilnosti, hitni kirurški zahvat /ileus, perforacija/, pozitivan i nejasan status rubova), u stadiju III bolesti, u stadiju IV bolesti nakon R0 resekcije primarnog tumora i sinkronih metastaza, te nakon R0 resekcije metakronih metastaza raka debelog crijeva.

Primjena oksaliplatinskih protokola u stadiju III bolesti (preferirano FOLFOX i CapeOx) superiorna je u usporedbi s primjenom fluoropirimidina, što nije dokazano za visokorizični stadij II bolesti. Najčešće nuspojave primjene oksaliplatine su neurotoksičnost i mijelotoksičnost.

Metode i bolesnici: Provedena je retrospektivna analiza skupine bolesnika kojima je indicirano adjuvantno liječenje oksaliplatinskim protokolom (FOLFOX ili CapeOx) i skupine bolesnika kojima je indiciran samo fluoropirimidin (kapecitabin), u Odjelu za internističku onkologiju Klinike za tumore u razdoblju od 01.01. do 15.10.2015. Analizirani su, uz opće karakteristike bolesnika (dob u vrijeme dijagnoze, spol), stadij bolesti, čimbenici rizika, trajanje adjuvantnog liječenja, prekid liječenja zbog nuspojava, te ishod liječenja.

Cilj rada je prikazati profil bolesnika i karakteristika bolesti, te čimbenika na temelju kojih je adjuvantno indiciran oksaliplatinski protokol, u usporedbi sa skupinom kojoj je indiciran kapecitabin.

Povezanost početka primjene adjuvantne kemoterapije i pojave metastaza u raku debelog crijeva

Davor August², Petra Vuković¹, Jelena Raguž¹, Ana Tečić Vuger¹, Tajana Silovski¹, Andrea Jurić¹, Robert Šeparović¹

¹ Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

² Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Karlovac

Uvod: dostupni literaturni podaci ukazuju da odgoda početka sustavnog adjuvantnog antineoplastičnog liječenja za svaka 4 tjedna, smanjuje stopu ukupnog preživljenja (OS) za 14%. Preporuka je započeti sustavno adjuvantno liječenje unutar 8 tjedana od dana obavljenog kirurškog zahvata.

Bolesnici: retrospektivno, u razdoblju od protekle 3 godine (2013. – 2015.), u Odjelu za internističku onkologiju Klinike za tumore, obuhvaćena je skupina bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva, kojima je bilo indicirano liječenje prvom linijom irinotekanskim protokolom.

U promatranu skupinu uvršteni su svi bolesnici koji su nakon učinjene R0 resekcije raka debelog crijeva (primarnog ili sinkrono metastatskog) primili neki oblik sustavnog adjuvantnog liječenja te kasnije u tijeku praćenja razvili metastatsku bolest.

Metode: utvrđivanje vremena proteklog od operativnog do početka adjuvantnog liječenja, vremena trajanja adjuvantnog liječenja i vremena proteklog od početka adjuvantnog liječenja do pojave metastatske bolesti.

Cilj rada je procijeniti utjecaj promatranih parametara na tijek bolesti u skupini bolesnika. Analizirali smo da li su i na koji način vrijeme do početka adjuvantne kemoterapije i njeno ukupno trajanje utjecali na pojavu metastatske bolesti, uz usporedbu s literaturnim podacima.

Multidisciplinarni pristup liječenju onkoloških bolesnika s nutritivnim rizikom

Andreja Jurić¹, Mirjana Pavlović², Ana Tečić Vuger³, Davor August⁴, Tajana Silovski⁵, Robert Šeparović⁶

^{1,2,3,5,6} Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

⁴ OB Karlovac

Uhranjenost predstavlja važan element sveukupnog općeg stanja bolesnika oboljelog od maligne bolesti. Ima utjecaj na podnošenje zahtjevnog antineoplastičnog liječenja i kvalitetu života bolesnika, a time i na prognozu bolesti te dužinu preživljenja bolesnika.

Na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore unazad nekoliko godina intenzivno radimo na poboljšanju palijativne skrbi naših bolesnika te smo stoga problemu uhranjenosti bolesnika odlučili pristupiti multidisciplinarno i sustavno. Odjelne medicinske sestre, koje su prošle dodatnu edukaciju o nutritivnoj prehrani, u suradnji s liječnicima započele su nutritivnim probirom prema NRS-u [Nutritional Risk Score 2002]. U izdvojenoj skupini nutritivno ugroženih bolesnika naknadno je učinjena intervencija u smislu edukacije bolesnika i njihovih obitelji. Upoznati su s povećanim nutritivnim potrebama onkološkog bolesnika, pravilnim prehrambenim navikama i enteralnim pripravicima, koji su im prema potrebi propisani i preporučeni.

U periodu od 21.09.2015. do 30.10.2015. učinjen je nutritivni probir na ukupno 250 odjelnih bolesnika od kojih je 101 imao $NRS \geq 2$ [30 %], odnosno u kojih je postojao određeni stupanj nutritivnog rizika. Edukacija je provedena u 129 bolesnika, a kod 40 bolesnika educirani su i članovi njihovih obitelji. U 120 bolesnika uvedena je terapija enteralnim pripravkom. Edukacija je provedena u svih bolesnika s $NRS \geq 2$ i bolesnika za koje je liječnik procijenio da bi uskoro mogli ući u nutritivni rizik, a u skupini bolesnika s $NRS \geq 3$ u program su uključeni i članovi obitelji.

Navedena intervencija je dokazala opravdanost multidisciplinarnog pristupa u cilju poboljšanja kvalitete života hospitaliziranih onkoloških bolesnika.

Iskustva u primjeni supkutanog oblika trastuzumaba u Klinici za tumore

Andreja Jurić¹, Mirjana Pavlović², Vesna Pavlica³, Ana Tečić Vuger⁴, Robert Šeparović⁵, Tajana Silovski⁶, Davor August⁷

^{1,2,4,5,6}Odjel internističke onkologije Klinike za tumore Zagreb

³Klinička ljekarna Klinike za tumore Zagreb

⁷OB Karkovac

28.02.2015. godine je na listu lijekova HZZO-a uvršten trastuzumab u supkutanom obliku. U tom trenutku 137 bolesnica je primalo intravenski (iv) oblik lijeka. Uzimajući u obzir pretpostavljene financijske i organizacijske uštede te klinički dokazanu sigurnost i učinkovitost supkutanog oblika, započeli smo s promjenom načina primjene lijeka. Medicinske sestre su dodatno educirane, a bolesnici i njihove obitelji upoznati s prednostima novog načina primjene lijeka.

Po dobivanju odobrenja Povjerenstva za lijekove, prvi supkutani trastuzumab je apliciran u našoj Dnevnoj bolnici 12.03.2015., a do 31.03.2015., supkutani oblik trastuzumaba primijenjen je u 39 bolesnica. Od 137 bolesnica, koje su u trenutku uvrštenja supkutanog oblika primjene na listu lijekova primale iv oblik trastuzumaba, u njih 91 je liječenje nastavljeno supkutanom primjenom. U periodu od 12.03. do 01.11.2015. godine primijenjen je u ukupno 199 bolesnica. U navedenom periodu smo pratili proces primjene lijeka, pojavu nuspojava te promjene u organizaciji rada Dnevne bolnice (obzirom da supkutana primjena lijeka ne zahtjeva prethodnu laboratorijsku obradu i premedikaciju te kraće traje).

Analiza dobivenih podataka je pokazala optimizaciju rada u smislu značajne uštede vremena i sredstava uz povećano zadovoljstvo bolesnica u kojih je primijenjen ovaj oblik liječenja.

Upotreba lijekova na bazi indijske konoplje kod bolesnika liječenih u Klinici za tumore u listopadu 2015.

J. Pinjatela, R. Krnjak, A. Podvez Nevajda, K. Urch, J. Raguž, P. Vuković, A. Tečić Vuger

KBC Sestre Milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel internističke onkologije

Uvod: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske u listopadu 2015. donijelo je Pravilnik za reguliranje upotrebe lijekova na bazi indijske konoplje. Za ublažavanje tegoba kod onkoloških bolesnika, magistralne ili galenske pripravke koji sadrže tetrahidrokanabinol (THC), dronabinol ili nabilon (kao i gotove lijekove) propisuju liječnici obiteljske medicine na preporuku specijalista internističke onkologije te onkologije i radioterapije.

Cilj: Ispitivanje učestalosti primjene i informiranosti o lijekovima na bazi indijske konoplje kod bolesnika liječenih u Klinici za tumore.

Metoda: Od 100 anketiranih bolesnika, neoadjuvantnu terapiju primilo je 7% bolesnika, adjuvantnu terapiju 43%, a terapiju za metastatsku bolest 50% bolesnika.

54 % bolesnika se liječi radi karcinoma dojke, 27% radi karcinoma kolona i 19% radi karcinomom drugog porijekla.

Rezultati: 94% bolesnika zna da se preparati na bazi indijske konoplje koriste kod onkoloških bolesnika, a njih 25% zna nekoga tko uzima takve preparate. Preparata na bazi indijske konoplje uzima 9 % bolesnika od kojih se 66.6 % liječi od diseminirane bolesti, a 33.4% adjuvantno / neoadjuvantno. Svi navedeni uzimaju ulje kanabisa, svaki dan, 1-3 puta dnevno, 1-3 kapi. Većina tih bolesnika (77%) uzima preparate konoplje tijekom kemoterapije.

Zaključak: Preparata konoplje uzima relativno mali broj ispitanika (9%) uglavnom onih s metastatskom bolesti. Velik broj bolesnika smatra da uzimanje preparata kanabisa nema nuspojave (93%), niti interakcije s lijekovima kod kemoterapije (98%), te s obzirom na broj ispitanika koji se izjašnjavaju da o ovoj temi znaju malo ili ništa (74%), dade se zaključiti kako je važno provesti valjanu edukaciju i osoblja i bolesnika. Konačno definiranje medicinske indikacije, doziranje i kriteriji za propisivanje takvih lijekova kao i povećanje njihove dostupnosti u Hrvatskoj tek slijedi.

Povezanost nalaza bjelančevine Bcl-2 i protutijela na p53 u krvi bolesnica s karcinomom dojke

Maja Sirotković-Skerlev¹, Natalija Dedić Plavetić^{1,2}, Damir Vrbanc^{1,2}, Lada Bradić², Marina Vidović³, Milena Gnjidić², Ana Kulić⁴

¹ Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

² Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju, KBC Zagreb

³ Zavod za probavne tumore Klinike za onkologiju, KBC Zagreb

⁴ Zavod za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju, KBC Zagreb

Programirana smrt stanice – apoptoza regulirana je brojnim izvanjskim i unutarnjim čimbenicima uključujući obitelj bjelančevina Bcl-2 i bjelančevinu p53. Kočenje apoptoze jedno je od temeljnih obilježja karcinogeneze koje doprinosi povećanju tumorske mase bez obzira na proliferacijski potencijal stanica. Produkt proto-onkogenog bcl-2 – bjelančevina Bcl-2 je kočničar apoptoze i moguće ju je odrediti u krvi bolesnika s tumorima. Produkt tumor supresorskog gena p53 – bjelančevina p53 može pokrenuti proces apoptoze kao odgovor na stanični stres (npr. oštećenje DNA). Postoji funkcionalna povezanost između obitelji Bcl-2 i p53. Produkt mutiranog gena p53 gubi funkciju tumor supresorske bjelančevine a time i ulogu u poticanju apoptoze. Mutirani p53 ima duži poluvijek i nakuplja se u stanicama što može biti udruženo s imunološkim odgovorom domaćina. Tako su u nekih bolesnica s karcinomom dojke nađena protutijela na bjelančevinu p53 (p53Ab).

U ovom radu željeli smo ispitati prisutnost Bcl-2 i p53Ab u krvi bolesnica s karcinom dojke. Također smo željeli istražiti međusobnu povezanost ovih biljega povezanih s apoptozom kao i njihovo prognostičko značenje. Analizirali smo krv 61 bolesnice s karcinomom dojke i krv 20 zdravih ispitanica. Bjelančevinu Bcl-2 i p53Ab u krvi određivali smo metodom ELISA. Koncentracija Bcl-2 i p53Ab u krvi bila je statistički viša u bolesnica s karcinomom dojke u odnosu na zdrave ispitanice. Utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između Bcl-2 i p53Ab ($p < 0,0009$). Kaplan-Meierova analiza je pokazala da bolesnice koje imaju više vrijednosti oba biljega u krvi imaju statistički značajno kraće vrijeme petogodišnjeg preživljenja u odnosu na bolesnice s nižim vrijednostima ($p < 0,0002$). Multipla regresijska analiza je pokazala da je p53 nezavisan prognostički čimbenik. Naši rezultati ukazuju na povezanost Bcl-2 i p53Ab u bolesnica s karcinom dojke, kao i na prognostičko značenje kombinacije ovih biljega.

Postiradijacijska mijelopatija nakon palijativnog zračenja koštanih metastaza- prikaz slučaja

Marina Barić¹, Borislav Belev¹, Marija Bošnjak Pašić²

¹ Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

² Klinika za neurologiju, KBC Zagreb

Uvod: Neželjene posljedice radioterapije dijele se na akutne, subakutne i kasne učinke. Kasni učinci javljaju se 6 ili više mjeseci nakon provedene radioterapije. Kasna progresivna postiradijacijska mijelopatija rijetka je neželjena posljedica ozračivanja kralježničke moždine. Dvije su patohistološke promjene u podlozi postiradijacijske mijelopatije, oštećenje bijele tvari u rasponu od demijelinizacije do nekroze, te oštećenje malih vaskularnih struktura.¹ Boljim razumijevanjem o dozi ovisnih oštećenja kralježnice uzrokovanih zračenjem te razvojem novih metoda zračenja neželjene teške i ireverzibilne posljedice zračenja postale su iznimno rijetke. U nedavno objavljenoj reevaluaciji RTOG grupe (Radiation Therapy and Oncology Group) koja je uključila 235 pacijenata s metastazama u kralježnici koji su zračeni bilo s jednokratnom dozom od 8 Gy ili frakcioniranim zračenjem prema shemi 30 Gy u 10 frakcija, nije zabilježen niti jedan slučaj postiradijacijske mijelopatije. Dosadašnja istraživanja govore u prilog mišljenju da rizik od razvoja postiradijacijske mijelopatije koristeći nove metode zračenja gotovo ne postoji. Pregledom literature izdvaja se svega par izoliranih slučajeva postiradijacijske mijelopatije nakon primjene frakcioniranog zračenja prema shemi 3 Gy u 10 do 12 frakcija.^{2,3}

Prikaz bolesnika: Bolesnik u dobi od 70 godina javio se u kolovozu 2015. u hitnu službu zbog novonastale slabosti, boli i utrnutosti desne noge. Tegobe su počele desetak dana ranije i postupno se pogoršavale, tako da je prilikom pregleda u hitnoj službi za hod morao koristiti podlaktičnu štaku. Negirao je recentnu traumu i febrilitet. U antigravitacijski (AG) položaj je aktivno dovodio gornje ekstremitete i simetrično ih održavao, lijeva noga mu je u AG položaju bila niže položena, a desna noga odmah tonula prema podlozi. Navodio je hipoesteziju ispod razine mamilu, hod mu je bio paraparetičan, imao je održanu kontrolu nad sfinkterima. Priložio je nalaz MR 3T cijele kralježnice, snimljen dan ranije, kojime je prikazan trup i desni pedunkl Th1 kralješka promijenjene koštane strukture u smislu infiltracije, uz masnu konverziju koštane srži C7, Th2 i Th3 kralješka nastalu nakon iradijacije i ekspaniranu medulu zbog edema koji se pratio do Th12 prostora. Na postkontrastnim presjecima u Th1 segmentu bila je vidljiva ovalna zona nepravilne rubne postkontrastne imbibicije, veličine 30x9x7 mm koja je prvenstveno odgovarala iradijacijskoj nekrozi. Bolesnik je naveo kako od ranije boluje od šećerne bolesti tip 2 i triholeukemije u stabilnoj fazi bolesti, a u srpnju 2014. mu je napravljena laparoskopska radikalna prostatektomija zbog adenokarcinoma prostate. Zbog visokih vrijednosti PSA (3.49 ng/mL), postoperativno mu je napravljen kolinski PET/CT kojime je nađena patološka akumulacija u području trupova Th1 i Th3 kralješka (SUV 9.9, odnosno 3.9). Krajem listopada i početkom studenog 2014. provedena je palijativna iradijacija koštanih metastaza Th1 do Th3. Aplicirano je 30 Gy u 10 frakcija. Tijekom zračenja uzimao je Medrol 16 mg te je primio prvu aplikaciju Eligarda, 22.5 mg supkutano. Zadnja onkološka kontrola bila je u srpnju 2015., kada nije bilo znakova povrata bolesti, a PSA je bio 0,00. S obzirom na anamnestičke podatke i novonastali neurološki deficit, indiciran je prijem u Kliniku za onkologiju. U sklopu obrade napravljena je scintigrafija kosti kojom nije nađeno patološkog nakupljanja radiofarmaka u kralježnici te dodatne pretrage uključujući pregled očne pozadine, određivanje koncentracije vitamina B12, folne kiseline, hormona štitnjače, aquaporinskih protutijela, serološko testiranje na sifilis, punkcijsku analizu likvora uz PCR na tuberkulozu u likvoru. Rezultati svih zatraženih pretraga bili su uredni. EMNG nalaz je upućivao na senzomotornu polineuropatiju, vjerojatno jatrogenu ili paraneoplastičnu, uz pridružene znakove centralnog oštećenja. S obzirom na MR nalaz te da nije nađeno znakova povrata bolesti, infekcije SZS-a, niti drugog patološkog zbivanja koje bi objasnilo novonastali motorički ispad, postavljena je dijagnoza postiradijacijske mijelopatije. Započeto je liječenje visokim dozama kortikosteroida, bez poboljšanja neurološkog deficita. Osmi dan hospitalizacije kod bolesnika je došlo do naglog razvoja slabosti desne ruke i trnjenja desnog obraza. Napravljen je hitni MR mozga kojime je nađena zona akutne/subakutne ishemije u lateralnom dijelu lijevog talamusa i stražnjem kraku kapsule interne te arteriovenska fistula u području polus frontalis parasagitalno lijevo, bez druge patologije. Bolesnik je po stabilizaciji stanja upućen na liječenje u hiperbaričnoj komori.

Zaključak: Postiradijacijska nekroza je teška i najčešće ireverzibilna posljedica ozračivanja kralježničke moždine koja je korištenjem novih radioterapijskih metoda postala izuzetno rijetka. Ipak, opisani sporadični slučajevi otvaraju

pitanje jesu li neki bolesnici pod povećanim rizikom od razvoja postiradijacijske mijelopatije zbog još neutvrđenih predisponirajućih faktora, komorbiditeta ili drugih terapijskih metoda koje primijenjene konkomitantno s radioterapijom povećavaju toksičan učinak zračenja na kralježničku moždinu.

[Endnotes]

- 1 Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 2001; 21:247.
- 2 Pompili A *et al.* Symptomatic spinal cord necrosis after irradiation for vertebral metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):e53-6.
- 3 Lewitzki V *et al.* Radiation myelitis after hypofractionated radiotherapy with concomitant gefitinib. *Radiat Oncol.* 2015 Jan 29;10:29.

Sažeci

Kritičko čitanje kliničkih studija

Marko Skelin¹, Robert Šeparović², Eugen Javor², Andrea Jurić²

¹*Opća bolnica Šibenik, Stjepana Radića 83, Šibenik*

²*KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Ilica 197, Zagreb*

Uvod: Klinička ispitivanja su znanstveno-medicinska ispitivanja koja se provode na zdravim ili bolesnim ispitanicima koji su dobrovoljno dali pristanak za sudjelovanje, a namijenjena su otkrivanju ili provjeri farmakokinetičkih i farmakodinamičnih svojstava lijeka; otkrivanju nuspojava lijeka; otkrivanju interakcija lijekova; ispitivanju sigurnosnog profila lijeka kao i njegove učinkovitosti. Klinička ispitivanja važan su i neizostavan dio napretka suvremene medicine i zdravstvene skrbi te su temelj medicine zasnovane na dokazima.

Rezultati kliničkih ispitivanja koriste se za registraciju lijeka u različitim zemljama svijeta te u znanstvene svrhe u svrhu unapređenja smjernica za liječenje bolesti. Upravo zbog navedenih razloga važno je da zdravstveni djelatnici znaju tumačiti rezultate kliničkih studija kako bi ih mogli primjeniti u svakodnevnom radu.

Cilj radionice: kroz interaktivni pristup upoznati sudionike s pojmovima vezanima za kliničke studije. Biti će prikazana klinička studija kroz koju će sudionici moći dobiti uvid u pojmove vezane za kliničke studije kao i u pravilno tumačenje njihovih rezultata. Za vrijeme trajanja radionice biti će održano nekoliko predavanja u kojima će sudionici još jednom moći dobiti uvid u pojmove koji se koriste u tumačenju rezultata kliničkih studija.

Ishodi učenja: Nakon radionice, sudionici će dobiti jasan uvid u kritičko čitanje kliničkih studija što će im koristiti u njihovom svakodnevnom radu.

Provođenje kliničkih studija u praksi

Andreja Jurić

Odjel internističke onkologije Klinike za tumore, Zagreb

Najvažniji propisi kojima se regulira provođenje kliničkih ispitivanja su; etički principi proistekli iz Helsinške deklaracije, smjernice dobre kliničke prakse Međunarodne konferencije za harmonizaciju, Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima Republike Hrvatske te pravilnik o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi Republike Hrvatske. Glavna načela i temeljni cilj etičkog pristupa prilikom provođenja svakoga kliničkog ispitivanja jesu zaštita prava, sigurnosti, dobrobiti i povjerljivosti podataka ispitanika te točnost i pouzdanost rezultata. Svi članovi tima uključeni u kliničko ispitivanje obvezni su slijediti te propise i njihova načela.

Informirani pristanak (središnje mjesto u zaštiti ispitanika) je suglasnost ispitanika za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju. Pojam «informirani pristanak» ujedno označava i postupak kojim ispitivač mogućim ispitanicima objašnjava sve elemente kliničkog ispitivanja, svrhu ispitivanja, lijek koji se ispituje, druge mogućnosti liječenja, koristi i rizike te prava ispitanika. Postupak detaljnog informiranja ispitanika nastavlja se i tijekom ispitivanja. U svakom trenutku liječnik koji provodi ispitivanje mora obavijestiti ispitanika o novim spoznajama koje bi mogle utjecati na njegovo sudjelovanje u ispitivanju.

Plan ispitivanja (protokol) je dokument kojim se propisuje dizajn kliničkog ispitivanja, uvjeti za provođenje ispitivanja (uključni i isključni kriteriji), te raspored pretraga i postupaka koji će se provoditi.

Prije uključivanja prvog ispitanika u kliničko ispitivanje svi ispitivači i članovi tima moraju proći treninge kojima se prolazi kroz sve aspekte ispitivanja, te ICH-GCP trening. Na taj način članovi tima dobivaju pristup elektronskoj bazi podataka (CRF-case report form) u koji se tijekom trajanja ispitivanja unose podaci za svakog ispitanika pojedinačno od trenutka skrininga, randomizacije, sve do zadnjeg dana sudjelovanja u ispitivanju.

Dužnosti i obveze članova studijskog tima su sve postupke tijekom ispitivanja sprovoditi prema propisima zadanim u planu ispitivanja, komunikacija s motriteljima kliničkih ispitivanja, praćenje i obavijesti o nuspojavama i štetnim događajima, praćenje izmjena u protokolu kliničkog ispitivanja te čuvanje i pravilna pohrana medicinske dokumentacije.

Farmakoekonomska analiza ljekarničkih intervencija kroz prikaz slučaja bolesnika

D.Vitezić¹, T.Silovski², L. Bach Rojky³, M.Skelin⁴, D.Arbanas⁵, T.Govorčinović⁶, M.Kranjec Šakić⁷

¹KBC Rijeka-Zavod za kliničku farmakologiju, 51000 Rijeka, Krešimirova 42

²Tajana Silovski, KBC Sestre milosrdnice-Klinika za tumore-Odjel za internističku onkologiju, 10000 Zagreb, Ilica 197

³Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za farmakologiju, 10000 Zagreb, A.Kovačića 1

⁴Opća bolnica Šibenik, Ljekarna, 22000 Šibenik, Stjepana Radića 83

⁵Karlovačke Ljekarne, 47000 Karlovac, Kralja Tomislava 19 A

⁶Hrvatska ljekarnička komora, 10000 Zagreb, Martićeva 27/II

⁷KBC Sestre milosrdnice, 10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

Uvod: Troškovi zdravstva i troškovi za lijekove imaju izraziti porast u svijetu i u Hrvatskoj, a navedeni je porast posebno izražen u području lijekova za liječenje malignih bolesti. Razlog za navedeno je porast broja novih, skupih lijekova visoke tehnologije, porast broja bolesnika povezan s kvalitetnijim i ranijim dijagnosticiranjem bolesnika te opće starenje stanovništva. Stoga je u području takvih novih mogućnosti liječenja u onkologiji od izuzetne važnosti za donošenje ispravne odluke korištenje farmakoekonomike. Svrha farmakoekonomskog principa je u identificiranju, mjerenju i usporedbi troškova, i ishoda primjene farmaceutske proizvoda odnosno zdravstvenih intervencija. Nalazi se u središtu procjene zdravstvenih tehnologija kao multidisciplinarnog procesa kojim se sa zdravstvenog, socijalnog, gospodarskog i etičkog aspekta analiziraju podaci koji se odnose na uporabu zdravstvene tehnologije [lijekovi, medicinski uređaji, procedura i sl.] i to na sustavan, transparentan, nepristran i jasan način.

Cilj radionice: je kroz aktivnu diskusiju i retrospektivan pregled liječenja dobiti uvid u korištenje farmakoekonomike u svakodnevnom radu te analiza ljekarničkih intervencija i njihovo dokumentiranje u svrhu vrednovanja rada onkološkog ljekarnika. Kroz prikaz slučaja iz prakse prikazati način na koji onkološki ljekarnik utječe na optimizaciju terapije, sudjeluje u radu MDT, te sudjeluje u savjetovanju i razgovoru s onkološkim bolesnikom i članovima njegove obitelji.

Ishodi učenja: po završetku radionice sudionici će dobiti jasan uvid na koji način analizirati ljekarničke intervencije, kako ih klasificirati i na koji način ukazati na neophodnost prisustva onkološkog ljekarnika u multidisciplinarnom timu.

Farmakogenetičko testiranje–personalizirani pristup liječenju kolorektalnog karcinoma kroz prikaz slučaja

R.Šeparović¹, I.Kirac², M.Skelin³, T.Silovski¹, T.Govorčinović⁴, M.Kranjec Šakić⁵, E.Javor⁶

¹KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju; 10000 Zagreb, Ilica 197

²KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Odjel za kiruršku onkologiju; 10000 Zagreb, Ilica 197

³Opća bolnica Šibenik, Ljekarna, 22000 Šibenik, Stjepana Radića 83

⁴Hrvatska Ljekarnička komora, 10000 Zagreb, Martićeva 27/II

⁵KBC Sestre milosrdnice, Ljekarna 10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

⁶KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Ljekarna; 10000 Zagreb Ilica 197

Uvod: Farmakogenetikom se povezuju promijene nagenomu s odgovorom bolesnika na lijekove. Farmakogenetske analize se rutinski koriste u praćenju i rasvijetljavanju težih nuspojava. Postepeno ulaze u protokole liječenja prije odluke o primjeni terapije antineoplastičnim lijekovima. Učestalost nuspojava i nepredvidivost odgovora na terapiju u onkoloških bolesnika stavio je u središte istraživanja upravo farmakogenetiku kao pomoć u stratificiranju pacijenata. Tijekom ove radionice na primjeru liječenja kolorektalnog karcinoma prikazati će se mogućnosti koje nam daje farmakogenetika i naglasiti u kojim dijelovima korištenja dobivenih informacija treba biti oprezan.

Cilj radionice: kroz interaktivni pristup upoznati sudionike s pojmovima vezanima za genetsko i farmakogenetsko testiranje. Biti će prikazan slučaj kroz koju će sudionici moći dobiti uvid u pojmove vezane uz farmakogenetsko testiranje kao i u pravilno tumačenje njihovih rezultata. Za vrijeme trajanja radionice biti će održano nekoliko predavanja u kojima će sudionici dobiti pregled sadašnjeg načina liječenja kolorektalnog karcinoma, nuspojava i genetskog odnosno farmakogenetskog testiranja i njihove uloge u kliničkoj primjeni.

Ishodi učenja: Nakon radionice, sudionici će dobiti jasan uvid u uporabu farmakološkog i genetskog testiranja u liječenju kolorektalnog karcinoma što će im koristiti u njihovom svakodnevnom radu.

Ljubav i seksualnost kod onkoloških bolesnika

Prim.dr.sc.Goran Arbanas,dr.med.

Klinika za psihijatriju Vrapče, 10000 zagreb, Bolnička cesta 32 ,Zavod za forenzičku psihijatriju

Oboljeli od karcinoma se susreću sa nizom psihičkih posljedica (suočavanje sa teškom bolesti, žalovanje za izgubljenim funkcijama, anksioznost, depresivnost, strah od budućnosti), među kojima su često zanemarene promjene u području ljubavi i seksualnosti.

Zbog same bolesti, ali i zbog liječenja (npr. kemoterapija, radioterapija) dolazi do niza fizičkih promjena koje za posljedicu mogu imati oštećenje seksualnog zdravlja (npr. jatrogena menopauza, promjena hormonskog statusa, atrofija sluznice rodnice). Neki od čestih seksualnih problema jesu smanjena seksualna želja, problemi u uzbuđivanju, dispareunija.

Međutim, osim fizičkih, dolazi i do psiholoških promjena koje utječu na seksualnost (smanjeno samopoštovanje, promijenjena slika o tijelu, strah od gubitka privlačnosti partneru/ici, depresija) koji za posljedicu mogu imati izbjegavanje seksualnih odnosa, smanjenu seksualnu želju, smanjenje intimnosti.

Osim seksualnosti, nerijetko dolazi do gubitka intimnosti između partnera, slabljenja komunikacije, zbog čega može biti ugrožena njihova ljubav i bliskost.

Obzirom da pacijenti u pravilu ne započinju sami govoriti o problemima u području seksualnosti i ljubavi, svaki stručnjak koji sudjeluje u liječenju oboljelih od karcinoma trebao bi naučiti vještine komunikacije i razgovaranja o seksualnosti i ljubavi, te jednostavne metode savjetovanja u području seksualnog zdravlja. Ovo savjetovanje treba uključivati edukaciju o fiziologiji i psihologiji seksualnosti, savjetovanje o korištenju seksualnih igračaka, mašte, stimulacije; poboljšanje komunikacije među partnerima, poticanje njihova međusobnog razgovora, istraživanja i eksperimentiranja u promijenjenim uvjetima, te učvršćivanje njihove veze, ljubavi i bliskosti.

Handwriting practice lines consisting of 25 horizontal dashed lines.



MJESTO I VRIJEME
ODRŽAVANJA SASTANKA
Hotel Panorama Zagreb
20.-21. studeni 2015.