

5. SIMPOZIJ I GODIŠNJI SASTANAK

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

5th SYMPOSIUM AND ANNUAL MEETING

OF CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

6. RADNI SASTANAK RADNE GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU BOLNIČKE SEKCIJE HFD-a

6th WORKING GROUP MEETING OF ONCOLOGY PHARMACISTS

22. - 25. studeni 2012. Four Points by Sheraton, Panorama Zagreb

KNJIGA SAŽETAKA



Kod
uznapredovalog
PNET-a

Započnite s AFINITOROM – Vaš izbor temeljen na dokazima

Za bolesnike s UZNAPREDOVALIM
NEUROENDOKRINIM TUMORIMA
S PRIMARNIM SIJELOM U PANKREASU

Kratki Sažetak opisa svojstava lijeka ¹:

Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari: Afinitor 5 mg i 10 mg tablete (everolimus).
Terapijske indikacije: Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore: Afinitor je indiciran u kombinaciji s eksemestanom za liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, a negativnog na HER2/neu, u žena u postmenopauzi bez simptomatske visceralne bolesti, u kojih je došlo do povrata bolesti ili progresije nakon nesteroidnog inhibitora aromataze. **Neuroendokrini tumori s primarnim sijenom u pankreasu:** Afinitor je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastaziranih, dobro ili umjereno diferenciranih neuroendokrinih tumora s primarnim sijenom u pankreasu, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću. **Karcinom bubrežnih stanica:** Afinitor je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja lijekovima koji ciljano djeluju protiv čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF-ciljana terapija). **Doziranje i način primjene:** Preporučena doza je 10 mg everolimusa jednom dnevno. Zbrinjavanje teških i/ili nepodnošljivih nuspojava na koje se sumnja može zahtijevati promjenu doze. Doza Afinitora može biti smanjena ili doziranje može biti privremeno zaustavljeno nakon čega treba započeti s ponovnom primjenom u dozi od 5 mg dnevno. Ako je potrebno smanjiti dozu, predložena doza je 5 mg dnevno. Sigurnost primjene i djelotvornost Afinitora u djece od 0 do 18 godina starosti nije utvrđena. U starijih bolesnika (≥ 65 godina) i onih s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) dozu treba sniziti na 5 mg dnevno. Everolimus se ne preporučuje koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Afinitor treba progutati cijele sa čašom vode, jednom dnevno u isto vrijeme svakog dana, dosljedno ili s hranom ili bez nje. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili bilo koju od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** **Neinfektivni pneumonitis:** Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) je opisan u 12% bolesnika koji su uzimali Afinitor. Neki su slučajevi bili teški i u rijetkim su prilikama zabilježeni smrtni ishodi. Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave bilo koje nove respiratorne simptome ili njihovo pogoršanje. **Infekcije:** Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući pneumoniju, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza ili kandidijaza i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitisa B virusa, bile su opisane u bolesnika koji su uzimali Afinitor. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do respiracijske insuficijencije ili zatajenja jetre) i ponekad sa smrtnim ishodom. Već postojeće infekcije trebaju se potpuno izliječiti prije početka liječenja Afinitorom. Tijekom uzimanja Afinitora treba budno pratiti simptome i znakove infekcija. **Reakcije preosjetljivosti:** Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo uz osjećaj vrućine, bol u prsima ili angioedem (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja disanja) zapažene su uz everolimus. **Ulceracije usne šupljine:** Ulkusi usne šupljine, stomatitis i upala sluznice usne šupljine bili su zapaženi u bolesnika liječenih Afinitorom. U ovim se slučajevima preporučuje topikalno liječenje, ali treba izbjegavati vodice za ispiranje usta koje sadrže alkohol ili

peroksid, jer one mogu pogoršati stanje. Antimikotici se ne smiju koristiti ako nije dijagnosticirana gljivična infekcija. **Slučajevi zatajenja bubrega:** Slučajevi zatajenja bubrega (što uključuje i akutno zatajenje bubrega), od kojih su neki završili smrću, bili su uočeni u bolesnika liječenih Afinitorom. Kod bolesnika treba pratiti funkciju bubrega osobito ako bolesnici imaju dodatne čimbenike rizika koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega. **Laboratorijski testovi i praćenje:** U kliničkim ispitivanjima je zabilježeno povišenje kreatinina u serumu, obično blago, i proteinurija, zatim hiperglikemija, hiperlipidemija i hipertrigliceridemija, kao i sniženje hemoglobina, limfocita, neutrofila i trombocita. Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz ura u krvi, proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, zatim praćenje glukoze u serumu natašte, kao i praćenje kompletne krvne slike, prije početka terapije Afinitorom i povremeno nakon toga. **Karcinoidni tumori:** Sigurnost primjene i djelotvornost Afinitora u bolesnika s karcinoidnim tumorima nije utvrđena. **Interakcije:** Treba izbjegavati istodobnu primjenu s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpom za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (Pgp). Ako se Afinitor uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom, bolesnike treba pratiti radi nuspojava opisanih u informacijama o lijeku oralno primijenjenih CYP3A4 supstrata. **Oštećenje jetre:** Afinitor se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). **Cijepljenja:** Tijekom liječenja Afinitorom treba izbjegavati primjenu živih cjepiva. **Laktoza:** Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. **Komplikacije zacjeljivanja rane:** Oprez je potreban pri primjeni Afinitora u vrijeme oko kirurškog zahvata. **Nuspojave:** Vrlo česte nuspojave ($\geq 1/10$): infekcije, anemija, trombocitopenija, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, anoreksija, disgeuzija, glavobolja, pneumonitis, dispneja, epistaksa, kašalj, stomatitis, proljev, upala sluznice, povraćanje, mučnina, osip, suhoća kože, svrbež, poremećaj noktiju, umor, astenija, periferni edem, vrućica, gubitak tjelesne težine. Česte nuspojave ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): leukopenija, limfopenija, neutropenija, diabetes mellitus, hipofosfatemija, hipokalijemija, hiperlipidemija, hipokalcemija, dehidracija, nesanicija, konjunktivitis, edem oćnog kapka, hipertenzija, hemoragija, plućna embolija, hemoptiza, suhoća usta, bolovi u abdomenu, bol u ustima, dislagija, dispepsija, povišenje ALT-a, povišenje AST-a, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, eritem, ljuštenje kože, akneiformni dermatitis, onihoklaza, kožne lezije, blaga alopecija, artralgija, povišenje kreatinina, zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), proteinurija, bol u prsima. **Način izdavanja:** Na recept. **Napomena:** Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku (listopad 2012.).

Ovaj promotivni materijal sadržava bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima (NN 118/09). Sastavni dio ovog oglašavanja je i zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka.

LITERATURA: 1. Afinitor Sažetak opisa svojstava lijeka, Novartis Hrvatska d.o.o., listopad 2012.

Nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37 b, 10 000 Zagreb
tel. 01 6274 220, fax. 01 6274 255

Klasa: UP/I-530-09/09-01/329, UP/I-530-09/09-01/330

Datum sastavljanja: 08.11.2012.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

AFINITOR®
(everolimus) Tablete
Promijenite kolosjek

PETI SIMPOZIJ I GODIŠNJI SASTANAK
HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU

Sažeci predavanja

ORGANIZATORI SASTANKA

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a

Radna grupa za onkološku farmaciju sekcije za bolničku ljekarničku djelatnost HFD-a

Farmaceutsko – biokemijski fakultet

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

Davorin Herceg

Sven Kurbel

Klaus Meier

Vesna Pavlica

Stjepko Pleština

Rudolf Tomek

Dragan Trivanović

Željko Vojnović

Damir Vrbaneć

Darko Županc

Tihana Govorčinović

KNJIGU SAŽETAKA UREDILI

prof.dr. Damir Vrbaneć

Mr.sc. Ivan Bilić

Pod pokroviteljstvom

MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE HRVATSKE

PROGRAM 5. SIMPOZIJA I GODIŠNJEG SASTANKA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZa

Četvrtak, 22.11.2012

20.00 Dobrodošlica i domjenak

Petak, 23.11.2012.

08.30-09.30 Novosti u bazičnim istraživanjima u onkologiji

Voditelji: S.Kurbel, Z.Dembić

- Genetska sklonost i imunološki nadzor raka /Z.Dembić, Oslo
- Može li nanotehnologija pomoći onkologiji? /K.Pavelić
- New insights in tumor cell glucose metabolism /H.J.Seitz, Hamburg

09.35-10.25 Uloga biomarkera u terapiji solidnih tumora

Voditelji: K.Pavelić, N.Dedić-Plavetić

- Circulating tumor cells as novel biomarkers in cancer biology /T. Gorges,Hamburg
- Uloga biomarkera u terapijskoj odluci /N.Dedić-Plavetić

10.25-10.50 Pauza za kavu

10.50-12.10 Novosti u liječenju solidnih tumora

Voditelji: D.Zupanc, M.Gnjidić

- Novosti u liječenju HER2-pozitivnog raka dojke /D.Zupanc
- Novosti u liječenju tumora bubrega /M. Gnjidić
- Kastracijski rezistentan karcinom prostate-novi pomaci /B. Belev
- Važnost genske analize u današnjem liječenju karcinoma pluća /B. Čučević

12.15-13.15 Satelitski simpozij Roche

13.15-14.15 Ručak

14.15-14.45 Satelitski simpozij Sanofi-aventis

- 14.50-16.00**
- **ASCO highlights /izvješće s godišnjeg sastanka Američkog društva za kliničku onkologiju održanog u Chicagu/** S.Pleština
 - **ESMO/EMCC highlights /izvješće s kongresa Europskog društva za internističku onkologiju održanog u Beču /** D.Vrbanec
 - **ASTRO highlights / izvješće s godišnjeg sastanka Američkog društva za radioterapijsku onkologiju održanog u Bostonu/** A.Juretić

16.00-16.40 Način života i rak

Voditelji: R.Dobрила-Dintinjana, S.Pleština

- Prehrana i karcinogeneza /R. Dobрила-Dintinjana
- Debljina i rak /I. Bilić

16.40-17.00 Pauza za kavu

17.00-17.50 Rak dojke

Voditelji: R.Šeparović, J.Jakić-Razumović

- Moguće posljedice razlika pojavnosti tumorskih tipova DCIS i invazivnog raka dojke /S. Kurbel, B.Dmitrović
- Prognostički i prediktivni čimbenici u raku dojke-rezultati naših istraživanja /J.Jakić-Razumović
- Trostruko negativan rak dojke /R.Šeparović

17.50-19.00 Rak dojke

- **Okrugli stol: Sentinel limfni čvor u ranom raku dojke** / M. Stanec, D.Mijatović, J. Jakić-Razumović, P. Podolski, D. Vrbanc, D. Huić

Subota, 24.11.2012.

08.00-08.40 Redovna godišnja skupština Hrvatskog društva za internističku onkologiju

08.45-10.15 Melanom

Voditelji: D.Herceg, M.Weichenthal

- Biološka terapija melanoma /M. Weichenthal, Kiel
- Nuspojave biološke terapije melanoma /N. Dabelić
- Imunoterapija metastatskog melanoma /S. Pleština
- Nuspojave imunoterapije metastatskog melanoma /D. Herceg

10.15- 10.45 Soft Tissue Sarcoma-State of the Art Treatment /T.Brodowicz, Vienna

10.45-11.10 Pauza za kavu

11.10 -12.10 Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju solidnih tumora

Voditelji: J.Grah, A.Juretić

- Opći principi konkomitantne kemoradioterapije /J.Grah
- Kvaliteta života bolesnika s tumorima glave i vrata liječenih kemoradioterapijom /T.Herceg
- Kemoradioterapija mokraćnog mjehura /M.Solarić

12.15-13.15 Satelitski simpozij Novartis

13.15-14.15 Ručak

14.15-14.45 Satelitski simpozij Abbott

14.45-15.20 Slobodne teme

Voditelji: R.Zorica, Ž.Vojnović

- Srčani sigurnosni profil trastuzumaba kod bolesnika starije životne dobi /Lj. Vazdar
- Neopitelni tumori jajnika /R. Zorica

15.20-16.45 Okrugli stol : prikaz izabranih slučajeva liječenja onkoloških bolesnika

Voditelji: B.Belev, D.Vrbanc

Sudionici: Ž.Vojnović, D.Trivanović, M.Vidović, M.Bašić-Koretić, F.Grubišić-Čabo

16.45-17.15 Pauza za kavu

17.15-18.15 Prikaz izabranih postera

Voditelji: S.Kurbel, I.Bilić

KONGRESNA VEČERA

6. RADNI SASTANAK GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU BOLNIČKE SEKCIJE HFD –a.

Subota, 24.11.2012.

08.30-09.45 Sustav kvalitete i sigurnosti bolesnika vezano uz pripravu AL pod kontrolom bolničkog ljekarnika

Voditelji: D.Vrbanec, H.Šobat, D.Vrdoljak, V.Kopecki

- Uloga multidisciplinarnog tima u liječenju onkološkog bolesnika /D.Vrdoljak
- Individualizacija terapije /D.Vrbanec
- Nadzor nad dozama i ciklusom primjene terapije /V.Pavlica
- Quality management vezano uz sigurnost bolesnika i središnju pripravu antineoplastičnih lijekova i značaj središnje pripreme antineoplastičnih lijekova /H.Šobat
- Odobranje zahtjeva za antineoplastične lijekove s fonda posebno skupih lijekova HZZO-a /D.Vukičević

09.45-10.00 Pauza za kavu

10.00-12.15 Ljekarnička skrb onkološkog bolesnika: prikaz slučaja i radionica

Voditelji: V.Bačić-Vrca, M.Canjuga, M.Koroman, S.Vladimir-Knežević

Sudionici: J.Vrbanec, T.Govorčinović, A.Ramić

12.15-13.15 Satelitski simpozij Novartis

13.15-14.15 Ručak

14.15-14.45 Satelitski simpozij Abbott

14.45-15.00 Farmakoeekonomski aspekti pripreme AL unutar bolničke ljekarne

Voditelji: H.Šobat, D.Vukičević, V.Pavlica

- Farmakoeconomika u onkologiji danas /D.Vitezić

15.00-16.45 Stručni i medicinski aspekti nutritivne potpore onkoloških bolesnika vezano za bolničku ljekarnu

Voditelji: Z.Lončar, N.Ratovnik-Kozjek, B.Belev, M.Sonc

- Febrilna neutropenija-današnji stavovi u liječenju /B.Belev
- Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicijsku i palijativnu skrb u Europi (preporuke Europske udruge za palijativnu skrb) /Z.Lončar

15.30-15.45 Pauza za kavu

- Indikacije za parenteralnu prehranu /LJ.Štefančić
- Tumorska kaheksija /N.Gračić
- Nutritivna skrb palijativnoga bolesnika-iskustva Enote za klinično prehrano OI Ljubljana /N.Ratovnik-Kozjek
- Liječenje maligne boli /L.Fumić-Dunkić
- Rasprava

KONGRESNA VEČERA

Genetska sklonost i imunološki nadzor raka

Zlatko Dembić

Zavod za oralnu biologiju, Sveučilište u Oslu, Norveška

Recent novel therapies regarding breast cancer involve various cytokine treatments that promote anti-cancer specific adaptive immunity. However, success of therapies might be greatly improved provided all risk factors were known. Cancer has a multi-factorial genetic susceptibility. The immune system can contribute to genetic risk to cancer; first, innate immunity can provide stimulation of cell growth by inflammation, a well-known tumor promotion factor, and second, adaptive immunity can detect and eliminate cancer cells according to the immunosurveillance hypothesis. An increased former capacity or a weakness in the latter ability would increase susceptibility to cancer. Evidence that adaptive immunity has a role in cancer development comes from numerous sources. In the presentation, novelties about the search for predisposing factors for cancer, in general, will be discussed. These include recent epigenetic and microRNA studies. Lastly, our own research will be presented. We have analyzed the association of a single nucleotide polymorphism (SNP) in the gene encoding the IL-12 subunit p40 (IL12B) with breast cancer in a case-control study. The rationale for choosing this gene was that there is a recent interest in testing pro-inflammatory cytokine IL-12 as a possible anti-cancer drug. However, inflammation is known to be a risk for various types of cancer. Therefore, learning more about regulation of the immune response should give us the ability to avoid adverse effects of such treatments.

Neke novije terapije raka dojke uključuju citokine koji stimuliraju anti-tumorsku adaptivnu imunost. Međutim, uspješnost terapija mogla bi biti uvelike poboljšana ukoliko bi svi rizični faktori bili poznati. Rak je multifaktorijelna genetska bolest. Imunološki sustav može doprinijeti povećanju rizičnosti, prvo, prirođena imunost može stimulirati rast stanica putem upale koja je vrlo dobro poznata kao faktor rizika, i drugo, adaptivna imunost koja može prepoznati i eliminirati stanice raka prema hipotezi o imunološkom nadzoru. Povećanje prepoznavanja i eliminiranja zloćudnih stanica može smanjiti rizik, a suprotno, povećati predispoziciju za rak. Dokazi da adaptivna imunost sudjeluje u sklonosti ka raku dolaze iz različitih izvora. U prezentaciji bit će spomenuti noviteti u istraživanju sklonosti pojava raka i tumora koja uključuju i epigenetiku te mikroRNK kao regulatore genetske ekspresije. Na kraju, spomenut će se i vlastito istraživanje u kojem se analizirao polimorfizam IL-12B gena u studiji s rakom dojke (slučaj-kontrola). Ovaj gen je izabran za analizu zbog toga što se pro-upalni IL-12 citokin testira kao moguća adjuvantna terapija bolesnika s različitim tipovima raka. Budući da je upala poznati čimbenik sklonosti ka raku, poznavajući bolje regulaciju imunološkog odgovora dat će nam priliku kako izbjeći nuspojave takvih terapija ubuduće.

Može li nanotehnologija pomoći onkologiji?

Krešimir Pavelić

Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Nanotehnologija je multidisciplinarna djelatnost u kojoj se isprepliću fizika, kemija, biomedicina i tehničke (inženjerijske) znanosti; podrazumijeva istraživanje i razvoj sredstava koja sveukupno ili u svojim pojedinim komponentama imaju dimenzije između 1 i 1.000 nm (dakle raspon dimenzija od atoma do substaničnih struktura). Već danas nanotehnologija pruža veliki doprinos području medicine, opskrbljujući pojedine medicinske discipline raznovrsnim sredstvima, testovima i načinima liječenja. Poglavito u onkologiji nanotehnologija pruža nove sustave za isporuku lijekova usmjerenih protiv raka, nova i bolja kontrastna sredstva za slikovni prikaz tumora, kao i nove dijagnostičke postupke temeljene na visokoprotlačnoj analitici (DNA i proteinski čipovi). Fundamentalna prednost nanotehnologije već danas se očituje u specifičnoj isporuci lijekova i oslikavanju tumora te praćenju učinkovitosti konvencionalne terapije zahvaljujući temeljnom svojstvu nanoproizvoda da prelaze biološke barijere. Nanotehnologijom proizvedeni liposomi koriste se u isporuci lijekova protiv raka (to je jedan od prvih primjera implementacije nanotehnologije u onkologiji). Također je razvijeno ciljano rezonantno magnetsko oslikavanje kontrastnim sredstvima na principu nanotehnologije. Razvoj nanosenzora i spomenutih visokoprotlačnih analitičkih metoda temeljenih na nanotehnologiji omogućit će ranu detekciju prekanceroznih i zloćudnih lezija iz bioloških uzoraka. Nadalje, razvijaju se tzv. nanomotori, koji predstavljaju uspješnu kopiju bioloških motora, a koji se mogu koristiti za "upumpavanje" lijekova izravno u stanicu. Danas se istražuje tisuće nanovektora – sustava za ciljanu isporuku lijekova. Sistematičnom kombinacijom tih vektora s lijekom izbora i/ili biološkim agensom razvit će se širok spektar novih personaliziranih terapijskih agensa. Razvoj nanosenzora, molekularnih motora, sustava za nanokirurgiju i isporuku lijekova mogao bi u bliskoj budućnosti predstavljati istinski proboj u borbi protiv zloćudnih tumora.

New Insight in Tumor Cell Glucose Metabolism

H.J. Seitz

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

It is well known that tumors and its metastases primarily metabolize glucose only to lactate (gaining just 2 ATP instead of 36 - 38 ATP using in addition the mitochondrial pathways) even when oxygen supply is sufficient. This phenomenon is called aerobic glycolysis (and for tumor cells discovered by Otto Warburg more than 80 years ago). Now new findings in tumor cell metabolism (i) explain the advantage of this pathway for the tumor cells, (ii) show the way of tumor specific regulation of 2 key enzymes of glycolysis: the phosphofructokinase and pyruvate kinase enabling the high flux of metabolites and (iii) by discovering the enzyme regulation at the cell level the findings open the door to a tumor cell specific inhibition of glycolysis, thus significantly inhibiting tumor growth in animals.

Circulating tumor cells as novel biomarkers in cancer biology

Tobias Gorges

University Medical Center Hamburg-Eppendorf

Department of Tumor Biology

Center of Experimental Medicine

Circulating tumor cells (CTCs) might provide valuable new insights for the clinical management of cancer as CTCs might function as stratification markers to estimate the risk for metastatic relapse and as monitoring markers to estimate a change in therapy years before the appearance of disease progression is visible using current clinical approaches. Furthermore, CTCs are also discussed to be suitable as predictive biomarkers providing valuable new insights for an individual cancer treatment strategy. However, due to the rareness of CTCs found in a blood sample, extremely sensitive and specific analytical methods are required for the detection of CTCs. Although many different approaches have been developed until now, only the CellSearch system has been cleared by the American Food and Drug Administration (FDA). Using the CellSearch system it could be shown that CTCs have a prognostic impact in many tumor entities, like breast-, colon-, and prostate cancer. However, recent findings suggest that epithelial marker based enrichment of CTCs disregards the issue that some tumor cell subpopulations may escape from EpCAM-based detection due to a process termed epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). The presentation focuses on (i) the potential of CTCs as novel biomarkers (ii) different detection strategies for CTCs (iii) their clinical impact, and (iiii) the challenge for CTC-detection for cells having undergone EMT-like processes.

Uloga biomarkera u terapijskoj odluci

Natalija Dedić Plavetić

Zavod za internističku onkologiju

Klinika za onkologiju

KBC Zagreb

Pojam malignog tumora obuhvaća preko stotinu različitih malignih bolesti, kojima ishodište može biti bilo koje tkivo ili organ. Iako svi maligni tumori dijele neke zajedničke karakteristike (invazivan rast, metastaziranje, itd...), istovremeno se i značajno razlikuju po uzročnim čimbenicima, molekularnom profilu, prirodnom tijeku, načinima dijagnosticiranja i mogućnostima liječenja. Moderan pristup liječenju tumora više se ne bazira samo na histološkom tipu tumora i anatomskom sijelu, već su lijekovi prilagođeno genetskom, molekularnom i imunološkom podtipu tumora. Izraziti napredak na polju tumorskih biomarkera a osobito njihove kliničke primjene doveo je značajnih napora u promjeni principa „jedan lijek za sve“ u princip više ili manje personaliziranog liječenja prilagođenog profilu izražaja biomarkera pojedinih tumora.

Tri su velike skupine tumorskih biomarkera: prognostički, prediktivni i farmakodinamski. Prognostički biomarkeri anticipiraju s većim ili manjim uspjehom ishod bolesti, što može rezultirati promjenom terapijskog plana temeljeno na vjerojatnosti povrata bolesti (npr. Oncotype DX test). Farmakodinamski biomarkeri „mjere“ učinak lijeka na bolest (npr. mjerenje apoptoze i proliferacije u tumoru nakon primijenjenog neoadjuvatnog liječenja). Za razliku od toga prediktivni biomarkeri mjere vjerojatnost odgovora na liječenje određenim lijekom. Uloga prediktivnih biomarkera jest izdvojiti onu podskupinu bolesnika koja će imati koristi od određene vrste specifičnog antitumorskog liječenja, što je iznimno važno ukoliko se gleda u svjetlu činjenice da velik broj novootkrivenih antitumorskih lijekova ima učinak kod svega 10-20% bolesnika. Identificirati baš tu podskupinu bolesnika ima ogromne kliničke, ali ne manje važno financijske implikacije, pogotovo zbog činjenice da se npr. 2010. godine potrošilo 60 milijardi dolara na antitumorske lijekove. Personaliziranim pristupom bi se izbjeglo generiranje dodatnog morbiditeta nastalog kao rezultat toksičnosti terapije, a koja je neprihvatljiva u uvjetima kliničke nedjelotvornosti određenog lijeka.

Naše sve bolje razumijevanje biologije tumora paralelno dovodi do identificiranja sve većeg broja korisnih biomarkera koji se uvode u svakodnevnu kliničku praksu poput Her-2 u karcinomima dojke, BRAF-a u malignim melanomima, KRAS-a u karcinomima debelog crijeva, c-kita u gastrointestinalnim stromalnim tumorima, mutacija EGFR-a, KRAS-a te ALK-a u karcinomima pluća nemalih stanica (NSCLC), MGMT u glioblastomima, itd...

Napredak u liječenju HER 2 pozitivnog tumora dojke

D. Županc

Poznata je činjenica da je HER2 ekspresija prisutna kod 15-20% bolesnica s rakom dojke, a što je kod tih bolesnica povezano s agresivnim kliničkim tijekom kao i skraćenjem preživljenja. HER2 familija receptora se sastoji od četiri blisko povezana transmembranska tip 1 tirozin kinaza (TK)receptora:Her1 (EGFR),Her2,Her 3 i Her 4 receptora. Aberentna ekspresija HER2 receptora dovodi do malignog rasta, te je kod tumora dojke dokazana meta ciljne terapije.To uključuje terapiju antitijelom na HER2 receptor u svrhu sprečavanja vezanja liganda za HER2 receptor (trastuzumab),zatim terapiju antitijelom na domenu HER2 koja je bitna za dimerizaciju HER2(pertuzumab) te direktnu inhibiciju kinaza da se spriječi molekularna aktivacija kaskadnog sistema koji vodi do proliferacije i rasta tumora.Kliničke studije koje su u terapiji uključivale pertuzumab pokazale su dobar antitumorski učinak kombinacija pertuzumaba,trastuzumaba i citostatika i kod bolesnika koji su rezistentni na trastuzumab, kao i u prvoj liniji terapije metastatskog karcinoma dojke.

Nova strategija ciljne terapije na HER2 uključuje HER tirozin kinaza inhibitore,HSP 90 inhibitore(inhibitore stabilizatora proteina uključenih i u tumorski rast) i konjugate antitijela i citostatika.Ovaj zadnji pristup koji uključuje na trastuzumab konjugiran emtansine T-DM1, pokazao je izvarendan antitumorski učinak u kliničkim istraživanjima faze II i III uz dobar profil nuspojava.

Dostupnost novih terapijskih opcija koje su prije spomenute u liječenju HER2 pozitivnog tumora dojke kao i bolje razumijevanje mehanizma rezistencije kod HER porodice receptora,a posebno HER2 receptora omogućiti će bolji terapijski učinak kod bolesnika s HER2 pozitivnim tumorom dojke.

Literatura:

1. Hynes NE, Lane HA. ErbB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors Nat Rev Cancer 2005; 5: 341.
2. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer 2009; 9: 463–475.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353: 1659–1672.
4. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumabrefractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1124–1130.
5. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA1)

Novosti u liječenju karcinoma bubrega

Milena Gnjiđić

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sažetak: Karcinom bubrega predstavlja 3% malignih tumora u odraslih, sedmi je uzrok smrtnosti kod muškaraca i deveti uzrok smrtnosti kod žena. Petogodišnje preživljenje metastatske bolesti bez liječenja iznosi oko 10%. Histološki karcinom bubrega nije jedinstvena bolest, najčešće, u 80%, se radi o karcinomu bubrega svijetlih stanica.

Sve do nedavno jedino liječenje metastatske bolesti bila je imunoterapija, interferon i interleukin 2. Međutim, napredak u razumijevanju biologije i genetike karcinoma bubrega doveo je do otkrića novih signalnih putova u karcinogenezi tog tumora i do prepoznavanja novih molekula za ciljanu terapiju.

Rezultat takvog napretka je da se danas u liječenju metastatskog karcinoma bubrega primjenjuje sedam lijekova, četiri tirozin kinazna inhibitora (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib), dva mTOR inhibitora (temsirolimus, everolimus) i protutijelo na VEGF (bevacizumab).

U našoj zemlji je na teret HZZO-a dostupno tri lijeka – sunitinib, sorafenib i temsirolimus.

Sada kada imamo više izbora u liječenju postavljaju se mnoga pitanja: koji lijek primijeniti u kojoj liniji liječenja, kod kojih bolesnika, jesu li svi lijekovi jednako učinkoviti, da li kombinirati lijekove ili ih davati sekvencijski, koliko dugo, što kod razvoja rezistencije.

U zadnje vrijeme se najviše raspravlja koji je lijek najbolji u prvoj liniji (direktna usporedba sunitiniba i pazopaniba), o najučinkovitijoj drugoj liniji, redoslijedu primjene lijekova, mjestu citoreduktivne nefrektomije, te o razvoju rezistencije na postojeće lijekove.

Dokazi koji su doveli do izmjene stručnih smjernica su: sunitinib i pazopanib jednako su učinkoviti u prvoj liniji liječenja, ali se pazopanib bolje podnosi, što je ispitivano u COMPARZ i PISCES studijama; u drugoj liniji liječenja, nakon neuspjeha tirozin kinaznih ili mTOR inhibitora bolji se od sorafeniba pokazao axitinib (AXIS studija).

Odgovor na druga pitanja ćemo morati pričekati dok se ne dovrše studije koje su u tijeku.

Ključne riječi: karcinom bubrega svijetlih stanica - imunoterapija – tirozin kinazni inhibitori – mTOR inhibitori – sunitinib – pazopanib – axitinib

Kastracijski rezistentan karcinom prostate – ima li pomaka?

Belev Borislav

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju

Klinički bolnički centar Zagreb

Karcinom prostate je najčešće dijagnosticiran zloćudni tumor u muškaraca i drugi najčešći uzrok smrtnosti u toj grupi. Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 68 godina. Povijesno, bolesnici su sa kastracijski.-rezistentnim karcinomom prostate (CRPC) imali vrlo lošu prognozu, neizbježno fatalnu. Međutim, posljednjih godina dogodili su se značajni pomaci i napredak u liječenju CRPC. Osim citotoksične kemoterapije, danas postoji nekoliko dodatnih opcija koji su usmjereni ne samo na androgen- ili citotoksički-posredovan put, nego djeluju preko vlastitog imunološkog sustava bolesnika. U studijama recentno završenim, dobiveni su pozitivni rezultati u vremenu do progresije bolesti, ukupnom preživljenju, razini PSA i drugim važnim parametrima povoljnog učinka terapije. Osim docetaksela i, odnedavno, kabazitaksela u drugoj liniji od kemoterapijskih lijekova, postoje i novi hormonski agensi poput enzalutamida i abirateron-acetata (prije ili poslije kemoterapije), a tu je i sipuleucel.-T, koji koristi dendritičke stanice i uspješan je primjer imunoterapije. Treba spomenuti i radium-223, koji je pokazao odličan učinak kod koštane diseminacije, a nakon progresije bolesti na citostatsku terapiju. K tome, postoji više novih agenasa koji su u ranijim fazama kliničkog istraživanja i od kojih možemo također očekivati u budućnosti određene rezultate. Sve navedeno ohrabruje i zasigurno u potpunosti mijenja mogućnosti i algoritam liječenja bolesnika sa metastaskim karcinomom prostate u bliskoj budućnosti.

Uloga biomarkera u terapijskoj odluci u liječenju karcinoma pluća

B. Čučević, M. Koršić, S. Badovinac

Tijekom zadnjih desetljeća klasična kemoterapija dostiže plato svojih mogućnosti. Zadnjih godina, otkrića tumorskih biomarkera i razvitak molekularnih ciljanih lijekova, sve više nameće potrebu za personaliziranim pristupom u liječenju karcinoma pluća. Ovakav pristup doveo je do poboljšanja u rezultatima liječenja. U slučajevima metastatskog oblika bolesti, dodatak anti vaskularnog endotelijalnog monoklalnog antitijela (VEGFR) produžilo je život ovih bolesnika. Tirozin kinaza inhibitori (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) kao što su erlotinib i gefitinib produžuju vrijeme do progresije bolesti (PFS) u grupi bolesnika koji imaju pozitivne EGFR mutacije. Monoklono antitijelo za EGFR, cetuximab poboljšava preživljenje bolesnika s metastatskim NSCLC. Inhibitor EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein –like 4-anaplastic lymphoma kinaze), crizotinib dovodi do napretka u ukupnom preživljenju kod pacijenata s pozitivnim EML4-ALK translokacijama. U adjuvantnoj terapiji gefitinib nije pokazao značajnije rezultate u preživljavanju. U tijeku je nekoliko studija koje proučavaju učinak erlotiniba, bevacizumaba i vakcina MAGE-A3 i MUC1. Personalizirana terapija odnosi se i određivanje farmakogenetskog profila samog tumora kao što su proteini ERCC1 (excision repair cross-complementing group1), RRM1 (ribonucleotide reductase subunit 1), TS (thymidylate sintase) i BRCA1 kao prediktora za terapijski odgovor.

Nutricija i karcinogeneza

Renata Dobrila-Dintinjana

Klinika za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka

Danas znamo da je oko 80% tumora vezano uz čimbenike okoliša, uključujući što jedemo, pijemo i udišemo. Tri glavna čimbenika karcinogeneze su pušenje, upala i nutritivna (dijetalna čimbenici).

Nutricija i dijetalna čimbenici mogu se podijeliti u dvije kategorije: genotoksične agense i konstituente, koji djeluju na promotivni rast tumora. Mikrokomponenti su mutageni/karcinogeni koji spadaju u genotoksične agense a mogu se naći u biljkama, gljivama, kuhanoj hrani, i nitriti, policiklički aromatski hidrokarboni kao i oksidativni agensi. Našu posebnu pažnju zaslužuju heterociklički amini kojima je ljudski organizam stalno izložen; u hrani se mogu naći produkcijom iz kreatinina, šećera i aminokiselina iz mesa nakon termičke obrade. Heterociklički amini su naročito važni u karcinogenezi raka dojke, debelog crijeva i prostate.

Kao makrokomponentni masti, sol i debljina povećavaju genetske alteracije u tkivima i djeluju promovirajuće na rast tumora.

Nekoliko desetljeća znanstvenici pokušavaju naći nutritivni čimbenik koji bi bio neškodljiv, lako primjenjiv a koji bi imao značajni utjecaj na sprječavanje nastanka tumora ili na zaustavljanje rasta tumorskih stanica. Sprovedeno je preko 60 studija za prevenciju karcinoma; samo desetak je bilo randomiziranih i placebo kontroliranih s više od 1000 bolesnika koji su dovoljno dugo kontrolirani.

In vitro, vitamini A, C, E, selen, koenzim Q10, N-acetilcistein, glutation reduciraju štetu nastalu oksidativnim procesima. *In vivo* nisu se mogli dobiti konkluzivni podaci.

Rezultati studija s nutritivnim dodacima često su kontradiktorni. Npr. u „Alpha Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study“ 50 mg α -tokoferola dnevno dovelo je do 41%-tne redukcije u mortalitetu kod karcinoma prostate. No davanje β -karotena u dozi od 20 mg na dan povećalo je za 23% incidenciju karcinoma prostate u pušača!

Koji su dakle danas izazovi u istraživanjima nutritivne kod karcinoma? Sve počinje s dokazima dobivenim u laboratorijskim eksperimentima, potom bi trebala uslijediti testiranja na ljudima u kliničkim studijama i napokon učinkovite nutritivne potpore bi se trebale proširiti po cijeloj zajednici. Krajnji rezultat bi trebao biti lijek izveden iz nutritivnih a koji bi sprječavao/liječio karcinom.

Trenutno bilo koje intervencije nutritivnim dodacima su neučinkovite u invazivnog i proširenog karcinoma. Dijetalne intervencije se mogu usredotočiti na razdoblje prije no što tumor postane invazivan u osoba koje su genetskim testiranjem potvrđene kao osobe visokog rizika za nastanak karcinoma. Ipak, znamo da je smanjenje broja pušača dovelo do smanjenja učestalosti planocelularnog karcinoma pluća, očekuje se da će infekcije virusom hepatitisa B i C biti stavljene pod kontrolu vakcinacijom i liječenjem, pa se očekuje i pad u incidenciji hepatocelularnog karcinoma. Ako bi se dijetalnim čimbenicima moglo postići usporavanje procesa karcinogeneze, možda bi se moglo nastanak karcinoma pomaknuti u staru životnu dob i doseći stanje, non-threatening life-end cancer“ ili „prirodni karcinom na kraju života“(Tenju-gann).

Debljina i rak

Ivan Bilić,

Klinika za onkologiju KBC Zagreb

Prekomjerna tjelesna težina dokazan je rizični čimbenik za nastanak i progresiju nekoliko karcinoma. Glavni patofiziološki razlog tumorigenosti pri tome je izgleda proporcionalno jača metabolička odnosno endokrina aktivnost masnog tkiva. Bioaktivne supstance iz masnog tkiva mijenjaju tjelesni milje s potencijalnim karcinogenim učinkom na proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje i/ili migraciju tumorskih stanica. Među glavne tumorotvorne aktere ubrajaju se: estrogeni, inzulin, inzulinu sličan čimbenik rasta - 1 (IGF-1), leptin, snižena koncentracija adiponektina. Jednako tako mogući su i neizravni utjecaji na regulaciju staničnog rasta, primjerice disregulacijom mTOR signalnog puta te AMP-om aktiviranih protein-kinaza. Postoje također dokazi i o poremećenom imunološkom odgovoru, te disregulaciji oksidacijskog stresa i stimulaciji pro-upalnih čimbenika u pretilom organizmu.

Tipovi tumora za koje postoji literaturni podaci o epidemiološkoj povezanosti s pretilošću su: hormon-ovisni karcinom dojke u postmenopauzi, karcinom endometrija, adenokarcinom jednjaka, karcinom bubrežnih stanica, adenokarcinom kolorektuma, karcinom žučnjaka, gušterače i prostate. Obzirom na sve veću incidenciju i prevalenciju prekomjernog indeksa tjelesne mase (BMI, od engl. *body mass index*) u populaciji zapadne civilizacije, motivacija za pozitivnom promjenom životnog stila zdravih kao i već bolesnih od karcinoma treba postati prioritarna zadaća onkologa svih profila.

Smanjenjem prekomjerne tjelesne težine postigao bi se značajan učinak primarne i sekundarne onkološke prevencije, kvantitativno usporediv sa sveukupnim rezultatima važećih kurativnih onkoloških metoda.

Possible consequences of different tumor type incidences among DCIS and invasive breast cancer cases

Sven Kurbel, Branko Dmitrović
Osijek Medical Faculty

Moguće posljedice razlika pojavnosti tumorskih tipova DCIS i invazivnog raka dojke

Sven Kurbel, Branko Dmitrović
Medicinski fakultet Osijek

This short review extrapolates the notion that ductal breast cancer in situ (DCIS) precedes the invasive breast cancer (BC) to the recognized feature of triple-negative BCs that almost lack their DCIS precursor. Reported tumor type incidences in DCIS and in invasive BCs, suggest that different probabilities of tissue invasion among the breast cancer types can be expected. Estimate of tissue invasion dynamic for BC types might help us better understand their spreading within the breast tissue.

Data from papers on tumor type incidences among DCIS lesions and among invasive BCs were pooled together to estimate incidences of four breast cancer types (luminal A, luminal B, HER2 and triple negative) in these two entities. The difference in tumor type incidences was obvious between DCIS and invasive BCs ($X^2=80.535$ $p<0.0001$), suggesting that, at the time of diagnosis, a strong selection pressure has already reduced the number of triple negative and increased the number of HER+ tumors among patients with DCIS lesions.

Pooled data were used to generate values that can be expected from a hypothetical population in which types of DCIS and invasive BC are distributed accordingly to the reported incidences. Large screening trials show that the incidences of DCIS range from 9 to 26 % of all newly diagnosed breast cancers, so three arbitrary chosen values are used in the model: 1 DCIS out of 10 breast cancers (the 10 % share), 1 DCIS out of 7 breast cancers (1/7 or the 14.3 % share) and 1 out of 5 (the 20% share). By using these three DCIS share values, the model predicts that incidences of tumor types in all newly diagnosed BCs are near these percentage values: 38% Luminal A, 20% Luminal B, 13% HER2+ and 29% triple negative cancers (near 58% hormone receptor positive, while HER2 is over expressed in 33%).

Simulated probabilities of tumor invasion were used to calculate the number of tissue invasion $t_{1/2}$ that has passed before the time of diagnosis. Relative $t_{1/2}$ durations show that, despite the lack of receptors, the fastest in tissue invasion are the triple negative DCIS cases, three to four times faster than the HER2 positive tumors and near twice as fast as Luminal A and Luminal B. This suggests that quick tissue invasion is the main feature of the triple negative breast tumors, leading to seldom triple negative DCIS at the time of breast cancer diagnosis. Luminal A and Luminal B DCIS showed almost the same $t_{1/2}$ values, suggesting that their tissue invasion mainly depends on estrogen exposure, while HER2 overexpression in Luminal B tumors seems less important for the invasive form transition.

Prognostički i prediktivni čimbenici u raku dojke - rezultati naših istraživanja

Jasminka Jakić-Razumović¹, Paula Podolski², Tanja Badovinac², Natalija Dedić², Krešimir Bulić³, Domagoj Eljuga³, Sanda Jelisavac-Ćosić⁴, Irena Ranogajec⁵, Damir Vrbanec²

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju¹, Klinika za onkologiju², Klinika za Kirurgiju³, Klinički zavod za biokemiju⁴, Poliklinika Sunce⁵

Dijagnozu tumora dojke postavlja patolog koristeći tradicionalne histopatološke metode, te subjektivne i empirijske dijagnostičke procese. Unatoč svim kritikama klasična patologija pomognuta novim dijagnostičkim metodama (imunohistokemija, molekulske metode) koje su danas inkorporirane u modernu dijagnostiku, je zlatni standard u definiranju tumora. Nove molekulske metode dovele su i do razvoja novih klasifikacija tumora koje su rezultat proširenja znanja o određenim entitetima. Uz to u kliničkoj praksi neizmjenno je važno dokazivanje i kvantifikacija ekspresije određenih čimbenika u tumorskom tkivu (imunohistokemijski ili molekulskim metodama) potrebnih za primjenu specifičnih vidova terapije, čime je uloga patologa u kreiranju individualizirane terapije onkološkog bolesnika postala nezamjenjiva.

Postavljanje dijagnoze podrazumijeva određivanje histološkog tipa tumora, veličine tumora, prisutnosti ekstratumorske vaskularne invazije, histološkog i nuklearnog gradusa (stupnja diferenciranosti tumora), koji također imaju ulogu u procjeni prognoze i primjeni određenog liječenja. Osim postavljanja dijagnoze na temelju rutinski obojenih histoloških preparata tumorskog tkiva danas se u patologiji primjenjuju brojne dodatne metode koje koriste u procjeni prognostičkih i prediktivnih čimbenika odgovora na pojedine vidove terapije. Ovi čimbenici određuju se primjenom imunohistokemijskog bojenja sa specifičnim protutijelima unutar samog tumorskog tkiva, ili se koriste molekulske metode za dokazivanje specifičnih proteina ili gena (prisutnost ili nedostatak) unutar tumorskog tkiva. Bilo je potrebno gotovo dva desetljeća istraživanja da se utvrdi kako se tumorske stanice razlikuju od netumorskih na molekularnoj razini. Otkriveno je nekoliko molekula čimbenika rasta i receptora koji igraju ulogu u razvoju tumora i različito su eksprimirani u tumorskim stanicama. Isto tako važno je i tipiziranje tumora obzirom na porijeklo iz luminalnih ili bazalnih stanica što je temeljeno na molekulskim studijama i microarray tehnici. Zahvaljujući rezultatima molekulskih studija danas se uz adekvatno određivanje tipova citokeratina te steroidnih receptora, HER-2 i proliferacijskog ciklusa tumori orijentacijski mogu razvrstati u najčešće tipove (luminalni, bazalni, trostruko negativni ili HER-2 pozitivni) što je vrlo važno u odluci o liječenju.

Danas je imunohistokemijsko određivanje statusa steroidnih receptora u tumorskom tkivu raka dojke dio standardnog algoritma dijagnostike i provodi se u svim opremljenim centrima koji se bave dijagnostikom i liječenjem raka dojke. Poznato je da tumori koji su ER i PR pozitivni imaju izvrstan odgovor na adjuvantno hormonsko liječenje, te da je učinak liječenja slabiji u onih koje imaju samo jedan od receptora pozitivan. Isto tako poznato je da postoje dvije varijante ER i to α i β , i premda postoji određena homologija između ovih podtipova, izgleda da između njih postoje i značajne strukturne i funkcionalne razlike. Kako se u rutinskoj praksi određuje samo ER α , pokušali smo u skupini naših bolesnica odrediti i ER β te istražiti utjecaj njegove ekspresije u smislu odgovora na adjuvantno liječenje, preživljenja bez znakova bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS) bolesnica s rakom dojke. Rezultati našeg istraživanja univarijatnom Cox-ovom regresijom su pokazali prognostičku značajnost ER β 1 ($p=0,026$), ER α , statusa podzpušnih limfnih čvorova, veličine tumora, histološkog gradusa, Nottinghamskog prognostičkog indeksa, nuklearnog gradusa i Ki67 na ukupno preživljenje, dok u multivarijatnoj metodi ER β 1 nije imao prognostičko značenje. Prema našim rezultatima u skupini bolesnica koje su primile hormonsku terapiju nismo dokazali razliku

vjerojatnosti ukupnog preživljenja bolesnica s niskim izražajem ER β 1 u odnosu na bolesnice s visokim izražajem ER β 1 ($p=0,27$). Možemo zaključiti da ishod bolesti u bolesnica s primarnim rakom dojke koje su liječene hormonskom terapijom u našem istraživanju nije ovisan o izražaju ER β 1.

Osim toga u patologiji raka dojke je istražena struktura i funkcija receptora obitelji epidermalnog čimbenika rasta koji igraju važnu ulogu u staničnoj proliferaciji, preživljenju i invazivnosti tumora. Osobita pozornost posvećena je drugom članu obitelji (HER-2/neu). Nakon brojnih kliničkih studija koje su pokazale da liječenje specifičnim protutijelom rezultira produžetkom ukupnog preživljenja u bolesnica s rakom dojke, bilo u adjuvantnom ili neoadjuvantnom liječenju, ovaj tip liječenja postao je dio standardnog protokola. Uvjet za primjenu terapije svakako je imunohistokemijski određena prekomjerna ekspresija onkogene na staničnoj membrani ili dokazivanje amplifikacije gena molekulskim metodama (FISH/CISH ili dual/SISH). Naše istraživanje provedeno na 210 bolesnica s rakom dojke kod kojih je istražena ekspresija sva četiri člana obitelji epidermalnog čimbenika rasta (EGFR1, HER-2, HER3 i HER4). Analizom imunohistokemijske ekspresije članova HER obitelji kod nađena je različita razina ekspresije i to: HER-1 (62.4%), HER-2 (18.1%), HER-3 (64.1%) i HER-4 (75.1%) bolesnica. Analiza povezanost ekspresije pojedinog člana HER obitelji s ostalim prognostičkim čimbenicima pokazala je da prekomjerna ekspresije HER-1 i HER-2 je statistički značajno povezana s veličinom tumora, većim gradusom, proliferacijskim indeksom većim od 15% i s većim brojem pozitivnih limfnih čvorova, dok za prekomjernu ekspresiju HER-3 i HER-4 nije nađena statistički značajna povezanost s istraživanim pokazateljima. 5-godišnje preživljenje bez znakova bolesti značajno je kraće kod HER-1 pozitivnih i HER-2 pozitivnih bolesnica u odnosu na HER-1 i HER-2 negativne bolesnice ako se izuzmu bolesnice koje su primale herceptin. Na osnovi provedenih statističkih analiza nađeno je da je prekomjerna ekspresija HER-1 na tumorskim stanicama nepovoljan prognostički čimbenik bolesti te da bi određivanje ekspresije HER-1, uz HER-2 i uz ostale patohistološke čimbenike koji se rutinski određuju kod bolesnica s rakom dojke, bilo značajno u svrhu procjene prognoze pojedine bolesnice i potrebe za agresivnijim liječenjem.

Stupanj proliferacije tumorskih stanica je važan prediktivni čimbenik u raku dojke. Postoje brojne metode određivanja statusa proliferacije a koriste se brojanje mitozâ/10 VVP, određivanje S-faze staničnog ciklusa protočnim citometrom, te imunohistokemijsko bojenje s različitim proliferacijskim markerima kao što su Ki-67, PCNA i MIB-1. U brojnim studijama su uspoređivane različite metode određivanja proliferacijskog indeksa tumorskog tkiva i uglavnom je dobivena korelacija između njih. Tako postoji korelacija između Ki-67 i broja stanica u S-fazi staničnog ciklusa a sve je povezano s višim histološkim gradusom, nedostatkom steroidnih receptora i aneuploidijom stanica. Poznato je da su stanice u proliferaciji osjetljive na djelovanje adjuvantnog citostatskog liječenja, te je stoga odgovor na adjuvantno citostatsko liječenje bolji u bolesnica s višim proliferacijskim indeksom. Stoga je određivanje proliferacijskog indeksa postalo sastavnica rutinskog histološkog nalaza, a pomaže onkologu u ocjeni odgovora na adjuvantno liječenje. Novija istraživanja koja su koristila gensku mikropostrojbu pokazala su izvrstan učinak ekspresije 5 proliferacijskih čimbenika na preživljenje i odgovor na adjuvantno liječenje u bolesnica s rakom dojke. Temeljem ovog istraživanja pokušali smo metodom tkivne mikropostrojbe (tissue microarray) istražiti učinak navedenih proliferacijskih čimbenika u našoj populaciji bolesnica s rakom dojke. Rezultati su pokazali da su biljezi proliferacije (Ki-67, aurora-A kinaza, survivin, ciklin B1 i B-Myb) izraženi u visokom postotku svih karcinoma dojke, da njihov izražaj korelira i međusobno i s pojedinim standardnim prognostičkim pokazateljima. Univarijatnom analizom pokazano da su izražaj aurora-A kinaze, survivina te B-Myb-a statistički značajni prognostički čimbenici za ukupno preživljenje, dok su izražaj aurora-A kinaze, survivina, B-Myb-a i ciklina B1 prognostički čimbenici preživljenja bez znakova bolesti. Multivarijatna analiza je potvrdila survivin i B-Myb kao statistički značajne neovisne prognostičke pokazatelje prognoze bolesti.

Topoizomeraza 2 α (topo 2 α) predstavlja enzim koji ima ključnu ulogu u metabolizmu DNA, zbog čega je pokazatelj proliferacijske aktivnosti tumora i važna molekularna meta za antitumorsko liječenje. Odnos između HER2 i topo 2 α gena čini se složenijim, nego li to nameće činjenica kako samo dijele isto područje kromosoma 17. U značajnom broju karcinoma dojke učestalo se izvještava o ko-amplifikaciji HER2 i topo 2 α . Alteracije gena topo

2 α –delecije ili amplifikacije su povezane s povećanim odgovorom na kemoterapijske protokole koji sadrže antracikline, a slično je uočeno i u bolesnica s HER2 amplifikacijom. Stoga postoji promišljanje kako bi mjerenje topo 2 α u tumorskom tkivu moglo biti od koristi za odabir sustavnog liječenja za žene s rakom dojke, te je nekoliko kooperativnih istraživačkih grupa u svojim radovima istraživalo navedenu hipotezu. U našoj studiji provedenoj na 211 uzastopno dijagnosticiranih bolesnica s duktalnim invazivnim rakom dojke istražili smo izraženost topo 2 α u tumorskom tkivu i ispitali povezanost s drugim prognostičkim i prediktivnim čimbenicima i ishodom bolesti. Pozitivna izraženost topo 11 α je nađena u 32 % bolesnica. A nađena je statistički značajna povezanost veće izraženosti topo 11 α sa čimbenicima lošije prognoze: većom proliferacijskom aktivnosti, višim gradusom, negativnim steroidnim receptorima i premenopausalnim statusom bolesnica. Izraženost topo 11 α nije pokazao statistički značajnu povezanost s 7-godišnjim ukupnim preživljenjem, niti 7- godišnjim preživljenjem bez znakova bolesti. Na osnovi vlastitih rezultata nismo mogli zaključiti o značaju izraženosti topo 11 α za osjetljivost na antraciklinsku kemoterapiju. Potvrđena je vrijednost tradicionalnih prognostičkih čimbenika na ukupno preživljenje i vrijeme do ponovnog povrata bolesti u korelaciji s ekspresijom topo 11 α pa bi se posredno mogla koristiti kao loš prognostički čimbenik u kombinaciji s ostalim (agresivniji biološki profil).

Danas se intenzivno istražuje identifikacija specifičnih molekularnih čimbenika uključenih u proces metastaziranja i adheziju tumorskih stanica. Strukturno, kadherini i katenini čine visoko organizirane komplekse koji tvore direktne veze među susjednim stanicama i njihovim citoskeletima. Uz ovu funkciju, kadherini imaju ulogu u procesu migracije, invazivnosti, diferencijaciji stanica, promjene u organizaciji citoskeleta, a obzirom na njihovu tkivno specifičnu zastupljenost, pretpostavlja se da djeluju i kao morfogenetski regulatori tijekom razvoja. Otkrićem E-katenina kao glavne adhezijske molekule epitelnih stanica, pretpostavljeno je da je funkcija E-katenina ključna i u tumorskoj invazivnosti. Ove fenotipske promjene prate i promjene staničnog motiliteta, pojačana aktivnost specifičnih metaloproteaza i stjecanje sposobnosti invazije bazalne membrane. Iz ovog se čini da je autokrina produkcija hormona rasta dovoljna za stvaranje invazivnog fenotipa stanica. Treba napomenuti da je onkotransformacijski učinak hormona rasta ograničen na autokrino proizveden hormon, te da nije primijećen pri egzogenoj administraciji hormona rasta, što je vidljivo kod velikog broja bolesnika koji primaju egzogeni hormon rasta a nemaju povišenu učestalost karcinoma dojke. Naši rezultati su pokazali da se u stanicama duktalnog invazivnog karcinoma dojke nalazi smanjena ekspresija E-kadherina, dok je količina autokrinog hormona rasta bila povišena. Nije nađena povezanost razine ekspresije autokrinog hormona rasta s razinom ekspresije E-kadherina te α -, β - i γ -katena. Snižena razina ekspresije E-kadherina je povezana sa statistički značajno slabijim 10-godišnjim preživljenjem bolesnica te značajnom većom učestalošću nastanka udaljenih metastaza. Ovaj učinak se gubi u skupini bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima koje su primale kemoterapiju. Visoka razina ekspresije autokrinog hormona rasta je povezana sa statistički značajno slabijim 10-godišnjim preživljenjem u skupini bolesnica s diseminiranom bolesti. Razine ekspresije E-kadherina i autokrinog hormona rasta značajno koreliraju s Ki67 proliferacijskim indeksom.

S druge strane, istraživana je i vrijednost stanične adhezije u procesu metastaziranja tumora dojke koji su regulirani usklađenom interakcijom dva glavna sustava proteaza, odnosno metaloproteinaza matriksa i sustava aktivatora plazminogena. Posljednji se sastoji od serin proteaze tipa urokinaze plazminogen aktivatora (uPA), receptora (uPAR) i glavnog inhibitora (PAI-1). Primjećeno je da je razina uPA, uPAR i PAI-1 kod malignih tumora povišena u odnosu na normalna tkiva. Usprkos prvotnim pretpostavkama da PAI-1 kao inhibitor uPA djeluje povoljno na tijek bolesti, najnovije studije potvrđuju povezanost PAI-1 s lošijom prognozom. Mehanizam preko kojih PAI-1 djeluje na diseminaciju karcinoma je u moduliranje adhezije stanica, usporavanje apoptoze, stimulacija angiogeneze, mitotske aktivnosti i proliferacije. Rezultati naše studije su pokazali da su uPA i njegov glavni inhibitor (PAI-1) ključni čimbenik u proteolitičkoj kaskadi koja sudjeluje u pregrednji izvanstanične strome. Univarijatna analiza je pokazala da od svih istraživanih parametara, kao što je zahvaćenost limfnih čvorova ($p=0.025$), gradus tumora ($p<0.001$), veličina tumora ($p<0.001$), status estrogenskih receptora ($p=0.011$), vaskularna invazija ($p=0.001$), HER2 ekspresija ($p<0.001$), i proliferativni indeks Ki67 ($p<0.001$), imaju statistički signifikantni utjecaj na ukupno preživljenje. Rezultati

multivarijatne statističke analize su pokazali da je HER-2 ($p < 0.001$) i veličina tumora ($p = 0.009$) može smatrati neovisnom, statistički značajnim lošim prognostičkim parametrom. Kod bolesnica s negativnim limfnim čvorovima i pozitivnom ekspresijom na PAI-1, a koje nisu primale adjuvantnu kemoterapiju, nađena je statistički signifikantna korelaciju u ukupnom preživljenju ($p = 0.009$). Dobiveni rezultati pokazuju da PAI-1 u tumorskim stanicama kod bolesnica s invazivnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima ima veliku prognostičku važnost. Nađeno je da PAI-1 ekspresija upućuje na biološku agresivnost i invazivnost tumora te da dobro korelira s ukupnim preživljenjem.

Matriks metaloproteinaze se u posljednje vrijeme intenzivno istražuju kao mogući prognostički čimbenik u bolesnica s rakom dojke. Postoje brojne studije zadnjih godina koje upućuju na njihovu ulogu u kancerogenezi, te pogotovo u diseminaciji karcinoma dojke. Uloga metaloproteinaza u kancerogenezi stanica raka dojke povezuje se sa tumorskom inicijacijom i rastom, prvenstveno promocijom angiogeneze u tumoru, te aktiviranjem stimulirajućih čimbenika rasta. Stimulacija angiogeneze odvija se putem degradacije barijere čime je omogućena endotelna invazija, te oslobađanjem čimbenika koji promoviraju angiogeni fenotip. Aktivacija čimbenika rasta i njihovih receptora, te degradacija njihovih inhibitora također je daljnji značajan mehanizam njihovog djelovanja. Metaloproteinaze tumorskih stanica vjerojatno su odgovorne za invazivni rast tumora dok stromalni elementi najviše utječu na proces remodeliranja i dezmostoplastičnu reakciju tumora. Naši rezultati su pokazali da je MMP-2 eksprimiran u u 52,9% bolesnica unutar tumorskih stanica i u 74,8% stromalnih stanica. Ekspresija MMP-2 u stromalnim stanicama je povezana s tumorskom neoangiogeneom. Pokazan je učinak ekspresije MMP-2 na ukupno preživljenje bolesnica s rakom dojke. Koekspresija MMP-2/MMP-9 u tumorskim stanicama korelira s neoangiogeneom i ima učinak na ukupno preživljenje. Naši rezultati ukazuju na vrijednost određivanja ekspresije MMP-2, MMP-9 i APN/CD13a koekspresija MMP-2/MMP-9 u kombinaciji s ostalim prognostičkim čimbenicima može poslužiti kao negativni predictor prognoze.

Tradicionalno, u kliničkoj praksi ovisimo o morfološkim i biološkim karakteristikama tumora za identifikaciju bolesnica različitog kliničkog rizika za progresiju bolesti te za predviđanje učinkovitosti različitih terapijskih protokola liječenja. Ovaj način određivanja prognoze i odgovora na terapiju nije idealan, obzirom da omogućava identifikaciju limitiranih podskupina bolesnica u smislu rizika za progresiju bolesti (nizak, srednji i visok), te različitog mogućeg odgovora na endokrinu terapiju (jak odgovor, slab odgovor i bez odgovora) ili na ciljane lijekove (HER-2 pozitivni i negativni tumori). Stoga smo još uvijek jako daleko od doista individualizirane terapije, vjerojatno zbog preklapanja brojnih čimbenika što ne dozvoljava kreiranje specifičnog portreta za svaku bolesnicu. Stoga prikupljanje rezultata brojnih studija koje istražuju nove potencijalne biomarkere loše prognoze može biti jako korisno. Prava vrijednost novih tehnologija (metoda) u odnosu na već postojeće pokazatelje mora biti evaluirana količinom novih podataka koji se mogu dobiti novim tehnologijama a dobro dizajnirane kliničke studije će pokazati da li nove metode doista daju korisne kliničke informacije. No do tada klinička praksa temeljena je na tradicionalnim čimbenicima koji mogu kod dosta velikog broja bolesnica pokazati mogući odgovor na primjenu postojećih protokola liječenja.

Trostruko negativan rak dojke

Robert Šeparović

KBC „Sestre Milosrdnice“, Klinika za tumore, Zagreb

Trostruko negativan rak dojke (TNRD) se javlja u 10-15% svih slučajeva raka dojke (RD), a povezan je s većom učestalošću pojave recidiva i lošijom prognozom u prvim godinama nakon operacije u usporedbi s drugim podtipovima RD. Radi se o heterogenoj skupini tumora koju je zbog molekularne kompleksnosti danas nemoguće podijeliti na specifične podtipove. Za istaknuti je povezanost TNRD s pojavom BRCA1 (u 75% oboljelih od RD) te BRCA2 (u 10-20% oboljelih od RD) mutacije.

Nedostatak jasnih molekularnih ciljeva upućuje na kemoterapiju kao metodu izbora u liječenju. Neoadjuvantne studije su pokazale da je TNRD kemosenzitivn. Retrospektivne analize ukazuju na dvostruko veću stopu patološkog kompletnog odgovora (22% vs 11%) TNRD vs. ne-TNRD. Unatoč tome, liječenje i dalje predstavlja veliki izazov, pogotovo kada dođe do povrata bolesti, jer je u tom slučaju prognoza lošija nego kod receptor pozitivnog RD.

Niti jedan protokol nije pokazao prednost pri adjuvantnom liječenju ove skupine bolesnica. Čini se da je učinak AC protokola nešto bolji u odnosu na CMF protokol, ali razlika nije statistički značajna. Meta analize su pokazale da dodatak taksana antraciklinu utječe na produženje DFS i OS neovisno o prisustvu estrogenskih receptora.

U metastatskoj bolesti odgovor na terapiju nije dugotrajan, prema jednoj retrospektivnoj analizi na 3726 bolesnica prosječno preživljenje iznosi 6 mjeseci. Bevacizumab je pokazao prednost u PFS, ali ne i u OS u tri od pet studija u prvoj liniji liječenja. Cetuximab u kombinaciji s gemcitabinom pokazao je stopu odgovora (RR) od svega 18%. Usporedba cisplatine vs. cisplatina + cetuximab nije pokazala značajnije razlike u RR (20% vs. 10%).

U posljednje vrijeme dosta se pozornosti posvećuje djelovanju na mehanizam popravka DNA, tj. primjenu PARP inhibitora, pogotovo u nosioca BRCA1 mutacije. Za istaknuti su Iniparib i Olaparib.

Na kraju bi trebalo spomenuti i djelovanje na PI3 (fosfatidil- inozitol 3) kinazni put, odnosno njegovu inhibiciju, kao potencijalni terapijski cilj. U svakom slučaju, iz navedenog je razvidno da TNRD ostaje veliki terapijski problem, kako u adjuvantnom, tako i metastatskom stadiju bolesti. Budućnost očito treba bazirati na boljoj molekularnoj i genskoj diferencijaciji ove heterogene skupine RD.

Side effects of biologic melanoma treatment

Nina Dabelić, Jasmina Marić-Brozić, Zvonko Kusić

Department of Oncology and Nuclear Medicine

University Hospital Center "Sestre milosrdnice" Zagreb

Referral Center for Melanoma of the Ministry of Health of Republic of Croatia

Biologic metastatic melanoma treatment nowadays mostly comprises BRAF inhibitors (BRAFi), and MEK inhibitors (MEKi), alone or in combination. The focus is put on the side effects of already widely registered BRAF inhibitor (BRAFi) vemurafenib. Some side effects of biologic therapies used in metastatic melanoma treatment are similar to those of other targeted therapies – fatigue, nausea, diarrhoea, arthralgia, headache, alopecia, liver function test elevation, QT interval prolongation. Grade of side effects may vary from very mild to life-threatening, such as rare occurrence of acute pancreatitis. Skin toxicities appear with high prevalence in BRAFi treatment. Skin-related adverse events range in type of appearance and severity. They may appear as skin dryness, erythema, rash or hyperproliferative skin toxicities, such as hyperkeratosis, papilloma, or cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), including its subtype – keratoacanthoma (KA). Skin toxicities range from virtually negligible such as mild skin dryness to as serious as SCC. Since vemurafenib inhibits ERK signaling in BRAF V600E-mutant cells, but activates ERK signaling in BRAF wild-type cells, this paradoxical activation of ERK signaling is the rationale for the development of RAS-mutant SCC in patients treated with RAF inhibitors. However, putting into perspective the seriousness of primary disease treated, i.e. metastatic melanoma, and easily excised SCC or KA, the risk of SCC should not be considered an obstacle for administering BRAFi treatment. Photosensitivity is extremely present in BRAFi treatment, and if the patient is not well educated of its possibility and need for prevention, serious sunburns can occur.

MEKi arise as a new hope in metastatic melanoma treatment, although still exclusively in clinical trial settings. The latest results from the study using combination therapy with BRAFi (dabrafenib) and MEKi (trametinib) interestingly, show decreased occurrence of cutaneous side effects with combination therapy in comparison with dabrafenib monotherapy, including SCC (7% vs. 19%). Experience with biologic melanoma treatment from Croatian Referral Center will be presented.

Imunoterapija metastatskog melanoma

Stjepko Pleština, Davorin Herceg
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Kao «zlatni standard» u liječenju bolesnika s uznapredovalim melanomom zadržao se sve do nedavno dakarbazin, i usprkos svojoj slaboj učinkovitosti. Kod njegove se primjene može očekivati odgovor u samo 10 – 20% bolesnika, kompletna i trajnija remisija je pak vrlo rijetka, a medijan preživljenja nije povećan. Pojedinačna primjena drugih citostatika, uključivši preparate platine, nitrozoureje, vinka alkaloida i taksana, nije poboljšala klinički ishod. Razočaravajući rezultati liječenja jednim agensom vodili su još 80-tih godina razvoju kombiniranih polikemoterapijskih protokola. Dva od njih, Darmouth protokol (karmustin, cisplatina i dakarbazin, sa ili bez tamoksifena), te CVD protokol (cisplatina, vinblastin i dakarbazin) bili su čest izbor u liječenju bolesnika s metastatskim melanomom. Promatrajući medijan i učestalost dugotrajnog preživljenja bolesnika, primjenom kombinacije citostatika i uz cijenu veće toksičnosti nije postignut pomak na bolje.

Nakon više desetljeća tijekom kojih se niti jednim lijekom ili njihovom kombinacijom nije uspjelo postići poboljšanje preživljenja bolesnika s metastatskim melanomom, posljednje dvije godine se dogodio dramatični preokret uvođenjem u kliničku praksu dva nova lijeka dokazane učinkovitosti. Imunomodulacija ipilimumabom, monoklonskim protutijelom usmjerenim na CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) pokazala se djelotvornom primijenjena u prvoj liniji liječenja neresektabilnog melanoma uz dakarbazin, kao i monoterapija u drugoj liniji nakon progresije bolesti uz kemoterapiju. Visoka stopa odgovora i značajno poboljšanje preživljenja u odnosu na dakarbazin postignuto je i primjenom vemurafeniba, peroralnog inhibitora BRAF gena, u bolesnika čiji tumori nose mutaciju BRAF-V600E.

Upoznavanje uloge CTLA-4 i učinka na njega usmjerenih monoklonskih protutijela u imunom odgovoru na melanom omogućilo je sasvim novi pristup u imunoterapiji, te je osnova daljnjem napretku i poboljšanju ishoda liječenja bolesnika s neresektabilnim melanomom. U tijeku su brojna istraživanja sa svrhom definiranja optimalnog načina primjene anti-CTLA-4, kao i učinkovitosti novijih protutijela (anti-PD-1, anti-CD137, anti-CD40) i njihovih kombinacija, osobito anti-CTLA-4/anti-PD-1. Optimizam ulijevaju i rani rezultati ispitivanja kombinirane primjene CD4+ i CD8+ T limfocita, kao i kombinacije imunoterapije s ciljanom terapijom, kemoterapijom, te antiangiogenim lijekovima.

Nuspojave ipilimumaba

Davorin Herceg

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Ipilimumab je humano anti CTLA-4 IgG monoklonoalno protutijelo, koje se specifično veže za CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4). Time se ipilimumab uključuje u interakciju CTLA-4 i B7 (B7 se nalazi na antigen prezentirajućim stanicama), odnosno blokira inhibitornu modulaciju CTLA-4. Rezultat toga je pojačavanje imunosti odnosno pojačavanje aktivnosti T limfocita i njihova proliferacija, što dovodi do tumorske regresije. S druge strane, mogu se javiti brojne nuspojave. One su također posljedica istog mehanizma. Govorimo tada o imunološki posredovanim nuspojavama (*immune-related adverse events* - irAE). Iz dostupnih studija doznajemo da ipilimumab uzrokuje irAE uglavnom prvog ili drugog stupnja, ipak 15% bolesnika u studijama faze III imala je treći ili četvrti stupanj nuspojava.

Kod 47% odnosno 68% bolesnika, koji dobivaju ipilimumab javit će se kožne nuspojave, najčešće makulopapularni osip, koji se prosječno javlja tri tjedna nakon prve aplikacije. Često je praćen svrbežom kože. Kombinacijom topičkih kortikosteroida, antihistaminika mogu se kontrolirati blaže nuspojave. U rjeđoj situaciji stupnja 3 ili 4 kožnih nuspojava daje se oralni kortikosteroid (prednison 1 mg/kg) kroz tri do četiri tjedna, nakon terapijskog efekta nastavlja se sa smanjivajućim dozama.

U 18% bolesnika zamijetio se klinički značajan proljev trećeg stupnja ili kolitis. Ova je nuspojava vrlo značajna, jer može rezultirati s fatalnom perforacijom crijeva ili se pak razvija slika kroničnog kolitisa nalik Crohnovoj bolesti ili ulceroznom kolitisu. U slučaju proljeva prvog stupnja (manje od četiri stolice dnevno) pomaže simptomatska terapija (loperamid, oralna rehidracija, nadoknada elektrolita, kolitička dijeta). Potrebno je isključiti infektivne uzročnike i učiniti kolonoskopiju pogotovo ukoliko proljev perzistira ili prijeđe u drugi stupanj (4-6 stolica dnevno). Endoskopski dokazani kolitis ili proljevi trajanja 5-7 dana su indikacija za peroralni kortikosteroid. Ukoliko je proljev sedam puta dnevno ili više, daje se odmah parenteralni kortikosteroid (metilprednizolon 2 mg/kg jednom ili dva puta dnevno). Nakon dva tjedna parenteralne terapije smetnje se obično smire, ali je bitno smanjivati dozu, odnosno primjenjivati kortikosteroid još najmanje četiri tjedna, kod težih simptoma i šest tjedana. Ukoliko za 48 odnosno 72 sata ne dolazi do kliničkog poboljšanja indicirano je primijeniti infliksimab 5 mg/kg dnevno, što obično dramatično smanjuje smetnje.

Hepatitis odnosno elevacija aminotransferaza razvija se u 3-9% bolesnika, te nastupa uglavnom kasnije od kožnih nuspojava ili kolitisa. Intravenozni kortikosteroid se ordinira ukoliko su aminotransferaze osam puta povišene ili je bilirubin pet puta veći od referentnih vrijednosti. U slučaju da bolesnik za 48 sati ne reagira na terapiju daje se mikofenolat mofetil ili infliksimab, ukoliko bolesnik ima i proljeve. Od izuzetne je važnosti prije svake aplikacije ipilimumaba provjeriti vrijednosti aminotransferaza, jer elevacija enzima može biti asimptomatska.

Ostale nuspojave su znatno rjeđe: hipofizitis odnosno panhipopituitarizam u 1-6% slučajeva, uveitis u 1% bolesnika, pankreatitis u 1-3% bolesnika, periferne neuropatije u 1% bolesnika. Opisani su i slučajevi miasthenia gravis sindroma i Guillain-Barreova sindroma.

Ključ dobre kliničke prakse i liječenja nuspojava ipilimumaba je dobra komunikacija s bolesnikom, odnosno bolesnik se mora javiti svom liječniku sa početkom simptoma, a ne u razvijenoj kliničkoj slici.

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.

Opći principi konkomitantne kemoradioterapije

Josip Grah
Klinika za onkologiju
KBC Zagreb

Istovremena primjena radijacije i kemoterapije danas predstavlja standardni oblik liječenja uznapredovalih solidnih tumora. Ipak, naše razumijevanje specifičnih mehanizama interakcije između zračenja i kemoterapije još uvijek nije potpuno. Teoretski okvir za predviđanje ishoda konkomitantne kemoradioterapije dao je Steel i sur. 1979.g. Prvi je spomenuo koncepte prostorne suradnje, aditivnosti, infra-aditivnosti (protekcije) i supra-aditivnosti kemoradioterapije kao i neovisne toksičnosti. Interakcije učinaka radijacije i kemoterapija odvijaju se na molekularnoj razini (inhibicija popravaka oštećenja DNK), staničnoj razini (citokinetička suradnja) i na staničnoj razini (reoksigenacija tkiva, pojačan unos lijeka u stanicu, inhibicija repopulacije ili angiogeneze).

Danas su poznati molekularni *in vitro* mehanizmi djelovanja najčešće primjenjivanih citostatika uz zračenje (npr. 5-FU, cisplatina, gemcitabin, temozolamid). Nažalost, prijenos eksperimentalnih podataka u kliničke situacije često nije lak put radi različite farmakokinetike i raznih genetskih alteracija u tumorskim stanicama što za posljedicu ima razvoj otpornosti na pojedini lijek ili zračenje, poremećaj staničnog ciklusa i popravak DNK. Potrebno je naglasiti i važnost vremenskog rasporeda administracije citostatika i zračenja *in vivo* koja je od vitalne važnosti za supraaditivni učinak konkomitantnog liječenja.

Kako su novi, molekularno ciljani lijekovi klinički sve više raspoloživi i primjenjuju se uz standardne kemoradijacijske protokole, potrebno je postaviti nove koncepte razmišljanja kako se postiže liječidbena suradnja lijeka i radijacije i kako najbolje provoditi kemoradijacijske kliničke studije u budućnosti.

Kvaliteta života bolesnika s tumorima glave i vrata liječenih kemoradioterapijom

Tonko Herceg

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Suvremeni multimodalni pristup u liječenju bolesnika s tumorima glave i vrata značajno povećava preživljenje i poboljšava lokalnu kontrolu bolesti.

Nove radioterapijske tehnike omogućuju raspodjelu veće doze zračenja na tumor uz mogućnost bolje poštediti organa od rizika. Zadnjih godina koristi se i više kemoterapijskih protokola u različitim kombinacijama sa i bez radioterapije.

Svakako da ovakav multimodalni pristup, sa željom za boljim rezultatima liječenja, može dovesti do većih akutnih nuspojava. Također nam nije uvijek poznat krajni učinak terapije na kvalitetu života bolesnika nakon provedenog liječenja i dugog vremena bez znakova bolesti.

Ponekad je teško izabrati optimalni protokol liječenja za određenog bolesnika uzimajući u obzir osim rezultata liječenja i kvalitetu njegovog života za vrijeme terapije i nakon liječenja u dugom razdoblju bez ili sa znakovima bolesti.

Zadnjih dvadeset godina u onkologiji se uvode razne studije o kvaliteti života bolesnika ovisno o terapijskim postupcima koji se primjenjuju za pojedine bolesti. Za bolesnike s tumorima glave i vrata studije o kvaliteti života primjenjuju se pojedinačno za bolesnike tijekom liječenja, ali i u grupnim prospektivnim studijama tijekom i nakon terapije. Varijable koje se prate za bolesnike s tumorima glave i vrata su standardizirane, te su specifične za ovu grupu bolesnika i njihove tegobe. Prate se tegobe s gutanjem, promjena ili gubitak glasa, problemi i promjena okusa, suhoća usne šupljine, soor usne šupljine, psihosocijalni status bolesnika te uklopljivost u radnu i obiteljsku okolinu. Upitnik ispunjava bolesnik ili medicinsko osoblje na početku liječenja te periodički tijekom terapije, kao i u kasnijem praćenju.

Rezultati studija o kvaliteti života omogućuju nam da odaberemo optimalni modalitet liječenja za pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir ne samo učinkovitost terapije, nego i sve kratkotrajne i dugotrajne nuspojave liječenja kojima je bolesnik izložen.

Kemoradioterapija mokraćnog mjehura

Mladen Solarić, KBC Zagreb

Standardno liječenje invazivnog urotelialnog karcinoma mokraćnog mjehura (T2-4a) je radikalna cistektomija i obostrana zdjelična limfadenektomija uz očekivano dugogodišnje preživljenje u 50 – 60% bolesnika. Zahvat je praćen perioperativnim mortalitetom od 2 – 3%, kasnim komplikacijama do 30% te narušenom kvalitetom života. Radikalna radioterapija omogućuje očuvanje mjehura, no manje je učinkovito liječenje s očekivanim 5-godišnjim preživljenjem od oko 30% i lokalnim recidivom u oko 50% bolesnika.

Kako bi se povećala učinkovitost zračenja istraživana je konkomitantna primjena radioterapije i kemoterapije. Do sada su objavljene dvije randomizirane studije. Obje su pokazale značajno veću učinkovitost združenog liječenja u smislu lokalne kontrole bolesti i time očuvanja mjehura.

Trimodalna terapija (transuretralna resekcija tumora mjehura i konkomitantna kemoradioterapija) se razvija kao učinkovita alternativa cistektomiji. Prema algoritmu Sveučilišta Harvard i Pariškog sveučilišta, nakon kompletne transuretralne resekcije tumora mjehura slijedi indukcijska kemoradioterapija. Nakon 40 Gy evaluira se učinak liječenja te se u slučaju potpune remisije nastavlja kemoradioterapijom primjenom doze od 20 – 25 Gy. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora pristupa se spasilačkoj (salvage) cistektomiji. Prema algoritmu iz Sveučilišta u Erlangenu evaluacija učinka slijedi tek po završetku kemoradioterapije uz dozu zračenja od 50 – 60 Gy; u slučaju ostatne bolesti preporučuje se cistektomija. Kompletna remisija nakon trimodalne terapije je prognostički povoljni čimbenik. Temeljni citostastik u kemoterapijskim shemama je cisplatin: 75 – 100 mg/m² svaka 3 – 4 tjedna ili 20 – 30 mg/m²/dan tijekom 5 dana svaka 4 tjedna ili 40 mg/m²/tjedno. Uz klirens kreatinina < 60 mL/min daje se karboplatin. U dijelu studija dodatno se koristi i kontinuirana infuzija 5-fluorouracila (600 mg/m²/dan tijekom 5 dana, svaka 4 tjedna), a istražuje se i gemcitabin (u dozi do 75 – 100 mg/m²/tjedno, sam ili zajedno s cisplatinom) i paklitaksel (20 – 35 mg/m² 2x tjedno ili 50 mg/m² jednom tjedno, sam ili zajedno s cisplatinom). Alternativa na cisplatinu temeljenim shemama je primjena mitomicina C 12 mg/m² na prvi dan zračenja te 5-fluorouracila 500 mg/m²/dan tijekom 1. do 5. i 16. do 20. dana zračenja. Optimalni kandidati za trimodalnu terapiju su bolesnici s tumorom manjim od 2 cm, unifokalnom T2 bolesti, potpunom transuretralnom resekcijom, urednom bubrežnom funkcijom, urednom funkcijom mokraćnog mjehura, bez hidronefroze i bez pratećeg karcinoma in situ.

Ne postoje randomizirane studije u kojima je uspoređivana trimodalna terapija i cistektomija. Međutim, u nizu neusporednih studija s ukupno oko 1.000 bolesnika trimodalnom terapijom je postignut učinak usporediv učinku cistektomije. Indukcijskom kemoradioterapijom polučuje se potpuna remisija u 50 – 90% bolesnika, a dugogodišnje očuvanje mjehura u njih 36 – 61%. Ukupno 5-godišnje preživljenje bilježi se u 39 – 74% bolesnika. Intravezikalni recidiv navodi se u 19 – 58% slučajeva od čega se oko 50% odnosi na invazivni karcinom. Liječenje se dobro podnosi uz prolazne tegobe zbog radijacijskog cititisa i enteritisa. Hematološka toksičnost stupnja 3 ili 4 je vrlo sporadična. Kasne komplikacije stupnja 3 ili 4 bilježe se u do 10% bolesnika.

Prema preporukama Američke mreže onkoloških ustanova (NCCN) ostvaren je konsenzus o primjeni trimodalne terapije uz očuvanje mjehura koja je primjerena u liječenju bolesnika s T2-3 karcinomom mjehura, međutim uz nižu razinu dokaza (2B kategorija). Preduvjet ovakvog liječenja je postojanje multidisciplinarnog usredotočenog tima. Prema preporukama Europskog urološkog društva (EUA) trimodalna terapija uz očuvanje mjehura nije standardni postupak, no može se smatrati alternativom u dobro odabranih bolesnika (T2); razina dokaza je 3 i preporuka je razine B. Prema Europskom društvu za medicinsku onkologiju (ESMO) trimodalna terapija je prihvatljiva alternativa cistektomiji u odabranih bolesnika.

Neepitelni tumori jajnika

R. Zorica

Klinika za tumore

KBC S. Milosrdnice

U neepitelne tumore jajnika ubrajaju se maligni tumori zametnih stanica, maligni stromalni tumori i karcinosarkom. Ovi tumori se rijetko javljaju te predstavljaju oko 5% svih tumora jajnika. Za razliku od epitelnih tumora javljaju se u ranijem stadiju bolesti, imaju drukčiju biologiju te im je potreban drukčiji način liječenja.

U maligne tumore zametnih stanica ubrajaju se disgerminomi, nezreli teratomi, embrionalni tumori i tumori endodermalnog sinusa (yolk sac tumori). Najčešće se javljaju kod mladih žena u I stadiju bolesti (klasifikacija ista kao kod epitelnih tumora jajnika), imaju dobru prognozu te im petogodišnje preživljenje iznosi oko 85%.

Liječenje je prvenstveno kirurško, s tim da se bolesnicama koje to žele, nastoji sprovesti poštediti kirurški zahvat (jednostrana adnektomija) radi očuvanja fertiliteta. Po završetku poroda tim bolesnicama preporuča se učiniti kompletan kirurški zahvat (TAH i BSO). Nakon kirurškog zahvata kod bolesnica sa I stadijem bolesti provodi se promatranje, a kod viših stadija bolesti (II-IV) primjenjuje se adjuvantno kemoterapijsko liječenje (PEB 3-4 ciklusa). Kod bolesnica kod kojih je Bleomicin kontraindiciran (plućne bolesti) primjenjuje se kemoterapija po shemi Carboplatin + Etoposid (3 ciklusa).

Po završetku liječenja kontrolni pregledi se provode svako 2-4 mjeseca, pri čemu se uz radiološke metode kontroliraju i tumorski biljezi AFP i BHCG. U slučaju radiološkog povrata bolesti i nalaza urednih markera primjenjuje se kirurško liječenje. U slučaju nalaza povišenih markera ili u slučaju nalaza radiološkog povrata bolesti i nalaza povišenih markera primjenjuje se kemoterapijsko liječenje (kemoterapija u visokim dozama, PE, taksani/karboplatina, TIP, VAC, VelP, VIP).

U maligne stromalne tumore ubrajaju se tumori granuloznih stanica (najčešći), granulosa-teka tumori i tumori Sertoli-Leydigovih stanica. Rijetko se javljaju, najčešće se javljaju u ranom stadiju bolesti i imaju dobru prognozu.

Kod bolesnica sa I stadijem bolesti sprovodi se, po želji, poštediti kirurški zahvat (jednostrana adnektomija), pri čemu se može izostaviti limfadenektomija, dok se kod viših stadija bolesti sprovodi kompletno kirurško liječenje. Nakon kirurškog liječenja bolesnice sa I stadijem bolesti se monitoriraju, osim bolesnica sa visokim rizikom povrata bolesti (ruptura tumora, stadij Ic, loše diferencirani tumor, tumor veličine veće od 10-15 cm) kod kojih se može primijeniti adjuvantno sistemno liječenje (paklitaksel/karboplatina). Kod bolesnica sa višim stadijima bolesti (II-IV) također se primjenjuje adjuvantna sistemna terapija, a kod ograničene bolesti može se primijeniti i iradijacija.

Po završetku liječenja provode se redoviti kontrolni pregledi, pri čemu se kod tumora granuloznih stanica može kontrolirati inhibin (ukoliko je bio povišen na početku bolesti), a također se kod te vrste tumora sprovodi i produženo kontroliranje jer se recidiv može pojaviti i nakon 30 godina od početka bolesti. U slučaju pojave recidiva bolesti može se primijeniti citoreduktivno kirurško liječenje ili sistemna terapija (tamoksifen, anastrozol, letrozol, taksani te kod tumora granuloznih stanica bevacizumab i leuprolid).

Karcinosarkom (Maligni miješani Mullerovi tumori) su rijetki tumori s lošom prognozom bolesti. Kod svih bolesnica, bez obzira na stadij bolesti, provodi se kompletno kirurško liječenje, a daljnje liječenje provodi se kao kod bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika.

Srčani sigurnosni profil trastuzumaba kod bolesnica starije životne dobi

Ljubica Vazdar¹, Rober Šeparović², Tajana Silovski³, Mihaela Trajbar⁴, Iva Badžek⁵

¹⁻⁵ Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

Uvod: Trastuzumab humanizirano monoklonalno antitijelo standard je liječenja HER-2 pozitivnog ranog i metastatskog raka dojke. Važna nuspojava tijekom liječenja je srčana disfunkcija na čiju pojavnost utječu kardiovaskularni i nekardiovaskularni čimbenici.

Cilj rada: Utvrditi pojavnost srčane disfunkcije s obzirom na životnu dob bolesnica s ranim HER-2 pozitivnim rakom dojke.

Metode rada: Retrogradna analiza medicinske dokumentacije bolesnica s ranim rakom dojke liječene trastuzumabom u periodu od 01.01.2007.-31.12.2009.

Rezultati: Praćeno je 230 bolesnica s ranim rakom dojke, prosječne dobi 58 godina (35-77). Bolesnice su podijeljene u dvije skupine: skupina I (mlađe od 65 godina) n=190 (82,6%) i skupina II (starije od 65 godina) n= 40 (17,4%). Ukupna incidencija simptomatske srčane disfunkcije bila je 12,2%, a teškog srčanog zatajenja 4,3% (10/230). U skupini I incidencija je bila 12,1%, u skupini II 12,5%. Nije uočena statistički značajna razlika u pojavi srčane disfunkcije između mlađih i starijih bolesnica (χ^2 test, $\chi^2 < 0.001$, $df=1$, $p= 0.945$). Kardiovaskularni rizik bio je značajno češće prisutan u starijih bolesnica (χ^2 test, $\chi^2 = 7.45$, $df=1$, $p= 0.006$) dok je značajno veći udio mlađih bolesnica primao antraciklinsku kemoterapiju (test proporcije, $p < 0,001$). Iako je u starijih bolesnica s kardiovaskularnim rizikom srčana disfunkcija bila češća (skupina I 15,1%, skupina II 30%) razlika između skupina nije dosegla statističku značajnost (Yates corrected χ^2 test, 1.23, $p= 0.267$). Između starijih i mlađih bolesnica koje su primile antraciklinsku kemoterapiju nije bila prisutna razlika u pojavnosti srčane disfunkcije ($p= 0.626$).

Zaključak: Bolesnice starije životne dobi unatoč povećanom kardiovaskularnom riziku nemaju statistički značajno veću incidenciju srčane disfunkcije u odnosu na mlađe bolesnice liječene trastuzumabom.

Elektrokardiografska dinamika u praćenju razvoja remisije metastaze endokarda kod liječenja GIST-a imatinibom

Željko Vojnović

Opća bolnica Varaždin

Liječenje GIST-a imatinibom predstavlja prekretnicu u onkologiji, kako u prognozi liječenja, tako i u praćenju remisije metastatske bolesti raznim dijagnostičkim metodama. Srce kao organ spada u red rijetkih lokaliteta diseminacije malignih bolesti. Za GIST, to je potpuno atipično mjesto širenja. Prikazan je bolesnik, kojem je tijekom dijagnostike i početka liječenja verificirana presadnica endokrada lijevog ventrikla. Dinamički su praćene elektrofiziološke promjene inicijalne faze liječenja imatinibom, tijekom verifikacije remisije bolesti, te u kroničnoj fazi održavanja remisije. Elektrokardiografske primjene prikazuju tipičan slijed karakteristika od razvoja lezije prvih dana liječenja, slike subakutnog incidenta u prvim tjednima, sve do razvoja prikaza miokardijalnog ožiljka u remisiji bolesti. Prikaz predstavlja elektrofiziološku dinamiku razvoja kompletne remisije sekundarizma endokarda, prezentacijom slike ožiljka lijevog ventrikla. Navedeno daje doprinos spoznaji o elektrokardiografskom izgledu miokardijalne presadnice u fazi kompletne remisije.

Treatment of GIST and imatinib represents a major milestone in oncology, both in the prognosis of treatment, and in the monitoring of metastatic disease remission various diagnostic methods. Heart as the organ is one of the few sites of dissemination of malignant disease. For GIST, it is completely atypical for spreading the seedlings. We reported that in the course of diagnosis and initiation of treatment verified transplants endocrad left ventricle. Dynamically monitored electrophysiological changes of the initial phase of treatment of imatinib, during verification remission, and in the chronic phase of maintenance of remission. Electrocardiographic application showing typical sequence characteristics of the lesion development of the first day of treatment, subacute incident in the first few weeks, until the development of the display myocardial scar in remission. Showing an electroencephalographic dynamics of the complete remission of metastatic endocardial presentation of left ventricular scar. This gives a contribution to the knowledge about the appearance of electrocardiographic myocardial seedings at the stage of complete remission.

ŠESTI RADNI SASTANAK

GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU BOLNIČKE SEKCIJE HFD-a

Sažeci predavanja

Individualizacija terapije

Damir Vrbanc

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Posljednjih godina u onkološkom liječenju došlo do velikog pomaka zahvaljujući uvođenju i primjeni novih skupina lijekova, prvenstveno biološke ili tzv. ciljane terapije koje su bazirane na individualizaciji odnosno personalizaciji liječenja. Individualizacija terapije predstavlja liječenje prema karakteristikama tumora, a personalizacija prema karakteristikama pacijenta. Cilj takvog pristupa je smanjenje nuspojava i toksičnosti, povećanje učinkovitosti, te smanjenje troškova liječenja. Cilj je odrediti one bolesnike koji će imati korist od određene terapije, a izbaciti one koji takvu terapiju ne trebaju ili od nje nemaju koristi. U tom cilju bi nam trebali pomoći biomarkeri koji se mogu definirati kao mjerljivi parametri /molekularni, stanični ili genetički/ koji objašnjavaju određene biološke ili patološke procese u tumoru / pretežno služe za određivanje prognoze bolesti / ili što je još važnije predviđaju učinak terapije / tzv. prediktivni biomarkeri/. Biomarkeri mogu određivati izražaj proteina i gena, broj genskih kopija ili sekvenciju gena. Tako se primjerice metode mikropostroja(čipa) (engl. microarray) koriste se u posljednje vrijeme u određivanju genetskog profila koje bi trebao davati prognostičke i prediktivne informacije o tumoru. Sposobnost simultane integracije 10.000-30.000 gena koristeći metode mikročipa znatno je promijenila naš pristup analizi profila izražajnosti. Genetski profil pokazuje skupinu gena koji su trenutno aktivni u stanici i u kojoj količini se prepisuju u mRNA.

Genska ekspresija baca i novo svijetlo na neke tumore poput primjerice tumora dojke. Naime, unutar estrogen receptor pozitivnih i negativnih tumora može se odrediti nekoliko podskupina s različitom prognozom i odgovorom na terapiju. Obzirom na profil genske ekspresije karcinomi dojke tako mogu biti podijeljeni u pet skupina: luminalni tip A, luminalni tip B, tip sličan normalnoj dojci /engl. normal-breast-like/, tip nalik bazalnim stanicama i HER2 tip/s prekomjernom ekspresijom HER2/. Svaki tip tumora zahtijeva drugačiji terapijski pristup. Posljednjih godina razvijena su i polako ulaze u kliničku praksu dva dijagnostička testa/ za određivanje ograničenog niza gena/ Mammaprint i Oncotype DX/. Mammaprint je na mikročipu bazirano određivanje 70 gena/5/. Oncotype DX je test određivanja 21 gena baziran na RT-PCRu. Posljednjih nekoliko godina svjedoci smo sve većeg pokušaja uključivanja biomarkera u kliniku i praktično liječenje bolesnika. Neki primjeri koji se već koriste u svakodnevnom određivanju onkološke terapije su: određivanje izražaja HER2 / receptora za epidermalni čimbenik rasta 2 / u bolesnika s rakom dojke, određivanje EGFR /receptora epidermalnog čimbenika rasta/ mutacije /broja genskih kopija i izražaja proteina/ u karcinomu pluća ne-malih stanica za moguću terapiju tirozin kinaznim inhibitorima /gefitinibom i erlotinibom/, određivanje K-ras /mali protein koji ima ulogu u prijenosu signala epidermalnog čimbenika rasta / mutacije u bolesnika s kolorektalnim tumorom, te određivanje BRAF mutacije zbog moguće specifične primjene BRAF inhibitora u liječenje melanoma

Navedeni primjeri jasno pokazuju značenje biomarkera u određivanju pravilnog onkološkog liječenja i individualizacije terapije. To je osobito važno u svijetlu novih, bioloških lijekova koji se sve više koriste i u budućnosti će predstavljati temelj liječenja onkoloških bolesnika.

Nadzor nad dozama i ciklusom primjene terapije

Vesna Pavlica

Broj medikacijskih pogrešaka vezano uz propisivanje i primjenu kemoterapijskih protokola kod onkoloških bolesnika relativno je mali ako je cijeli sustav podržan s dobro osmišljenim informatičkim sustavom. Manjkavosti vezane uz taj proces su potencijalno opasne i skupe. Namjenski sustav kontrole kvalitete sprječava većinu medikacijskih pogrešaka prije same primjene kemoterapijskih protokola. Takav sustav kontrole kvalitete kojemu je kranji i jedini cilj sigurnost bolesnika zahtijeva usku suradnju između liječnika, ljekarnika, medicinskih sestara i svih ostalih profesionalaca koji čine multidisciplinarni tim. Cilj ovog rada je ukazati na način kojim se može smanjiti broj medikacijskih pogrešaka (doza, broj ciklusa, učestalost primjene kemoterapijskih protokola, interakcije lijekova) ako cijeli proces podržava dobro osmišljeni informatički sustav koji je kompatibilan sa informatičkim sustavom koji se koristi za pripravu antineoplastičnih lijekova u jedinicama središnje priprave antineoplastičnih lijekova unutar bolničke ljekarne. Preporuka je uporaba kompjuteriziranog kemoterapijskog sustava, standardizirano kemoterapijsko liječenje i ljekarnička provjera odredbe prije same primjene te da se kroz takav sustav kontrole terapija primjenjuje kod onkološkog bolesnika.

Literatura:

1. Weis A, Chevalier N, Haas P, Schröttner P, Koller A, Jestädt A, Heinz J, Henß H, Engelhardt M. A vision of quality performance in cancer treatment: two years of experience with a reporting system of any severe adverse event (SAE) in treating cancer patients. *Onkologie* 2006; 222: 896.
2. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, Rothschild JM, Leape LL, Bates DW. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer* 2005; 104: 2477–83.
3. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1409–16.
4. Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 837–41.
5. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2001; 27: 509–21.
6. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199–205.

«Quality management» vezano uz sigurnost bolesnika i središnju pripravu antineoplastičnih lijekova i značaj središnje priprave antineoplastičnih lijekova

Hrvoje Šobat

Sigurnost pacijenata za vrijeme pružanja zdravstvene zaštite je jedno od glavnih pitanja u kreiranju zdravstvene politike, kako Europske Unije tako i prekomorskih zemalja. Složena kombinacija procesa, tehnologije i međuljudskih odnosa nesumnjivo predstavlja rizik pogrešnog djelovanja. Zdravstveni sektor je područje visokog rizika, jer štetni događaji, proizlazeći više iz liječenja nego iz bolesti, mogu izazvati smrt, ozbiljna oštećenja, komplikacije i patnje pacijenata. Iako su mnoge bolnice i zdravstvene ustanove uvele postupke za sigurnost pacijenata, zdravstveni sektor i dalje zaostaje za industrijom i drugim djelatnostima koje su uvele sustavne sigurnosne postupke.

Nadležna nacionalna tijela V. Britanije štetne događaje procjenjuju na 10% svih hospitalizacija, a Australije na 16,6% hospitaliziranih pacijenata. Novčani izdaci zbog štetnih događaja vezanih uz liječenje se u V. Britaniji procjenjuju na 2 milijarde funti zbog produženih hospitalizacija i 400 milijuna funti godišnje zbog žalbenih zahtjeva pacijenata koji su pretrpjeli štetu. Osim novčanih izdataka nemjerljiva je šteta narušenog povjerenja između pacijenata i pružatelja usluga i rastućeg nezadovoljstva obje strane. Stanje u manje razvijenim zemljama je još alarmantnije, točni podaci o sigurnosti bolesnika u bolnicama nedostaju, infrastruktura je lošija, opskrba lijekovima neodgovarajuća, zbrinjavanje otpada i kontrola infekcija nedostatna, a motivacija osoblja problematična. Nedovoljno financiranje osnovnih troškova provođenja zdravstvene zaštite čini vjerojatnost pojave štetnih događaja još višom.

Zadnjih su 50-tak godina u primjenu uvedeni brojni antineoplastički lijekovi i stalno se povećava njihova potrošnja. Rizik predstavljaju svaka primjena tih lijekova ili njihovih kombinacija, moguće primjene neispravnih ili manjkavih pomagala ili nedostaci u organizaciji radnog procesa. Ljudi su skloni činjenju grešaka, osobito kada se radi o složenom sustavu s velikim brojem ponavljanja istih radnji u uvjetima vrlo visokog stresa i nedostatka vremena za donošenje odluka.

Brojni su citostatici dokazani teratogenima, mutagenima i karcinogenima u životinja. Istraživanja daju nedovoljno pouzdane dokaze utjecaja na ljude, iako su neki prepoznati kao vjerojatno sigurno mutageni i teratogeni. U većini epidemioloških studija nije pokazan siguran karcinogeni učinak profesionalne izloženosti citostaticima i nema dokazanih granica onečišćenja ispod kojih prestaje rizik. Ne postoje dozimetri ekspozicije i jedina je potpuna zaštita izbjegavanje dodira s citotoksičnim tvarima. dužina izloženosti, vrsta i koncentracija upotrebljivanih lijekova određuju rizik mogućih kroničnih učinaka, poput razvoja tumora i smetnji fertiliteta (sterilitet, pobačaj, prerani porođaj, niska porođajna težina, fetalne malformacije).

Pripravci citostatika se, iz medicinskih i farmakoloških razloga, pripremaju individualno za svakog pacijenta. Automatizirano pripravljanje bez ljudske posade za sada je tehnološki prezahtjevno i ekonomski neisplativo. Nepovoljnom utjecaju je najviše izloženo zdravstveno osoblje kod priprave i primjene lijeka, kao i zbrinjavanja otpada i izlučevina bolesnika.

Prostor i oprema, te kadrovski uvjeti u ljekarnama i onkološkim odjelima bolnica u Hrvatskoj jako se razlikuju, kao i opterećenje poslom. U najvećem broju hrvatskih bolnica s onkološkim odjelima pripravu citostatika i njihovu primjenu obavljaju medicinske sestre. Liječnici su sporadično uključeni u postupke primjene. Ljekarnici i pomoćno osoblje sudjeluju u skladištenju i prenošenju aktivnih supstanci na mjesto upotrebe. Pri neodgovarajućem postupanju s citotoksičnim lijekovima ili incidentu zbog oštećenja originalne ambalaže ugroženi su svi prisutni u

području onkološkog odjela, ljekarne ili zajedničkih prostora komunikacija u bolnici.

Suvremena centralna priprava opasnih lijekova podrazumijeva potpuno izoliran i strogo nadziran prostor, u kojem radi specijalizirano osoblje (farmaceuti i farmaceutske tehničari) i u koji nije moguće ući niti izići tijekom cijelog proizvodnog procesa. U tom prostoru nije dozvoljeno jesti, piti, pušiti, nositi nakit, šminkati se. Komunikacija sa suradnicima se odvija kroz staklenu pregradu ili putem računalne mreže. Farmaceuti (specijalizirani u onkološkoj farmaciji) trebaju postupno postati članovima svakog onkološkog odjela (tima), sudjelovati sa svog gledišta u opremanju i nadziranju centralne priprave opasnih lijekova, kao i u stvaranju postupnika za rukovanje njima.

Svaka zdravstvena ustanova mora imati popis lijekova koji se smatraju opasnim i za sigurno rukovanje s njima, postupnike o zaprimanju i pohrani, pripravi i primjeni, sakupljanju i zbrinjavanju onečišćenog otpada te o incidentnoj kontaminaciji. Postoji i zakonska odgovornost poslodavaca ako ne nastoje primijeniti dostupna rješenja za smanjenje dobro dokumentiranih zdravstvenih rizika po zaposlenike. Navedeni dokumenti moraju biti dostupni svim zaposlenima, uključujući i učenike ili specijalizante na edukaciji.

Zdravstvena djelatnost bi trebala biti organizirana na način da se štetni događaji preveniraju, otkriju ili spriječe, kako bi se greške izbjegle i povećala usklađenost sa sigurnosnim postupcima. Upravljanje rizikom mora biti uvedeno kao rutinsko pomagalo u djelovanju cijelog zdravstvenog sektora. Preduvjet za to je otvoreno radno okruženje u kojem vlada povjerenje, s kulturom usmjerenom učenja iz izbjegnutih i opaženih štetnih događaja, a ne "ponižavanja i predbacivanja" s posljedičnim kažnjavanjem.

Upotreba citostatika je neizostavan dio moderne medicine od neosporne koristi za onkološke, dermatološke i reumatološke bolesnike, i s neslućenim mogućnostima daljeg razvoja. Upruči se da pomognemo bolesnicima ne smijemo zapostaviti brigu za zdravlje svih koji s njima rukuju.

Lijekovi koje odobrava povjerenstvo za lijekove

D. Vukičević

- Odluka o uvođenju liste skupih lijekova donesena je 2005.
- Radi se o grupi skupih lijekova koji se **ne** plaćaju iz bolničkog limita.
- Lista je znatno olakšala i povećala primjenu navedenih lijekova, omogućila bolju dostupnost bolesnicima.
- Prije uvođenja liste primjena je bila ovisna o bolničkim limitima, pa su se najčešće formirale liste čekanja.

Što je lista skupih lijekova?

- Lijekovi s Liste ne ulaze u limit bolnica.
- Plaćaju se direktno s posebnih sredstava državnog proračuna.
- Popis (izbor lijekova) je na Povjerenstvu za lijekove HZZO-a i uglavnom su tamo zbog visoke cijene i, naravno, učinkovitosti.
- Lista je do sada više puta revidirana.

Onkološki lijekovi s liste skupih lijekova su:

- temozolomid
- pemetreksed
- rituksimab
- trastuzumab
- sunitinib
- sorafenib
- dasatinib
- lapatinib
- temozolomid
- pemetreksed
- rituksimab
- trastuzumab
- sunitinib
- sorafenib
- dasatinib
- lapatinib

Postoje i lijekovi koji nisu na Listi skupih lijekova, ali se zahtjeva odobrenje Povjerenstva

To su:

- bevacizumab
- oksaliplatina
- kapecitabin
- irinotekan

Ostala terapija za koju je potrebno odobrenje Povjerenstva:

1. Lijekovi koji nisu registrirani u RH

2. Lijekovi koji nisu na listi lijekova HZZO-a (ali su registrirani u RH)

3. Lijekovi koji su registrirani i na listi lijekova, ali indikacija ili dob bolesnika za koju se primjenjuju nije registrirana ili nije na listi

- Rad Povjerenstava za lijekove sve je opsežniji i kompliciraniji.
- Ovdje su prikazani samo onkološki lijekovi, a postoje i brojne druge grupe lijekova koje trebaju odluke Povjerenstva.
- U slučaju pogreške vraćaju se računi, troškovi se skidaju s limita, a postoje i "kazne" u vidu **deseterostruke** vrijednosti računa.
- Za sve lijekove koje odobrava Povjerenstvo za lijekove od strane HZZO-a traži se vremenski period primjene i točna doza. Za sva prekoračenja roka ili doze traži se dodatno razjašnjenje ili ponovne odluke Povjerenstva ili se samo vrati račun!
- Bi li trebalo pisati zahtjeve za terapiju nakon točnih izračuna u centralnoj pripremi?

Ljekarnička skrb onkološkog bolesnika

J. Vrbanec, T. Govorčinović, G. Šurina Hanzl

Broj oboljelih od karcinoma ubrzano raste te su zloćudne bolesti među prvih 10 vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj u 2010.g. Oboljelima od zloćudne bolesti potrebna je posebna skrb te ljekarnici imaju vrlo važnu ulogu u osiguravanju sigurne i učinkovite uporabe lijekova kako bi se bolest izliječila ili držala pod nadzorom, a istovremeno očuvala i kvaliteta bolesnikova života.

Također je bitna i komunikacija odnosno način na koji se pruža Ljekarnička skrb onkološkim bolesnicima.

Radionica, u kojoj će biti prikazan slučaj iz prakse, zahtjeva od sudionika aktivno sudjelovanje u radu i u raspravi, s ciljem da se nauči kako na pravilan način komunicirati s onkološkim bolesnikom te da se primjene Ljekarničke intervencije (provjera interakcija lijekova, prepoznavanje medikacijske pogreške, prepoznavanje nuspojava te nadzor nad primjenom suportivne terapije ...), ali i važnost suradnje s drugim zdravstvenim radnicima, s ciljem osiguranja sigurne i učinkovite uporabe lijekova.

Farmakoekonomika u onkologiji danas

Dinko Vitezić

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 farmaceutskih 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. Farmakoekonomika najčešće koristi četiri glavne vrste procjena (analiza minimizacije troškova, troškova i koristi, troškova i učinkovitosti te troškova i probitaka) za usporedbu lijekova i medicinskih proizvoda te strategija liječenja. Farmakoekonomske principe procjene novih onkoloških lijekova možemo koristiti na svim razinama od nacionalne razine (stavljanje lijekova na liste lijekova) pa do lokalnih analiza pojedinih zdravstvenih ustanova (primjerice uporaba adekvatne središnje pripreme citostatika, nabava lijekova, raspolaganje proračunom za onkološke lijekove i sl.). U RH je farmakoekonomika prisutna samo dijelom pri stavljanju novog lijeka na Listu lijekova te se pri tome dostavlja analiza studija utjecaja na proračun bez ostalih procjena, a što je nužno za donošenje odgovarajuće odluke. Problem za izradu adekvatnih procjena u nas i drugim zemljama okruženja je nedostatak lokalnih epidemioloških podataka i podataka o troškovima, a isto tako nedostaju i odgovarajući kapaciteti za analizu svih novih lijekova i zdravstvenih tehnologija te educirani stručnjaci. Stoga je za donošenje odluka o novim lijekovima, što uključuje nove onkološke lijekove kao specifičan segment terapije, nužno surađivati s drugim zemljama EU na ovom području, a posebno koristiti kapacitete drugih zemalja okruženja te raditi na edukaciji stručnjaka na ovom području u nas.

Febrilne neutropenije u onkologiji

Belev Borislav,
Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju
KBC Zagreb

Febrilna neutropenija je moguća komplikacija citostatske terapije, koja se razvija individualno različito te različito ovisno o mijelosupresivnom potencijalu primjenjene terapije. Stoga je važno dobro poznavati učinke pojedinih citostatika i predvidjeti moguću pojavu febriliteta uz pad neutrofila, što predstavlja potencijalno i vitalno ugrožavajuće stanje, imajući u vidu rizik razvoja sepsa i daljnjih komplikacija. Uvijek treba pažljivo pregledati bolesnika te detektirati mogući izvor infekcije, kao što su paranazalni sinusi, usna šupljina, uključujući zube i desni, te anorektalnu regiju. Empirijska terapija je indicirana sa široko-spektralnim antibioticima (npr. 3. generacija cefalosporina) nakon uzimanja krvi za kulturu i ostale relevantne laboratorijske nalaze. Produljena febrilna neutropenija (>7 dana) dovodi do rizika diseminirane gljivične infekcije, što zahtjeva dodatak antifungalne terapije (npr., amfotericin B). Trajanje citokina odnosno čimbenika rasta GM-CSF ili G-CSF može skratiti vrijeme kemoterapijom-inducirane neutropenije.

Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicijsku i palijativnu skrb u europski

Zoran Lončar

Preporuke Europskog udruženja za palijativnu skrb /EAPC/ objavljene u European Journal of Palliative Care 2009. godine službeni su stav EAPC-a o normama kvalitete i standardima organizacije palijativne skrbi. Standardi će osigurati kvalitetu dok su ciljevi kojima treba težiti unaprijeđenje kvalitete program, kontinuitet skrbi, suradnja ustrojbenih jedinica, razvoj kvalitetne kliničke palijativne skrbi, uspostava jedinstvenih elemenata palijativne skrbi.

Polazište jesu definicija i usuglašena terminologija, zajedničke vrijednosti i filozofija, razine zdravstvene zaštite na kojima se pruža, skupine bolesnika, raspoloživost i dostupnost usluga, edukacija, standardi medicinske dokumentacije, podizanje svijesti javnosti. Postizanje konsenzusa otežano je heterogenošću usluga u različitim zemljama. Primjera radi od 52 europske zemlje, u pet je razvijena mreža stacionarnih hospicija dok druge imaju puno veći udio mobilnih palijativnih timova za kućnu skrb.

Palijativna skrb je aktivna, ukupna skrb za bolesnika čija bolest ne reagira na kurativno liječenje. Najvažnije je suzbijanje boli i drugih simptoma te socijalnih, psiholoških i duhovnih problema s ciljem očuvanja kvalitete života do smrti. Hospicijska skrb suštinski je sinonim palijativnoj skrbi a koristi se u državama s hospicijskim ustrojem mreže palijative. Suportivna skrb predstavlja prevenciju neželjenih učinaka bolesti i liječenja. End-of-life care je skrb na kraju života kada bolesnik i obitelj postaje svjestan da bolest ograničava trajanje života. Autonomija osigurava zadržavanje prava samog bolesnika nad odlučivanjem o mjestu, postupcima te pristupu stručnjacima za palijativnu skrb. Multidisciplinarni pristup okosnica je zbrinjavanja palijativnog bolesnika. Kompleksnost skrbi zahtijeva osiguranje fizičke, psihološke, socijalne i duhovne komponente što se postiže kontinuiranom komunikacijom i suradnjom između različitih struka i disciplina.

Razine palijativne skrbi su minimalno dvije; palijativni pristup i specijalistička palijativna skrb. Palijativni pristup integrira palijativne metode i postupke koji nisu specijalizirani za palijativu. To uključuje ne samo suzbijanje simptoma već i komunikaciju s bolesnikom i obitelji kao i drugim zdravstvenim radnicima. Opću palijativnu skrb pružaju zdravstveni radnici na primarnoj razini kao i specijalisti koji vladaju osnovnim znanjima i vještinama u zbrinjavanju simptoma. Specijalističku palijativnu skrb osiguravaju specijalizirane službe a podrazumijeva multidisciplinarni tim visokokvalificiranih stručnjaka čije je težište rada palijativna medicina. Centri izvrsnosti palijativnoj skrbi mjesta su istraživanja te razvoja standarda i novih metoda.

Palijativni pristup i opća palijativna skrb pruža se u nespecijaliziranim ili specijaliziranim službama palijativne skrbi. Nespecijalizirane službe su patronaža, LOM, njega u kući. Specijalizirane službe jesu stacionarne jedinice palijativne skrbi, stacionarni hospiciji, mobilni timovi za palijativnu skrb, ambulate, hospicijski timovi, hospicijski dnevni boravci. Veliki dio skrbi moraju osiguravati nespecijalizirane službe uz uvjet pristup specijaliziranih konzultanata radi savjeta i podrške. Ograničeni resursi nespecijaliziranih službi /radiologija, radioterapija/ zahtijevaju prednost i kliničke putove obrade po skraćenom postupku.

Stacionarne jedinice moraju biti središta regionalne mreže palijativne skrbi i organizirane unutar regionalnog zdravstvenog centra. Veza dionika jamči kontinuitet skrbi i obrazovanja a kvaliteta ovisi o koordinaciji između specijalističke i nespecijalizirane službe. Skrb najdjelotvornije pruža multidisciplinarni tim zdravstvenih stručnjaka. Temeljni tim čine minimalno medicinska sestra i liječnika te ga po potrebi nadopunjuju fizioterapeuti, socijalni radnici, duhovnici te psiholozi. Ove jedinice imaju za cilj ublažavanje simptoma te stabiliziranje funkcionalnog statusa što će omogućiti otpuštanje kući ili premještanje u drugu vrstu zdravstvene ustanove. Za palijativnu i hospicijsku skrb

potrebno 80-100 kreveta na 1.000.000 stanovnika uz optimalnu veličinu 8-12 kreveta po jedinici u jednokrevetnim ili dvokrevetnim sobama. Omjer sestrinskog osoblja u jedinici palijativne skrbi trebao bi biti jedna medicinska sestra na jedan krevet /1,2/ odnosno 0,15 liječnika po krevetu. Mobilni bolnički tim pruža specijalističke savjete i podršku drugim kliničkim odjelima. U bolnici s 250 kreveta potreban je barem jedan. Mobilni palijativni tim na primarnoj razini pruža palijativnu kod kuće. Ima savjetodavnu funkciju i nudi stručnost u terapiji boli, suzbijanju simptoma, palijativnoj njezi. U suradnji s obiteljskim liječnikom može obavljati i praktične postupke u slučajevima sa složenim simptomima. Treba biti dostupan 24 sata dnevno i organiziran jedan na 100.000 stanovnika. U uskoj je suradnji s ostalim zdravstvenim i nezdravstvenim profesionalcima pa se u kućnom okruženju ostvaruje spektar usluga multidisciplinarnog tima.

Stacionarni hospicij prima bolesnike u terminalnoj fazi života kada liječenje u bolnici nije potrebno a skrb kod kuće nije moguća.

Dnevni hospicij ili hospicijski dnevni boravci u bolnicama ili hospicijima imaju cilj unaprjeđenje terapijskih aktivnosti među palijativnim bolesnicima. Preporuča se jedan dnevni hospicij na 150.000 stanovnika. I ovdje je potreban multidisciplinarni tim uz potporu volontera.

Ambulante pružaju savjete bolesnicima kod kuće a koji su u stanju istu posjetiti.

Tim volontera pruža podršku bolesnicima i njihovim obiteljima u vrijeme bolesti, tuge i žalovanja usko surađujući s drugim profesionalnim službama.

Svjetska zdravstvena organizacija snažno potiče ideju palijativne medicine kao integralne sastavnice zdravstvenog sustava svake države stoga je zadatak nacionalne strategije formulirati osnov za njezin razvoj i funkcionalnu integraciju. Hrvatska je na početku ovog velikog zadatka.

Indikacije za parenteralnu prehranu u oboljelih od karcinoma

Lj. Štefančić

Parenteralna prehrana (PN) je alternativni oblik prehrane bolesnika kojim se nutritivni sastojci - ugljikohidrati, masti, proteini, elektroliti, vitamini, minerali, oligoelementi i voda unose u tijelo kroz krvožilni sustav putem perifernog ili centralnog venskog katetera. Ovaj način prehrane primjeren je samo za one bolesnike kod kojih odgovarajući unos nutritivnih pripravaka i vode putem probavnog trakta nije moguć.

Ukoliko je unos nutritivnih sastojaka moguće ostvariti jedino venskim putem govorimo o totalnoj ili potpunoj parenteralnoj prehrani (TPN).

Parcijalna parenteralna prehrana (PPN) je metoda kojom se nutritivni sastojci djelomično unose enteralno, a venskim putem unosimo dio potreban za održavanje homeostaze.

Pothranjenost i kaheksija učestale su u oboljelih od karcinoma, predskazatelji su loše prognoze i uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika.

Parenteralna prehrana nudi mogućnost povećanja ili održavanja adekvatnog unosa nutritivnih sastojaka u bolesnika u kojih enteralna prehrana nije moguća, nije dostatna, kontraindicirana je ili je bolesnik ne prihvaća. (1) Parenteralnu prehranu provodimo u cilju postizanja boljeg općeg stanja bolesnika i boljeg ishoda liječenja u oboljelih od karcinoma kroz:

- sprečavanje i liječenje pothranjenosti i karcinomske kaheksije
- bolje podnošenje terapijskih postupaka
- smanjenje učestalosti i težine nuspojava antitumorne terapije
- poboljšanje kvalitete života.

U svrhu što kvalitetnijeg zbrinjavanja i primjerene nutritivne potpore onkološkim bolesnicima Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN) 2009. godine (2) formiralo je smjernice za parenteralnu prehranu onkoloških bolesnika.

Parenteralna prehrana u onkoloških bolesnika prema smjernicama ESPEN-a indicirana je u bolesnika:

1. - sa energetske unosom manjim od 60% potrebnog (Ukupne energetske potrebe su 20 – 25 Kcal/ kg za ležeće i 25-30 Kcal/kg za ambulantne bolesnike.)
2. - sa mukozitisom ili postiradijacijskim enteritisom
3. - sa prisutnim sistemskim inflamatornim odgovorom potrebna dodatna PN radi modulacije inflamatornog odgovora.
4. U pothranjenih bolesnika u perioperacijskom periodu
5. U pohranjenih bolesnika kojima je funkcija probavnog trakta ograničena 7 dana ili duže
6. Produljena PN indicirana je
 - u bolesnika kojima je je probavni trakt slabije funkcionalan kroz dulji period:
 - u bolesnika kojima je očekivano preživljenje 2-3mjeseca
 - u bolesnika u kojih očekujemo oporavak funkcija i nastavak antitumorskog liječenja
 - u bolesnika koji žele ovakav način nutritivne potpore.
7. U bolesnika sa transplantaciju koštane srži sa teškim ileusom, mukozitisima ili povraćanjem.

U zaključku još jednom treba naglasiti zlatno pravilo nutritivne potpore tj. nutritivne terapije: Ako je probavni trakt u funkciji –upotrijebi ga!

Parenteralna prehrana je alternativni je i dodatni oblik prehrane onda kada probavni trakt ne funkcionira ili je njegova funkcija nedostatna. Njome nastojimo bolesniku osigurati optimalan unos nutritivnih sastojaka sukladno njegovim potrebama. Komplikacije koje mogu nastati kao posljedica ove terapijskog metode su brojne (sepsa, tromboze i tromboflebitisi, metabolički poremećaji) i razlogom su polemika o primjeni ove tehnike prehrane u bolesnika.

Literatura:

1. Singer p, Berger MM, Van der Berghe G, Biollo G, Calder F, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve Xpichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition XXX:(2009);1-14.
2. Bozzett F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non- surgical Oncology. Clinical Nutrition (2009); 28:445-454.

Tumorska kaheksija

Nikolina Gračić

Kaheksija je kompleksni metabolički sindrom povezan s postojećom bolesti, karakteriziran gubitkom mišićne mase sa ili bez gubitka masnog tkiva. Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane – anoreksija, te povećanja potrošnje tjelesnih zaliha, odnosno proteina – kaheksija. Sindrom je prisutan kod velikoga broja bolesnika s različitim zloćudnim tumorima.

Kaheksija je uzrokovana brojnim metaboličkim promjenama posredovanim proinflammatornim citokinima. Medijatori povezani s nastankom kaheksije jesu: čimbenik tumorske nekroze alfa, interleukin-1, interleukin-6, interferon-gama i dr. Ulogu u nastanku kaheksije također imaju molekule porijeklom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida i činitelj indukcije proteolize. Aktivnosti citokina na različite načine mijenja metaboličke puteve ugljikohidrata, masti i bjelancevina.

Ovisno o stupnju kaheksije terapijski pristupi mogu biti dijetetski savjeti, uvođenje dodataka prehrani, enteralna prehrana na sondu ili stomu kod teže kaheksičnih bolesnika s funkcionalnim probavnim sustavom, a bez mogućnosti dostatnog oralnog unosa. Parenteralnu prehranu moguće je primijeniti samostalno ili u kombinaciji s djelomičnom enteralnom prehranom.

Nutritivna potpora, enteralna i parenteralna prehrana ne mogu na zadovoljavajući način zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske kaheksije. Iz toga se razloga u liječenju sindroma tumorske kaheksije primjenjuju i farmakološki aktivne tvari poput glukokortikoida, eikozapentaenske kiseline te megestrol-acetata.

Nutritivna potpora nije dovoljna za prevenciju i izlječenje tumorske kaheksije. Glavni rezultat kaheksije je gubitak mišićne mase te opća mišićna slabost, a postojeći terapijski pristupi najviše utječu na stimuliranje povećanog unosa hrane te su stoga potrebni terapijski pristupi s ciljem očuvanja mišićne mase.

Nutritional support for cancer patients, experiences from Institute of Oncology in Ljubljana

Nada Rotovnik Kozjek

Clinical Nutrition Unit, Institute of Oncology Ljubljana

Introduction

Malnutrition in cancer patients is well recognized problem. Cancer and its treatments frequently have a negative impact on the weight and nutritional status of patients (1,2,3). According to data from National Cancer Institute, 20% to 40% of cancer patients die from causes related to malnutrition, not from the cancer itself, and 80% of cancer patients develop some form of clinical malnutrition (4). In addition, if the malnutrition is not addressed, it can contribute to a condition called "cachexia," defined as a wasting syndrome that results in compromised immunity, weakness, and a loss of weight, fat, and muscle. Isn't just severe malnutrition that will impact a cancer patient's health (5). Patients with cancer cachexia develop chronic negative energy and protein balance driven by a combination of reduced food intake and metabolic change (6). Nutritional support in cachexia is used to prevent malnutrition and control catabolic cachectic processes. Even relatively small degrees of under-nutrition are associated with a marked increased risk of hospital admissions and death (6).

Nutritional support in cancer, experiences from Institute of Oncology in Ljubljana

Clinical Nutrition Unit in the Institute of Oncology in Ljubljana was founded in 2008 to address the problem of malnutrition and cachexia in cancer patients. The Clinical Nutrition Unit included clinical department with four beds, Out-patients clinic, Dietetic counselling office, Home parenteral department and offers consultancy in clinical nutrition to other clinical departments. That includes also daily participation in clinical rounds in Intensive care unit and Department for oncological surgery. The working team is multidisciplinary and consist from medical doctors, clinical dietician and nurses specialized in clinical nutrition. The Clinical nutrition unit co-operate with department for Pharmacy and Acute palliative care. In four years of working we were treated around 3500 patients per year and 67 cancer patients on home parenteral nutrition.

Conclusion

Clinical nutrition is part of basic supportive care for cancer patients. It prevents development of malnutrition and to some extent also cachexia. That optimizes cancer therapy and quality of life of cancer patients. Therefore the Clinical Nutrition Unit in Oncological Institute was founded to improve treatment of cancer patients.

Literature

1. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al (Eastern Cooperative Oncology Group): Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-497.
2. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509.
3. Davidson W, Ash S, Capra S, et al: Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004; 23: 239-247.
4. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/77185.php>.
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
6. Grant, J.P. Proper use and recognized role of TPN in the cancer patient. *Nutrition* 1990: 6-7.

Liječenje maligne boli

Lidija Fumić Dunkić

U uznapredovaloj fazi maligne bolesti karcinomska bol se smatra kao srednje jaka do jaka i prisutna je u oko 70-80% bolesnika koja se u pravilu liječi srednje jakim i jakim opioidima. U fazi dijagnosticiranja ili u ranoj fazi maligne bolesti 50% bolesnika ima senzaciju boli. Kod 10% bolesnika karcinomsku bol je teško kontrolirati.

Pojam totalne karcinomske boli uvela je Cicely Saunders šezdesetih godina prošlog stoljeća koja je ujedno sa svojim kolegama osnovala prvi moderni hospicij u Engleskoj. Komponente totalne boli su fizička, psihička, socijalna i duhovna. Fizička bol je posljedica širenja samog tumorskog procesa ili posljedica različitih interevencija kao u svrhu liječenja ili olakšavanja života. Psihička bol je posljedica anksioznosti, depresije, straha i iščekivanja u ishod. Mnogi bolesnici su na dugotrajnom bolovanju zbog liječenja ili ostaju bez posla što stvara egzistencijalne i financijske probleme, socijalnu izoliranost i ovisnost o drugim ljudima. U okviru duhovne boli mnogi su puni srdžbe, sukoba sa samim sobom, traženja značenja i cilja.

Bol kod malignih bolesnika sastoji se od pozadinske boli, koja je konstantno prisutna te izbijajuće boli koja se može pojavljivati neovisno o uzroku ili može biti vezana za neku proceduru te se pojavljuje kao proceduralna bol. Izbijajuća bol se pojavljuje u više navrata tijekom dana te je obično kratkotrajna i vrlo intenzivna. Stoga, u koncepciji liječenja karcinomske boli kombinira se dugo djelujući opioid –za pozadinsku bol, te brzo otpuštajući, kratkodjelujući opioid za izbijajuću bol.

Prema preporukama WHO i EAPC, cilj liječenja karcinomske boli je iztiritirati terapiju za kontinuiranu i izbijajuću bol kombinirajući sporootpuštajuće opioide i kratkodjelujuće opioide koju će pacijent redovito uzimati sam neovisno o medicinskom osoblju. Bit terapije je aplicirati lijek prije nego se bol pojavi u svoj svojoj jačini i svesti patnju na što manju mjeru. Opioidi su zlatni standard u liječenju karcinomske boli, mada oni imaju svoje mjesto i u liječenju jake nemaligne boli. Kod određenog postotka bolesnika analgezija peroralnim i transdermalnim opioidima je neadekvatna ili uzrokuje previše nuspojava koje je teško kontrolirati, stoga se preporučuje epiduralna ili intratekalna aplikacija opioida ili kombinacija opioida i lokalnog anestetika. Svi analgetici imaju svoje nuspojave, stoga je važno prevenirati ih i liječiti.

Bol je dinamična stoga je neophodno neprestano reevaluirati intenzitet boli koristeći jednostavne alate poput vizualne analogne skale (VAS) i sličnih ljestvica te shodno tome titrirati analgeziju.

Pojam totalne karcinomske boli omogućuje nam bolje razumijevanje karcinomske boli u svoj njezinoj multidimenzionalosti. S takvim poimanjem totalne karcinomske boli fizička bol je prisutna u samo jednom segmentu, možda najvažnijem odnosno najvećem ali sve druge segmente nikako ne možemo zanemariti. To nam objašnjava i činjenicu zašto u liječenju karcinomske boli koristimo i druge lijekove a ne samo za analgetike već i koanalgetike-antidepresive i antiepileptike.

Suvremeni pristup liječenju karcinomske boli podrazumijeva multidisciplinarni pristup te međusobnu suradnju liječnika u liječenju boli, liječnika obiteljske medicine, medicinske sestre, duhovnika, psihijatra, farmaceuta i ostalih specijalista koji su neophodni.

Dobra analgezija i kontrola simptoma unapređuje kvalitetu života, te umanjuje strah bolesnika od smrti u boli i patnji. Pravo na život bez boli je temeljno ljudsko pravo.

POSTERI

Metakroni karcinom gušterače nakon karcinoma bubrega – etiopatogenetski osvrt i prikaz bolesnice

Marina Barić ¹, Marina Vidović ², Natalija Dedić Plavetić ², Mate Škegro ³

¹ Poliklinika Maja i Krešimir Čavka za radiologiju i internu medicinu, Zagreb

² Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

³ Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb

Uvod: U posljednje vrijeme velika je pozornost usmjerena na pojavu multiplih malignih tumora. Dulji životni vijek, bolja dijagnostika te produljenje preživljenja nakon prvog tumora razlozi su zbog kojih se otkriva sve veći broj oboljelih od multiplih tumora. Prema podacima Registra za rak, incidencija tumora gušterače u Hrvatskoj je 14.6 na 100000, a tumora bubrega 13.8 na 100000 stanovnika. Nedavno prepoznati geni povezani s nastankom tumora gušterače su ABO, HNF1A, OR13C4 i SHH. Tumor gušterače se može uočiti i kao dio kliničke slike različitih sindroma, npr. nasljednog nepolipoznog karcinoma debelog crijeva, obiteljskog atipičnog multiplog melanoma, obiteljske adenomatozne polipoze i mutacije BRCA1 i BRCA2 gena. Želudac, kolon, štitnjača i genitourinarni trakt su sijela povezana s pojavom tumora sinkrono ili metakrono od pojave tumora gušterače. Najčešća sijela novog primarnog tumora nakon tumora bubrega su mokraćni mjehur, prostata, rektum, pluća, dojka te non-Hodgkinov limfom i melanom. Geni VHL, MET, FLCN, TSC1, TSC2, TFE3 i geni za fumarat hidratazu i sukcinat dehidrogenazu povezani su s nastankom tumora bubrega. U literaturi je pod nazivom von Hippel-Lindauov sindrom (VHL) opisana rijetka nasljedna bolest koja među ostalim uključuje cistične promjene bubrega i gušterače koje mogu maligno alterirati. Osim VHL sindroma malo je opisanih slučajeva pojave tumora gušterače nakon tumora bubrega. U studiji koju su proveli Müller i suradnici, od 1178 oboljelih od tumora gušterače njih 16 (1,35%) je sinkrono ili metakrono imalo tumor bubrega. Medijan pojavnosti tumora gušterače nakon nefrektomije zbog tumora bubrega bio je 78 mjeseci. Ostali primjeri iz literature su većinom prikazi pojedinačnih slučajeva.

Prikaz bolesnice: Bolesnica u dobi od 63 godine u redovitim je kontrolama onkologa nakon preboljelih multiplih tumora. Pokretna je, bez subjektivnih tegoba i dobrog općeg stanja. U obitelji, osim sestre koja je u dobi od 33 oboljela od karcinoma dojke, nije bilo zloćudnih bolesti. Bolesnici je 1982., u dobi od 33 godine, napravljena desnostrana nefrektomija zbog karcinoma bubrega. Postoperativno je provedeno zračenje ležišta desnog bubrega u ukupnoj dozi od 55 Gy, prema tadašnjim smjernicama za liječenje. U dobi od 40 godina zbog tumora maternice napravljena joj je histerektomija i lijevostrana adnektomija. Zdravstveno stanje bolesnice se 2001. dodatno kompliciralo potrebom zamjene insuficijentnog aortnog zalistka mehaničkim te aortokoronarnim premoštenjem. U travnju 2006., u dobi od 57 godina operirana je zbog adenokarcinoma glave gušterače radikalnom operacijom po Whipple-u. Limfni čvorovi bili su negativni. U okolini primarnog tumora promjera 2 cm nađena su na nekoliko mjesta žarišta adenokarcinoma *in situ*. Budući da se nije uspjelo isplanirati zračenje operiranog područja bez zahvaćanja prethodno zračenog područja lože desnog bubrega, postoperativno se odustalo od planirane adjuvantne kemoradioterapije te je provedena samo kemoterapija gemcitabinom. U lipnju 2011. hospitalizirana je zbog akutnog pankreatitisa, a opsežnom dijagnostičkom obradom nije nađen recidiv osnovnog tumorskog procesa gušterače niti novi primarni tumor. Trenutno je bez znakova povrata bolesti.

Zaključak: Tumor gušterače koji je nastao nakon tumora bubrega vjerojatno će biti otkriven u ranijoj fazi zbog češćih kontrolnih pregleda kojima su ti bolesnici podvrgnuti. Za sada nije nađena genetska veza kojom bi se objasnila pojava tumora bubrega i gušterače kod iste osobe. Boffetta i suradnici našli su značajnu povezanost pojave tumora gušterače i tumora bubrega, što su pripisali mogućim zajedničkim etiološkim i patogenetskim faktorima. U opisanom slučaju naše bolesnice ima elemenata nasljedne predispozicije (rana dob nastanka tumora bubrega, multipli tumori, sestra koja je imala maligni tumor u ranoj dobi), ali i stečenih etiopatogenetskih čimbenika (zračenje koje je obuhvaćalo i područje gušterače). Potrebne su nove studije kako bi se razjasnilo postoje li genetski ili drugi zajednički rizični faktori za nastanak tumora bubrega i tumora gušterače.

Učinkovitost kapecitabina u metastatskom raku dojke nakon pauze u liječenju uslijed nesuradljivosti bolesnice: prikaz slučaja

Dedić Plavetić N, Kuček I, Koši Kunac A, Bilić I, Vrbanc D

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

Uvod: Liječenje monoterapijom kapecitabinom indicirano je kod bolesnica s metastatskim tumorom dojke, bilo kao prva linija liječenja kod bolesnica koje nisu sklonu parenteralnoj kemoterapiji, bilo nakon progresije na druge kemoterapijske protokole. Kapecitabin je selektivni peroralni fluoropirimidin koji se unutarstanično u tumoru konvertira timidin-fosforilazom do citotoksičnog derivata 5-fluorouracila, koji inhibira sintezu DNK, izazivajući time diobeni arrest odnosno smrt tumorske stanice. Kliničkoj korisnosti kapecitabina pridonosi praktično peroralno doziranje te povoljan sigurnosni profil. Ovim prikazom bolesnice želimo pokazati učinkovitost kapecitabina i nakon dulje pauze u liječenju (*engl. "chemotherapy holiday"*) koja nije bila rezultat dogovora s liječnikom, već je rezultat nesuradljivosti bolesnice u jednom periodu liječenja.

Prikaz slučaja: Bolesnica M.S. liječi se zbog citološki verificiranog karcinoma dojke od 2003. godine, inicijalno metastatska bolest s opsežnom regionalnom infiltracijom kože i sa sekundarizmima u kostima (T_4 , N_x , M_1). Inicijalno liječena kemoterapijom antraciklinima (5xFEC) a potom CMF-om 6 ciklusa, s odličnim odgovorom i skoro potpunom regresijom primarnog tumora, te je provedena i palijativna iradijacija torakalne i lumbalne kralježnice. Liječenje je nastavljeno hormonskom terapijom (Nolvadex do 11/2003, Arimidex do 04/2007, Aromasin do 03/2008, Femara do 08/2008) da bi u ožujku 2008. nastao ponovni porast primarnog tumora uz daljnju diseminaciju s presadnicom u maloj zdjelici (12x9.5x10cm iznad uterusu). Učinjena je histerektomija s bilateralnom adnektomijom: PHD ca metastaticum, IHC: epitelno porijeklo tumora vjerojatno iz dojke. Liječenje je nastavljeno paklitaxelom (6.ciklusa), a nakon evidentirane daljnje progresije bolesti, uz pojavu ascitesa, započne se liječenje kapecitabinom. Nakon što je u rujnu 2010. završila 8. ciklus kapecitabina uz odličan klinički učinak bolesnica je odlučila samovoljno prekinuti liječenje, te je bila bez ikakvog sistemskog liječenja tijekom 15 mjeseci. Ponovno se javlja liječniku nakon progresije bolesti u prosincu 2011., ECOG izvedbenog statusa 2. Tada učinjenim „re-stagingom“ bolesti se utvrdi tenzijski ascites s ometanjem respiratornih pokreta, te sekundarizmi pluća, kostiju, limfnih čvorova medijastinuma, aksile i ingvinuma obostrano. Učini se evakuacija ascitesa (08.02.2012), te započne liječenje kapecitabinom u dozi 1500 mg ujutro i navečer. Nalaz onkomarkera prije započinjanja liječenja je bio CEA 14,65, CA 15-3 2873.

U odluci pri odabiru liječenja simptomatskog metastatskog karcinoma dojke kapecitabinom, koji se u ovom slučaju prezentirao dispnejom uzrokovanom tenzijskim ascitesom, ulogu je imao opći status bolesnice, životna dob, suradljivost, procjena učinkovitosti terapije u odnosu na moguće nuspojave, te činjenica da je prethodno liječena s više linija hormonske i kemoterapije. Nakon provedena dva ciklusa terapije bilježi se značajno kliničko poboljšanje, izvedbeni status se s ECOG=2 mijenja na ECOG=0, bolesnica je bez kliničkih znakova ascitesa, nalaz onkomarkera u značajnom padu CEA 8,28, CA 15-3 1104. Do sada je bolesnica primila deset ciklusa kapecitabina nakon 15-mjesečne pauze (ukupno 18. ciklus), bez toksičnosti je osim blagih promjena na noktima, subjektivno odlično, bez potrebe za daljnjim evakuacijama ascitesa. Zadnji nalaz onkomarkera je u daljnjem padu: CEA 3.36ug/L, CA 15-3 111,2 kIU/L.

Zaključak: U ovom slučaju kapecitabin je pokazao djelotvornost i nakon višemjesečne pauze u liječenju koja nije bila rezultat dogovora bolesnik-liječnik, već je nastala zbog nesuradljivosti bolesnice. Pauze u liječenju u slučaju dobrog odgovora i kod izostanka toksičnosti kapecitabina inače nisu indicirane, ali želje bolesnika su često u neskladu s našim preporukama.

Prikaz bolesnika starije životne dobi s agresivnijm adenokarcinomom prostate liječenim aktivnim, multidisciplinarnim pristupom

Antonio Plešnar, Mislav Čonkaš
Županijska bolnica Čakovec

Karcinom prostate je najčešći zloćudni tumor u muškaraca, a po smrtnosti je na 3. mjestu.

U Međimurskoj županiji bilo je 46 novootkrivenih bolesnika na 100000 stanovnika u 2010. godini. Ovisno o dobi bolesnika, komorbiditetu, Gleasonovom skor, vrijednosti PSA i kliničkom stadiju bolesti, provode se slijedeći oblici liječenja: radikalna prostatektomija, iradijacija prostate, antiandrogena terapija, kemoterapija, te drugi vidovi liječenja kao što su brahiterapija, krioablacija prostate, HIFU (high-intensity focused ultrasound).

U bolesnika rođenog 1936. godine, radi dizuričnih tegoba, nikturije i oligurije 1992. god. učinjena je transuretralna resekcija prostate (TURP), a dobivenim PHD nalazom verificirana benigna hiperplazija prostate. Otada se redovito kontrolira kod Urologa, te se 2002. godine verificira porast PSA u rasponu od 4.2 do 10.1 ng/mL. Obzirom da je 2002. godine u dva navrata prebolio ishemijski cerebrovaskularni inzult, po stabilizaciji stanja učinjena je biopsija prostate kod vrijednosti PSA 10.1 ng/mL, ECOG bolesnika bio je 0-1.

Dobiven je PHD nalaz adenocarcinoma prostate, Gleason score 6. Učinjenom scintigrafijom skeleta nije nađeno diseminacije bolesti u koštanom sustavu, a CT nalaz govorio je u prilog infiltracije vezikula seminales, bez znakova sekundarizama u retroperitonealnim limfnim čvorovima.

U terapiju je odmah uveden LHRH agonist, te je u Klinici za tumore Zagreb provedeno ambulantno zračenje prostate sa seminalnim vezikulama, te regionalnih limfnih čvorova, u 35 frakcija po 200cGy, ukupna doza od 7000 cGy-a.

2005. učinjena je obostrana orhidektomija zbog pojave kroničnog epididimitisa praćenog povremenim jakim bolovima, iz terapije je isključen preparat LHRH agonista, vrijednost PSA iznosila je 0.70 ng/mL.

U IX 2008. dolazi do porasta vrijednosti PSA na 2.29 ng/mL, te je uvedena terapija bikalutamidom, u II 2009. ista je prekinuta radi teškog podnošenja lijeka.

U III mj. 2009.god. učinjena je operacija striktore uretre, a ujedno i transuretralna resekcija prostate (TURP), dobiven je PHD nalaz bez znakova maligne bolesti u prostati, naknadno još i potvrđeno biopsijom prostate, vrijednost PSA tada je iznosila 1.7 ng/mL.

Od II mj. 2009. do III mj. 2010. bolesnik je liječen flutamidom uz konstantnu vrijednost PSA 1.7 ng/mL.

Radi porasta PSA (3.0 ng/mL), u III mj. 2010. učinjen je FCH PET-CT kojim je verificiran uvećani limfni čvor uz vanjsku ilijakalnu žilu lijevo, što ukazuje na sekundarizam, te je u V 2010. učinjena retroperitonealna zdjeljična limfadenektomija, vrijednost PSA po operativnom zahvatu bila je 0.62 ng/mL. U dobivenom PHD nalazu bio je naveden 1 pozitivni limfni čvor.

Nakon toga pacijent je 9 mjeseci bio bez terapije uz praćenje vrijednosti PSA.

Po verificiranju porasta PSA na 2.5 ng/mL u II mj. 2011. uključi se estramustin, tijekom kojeg dolazi do daljnjeg porasta PSA.

FCH-PET/CT učinjen u VI mj. 2011. pokazuje uz vanjsku ilijakalnu žilu lijevo pojačan metabolizam koji odgovara dvama limfnim čvorovima otvorene etiologije, nakupljanje i u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi, indicirana je kemoterapija

docetakselom u kombinaciji sa prednizomom u 3-tjednim ciklusima, prije početka kemoterapije PSA je iznosio 4.65 ng/mL.

Obzirom na dobar terapijski odgovor verificiran u kontrolnim pregledima provedeno je ukupno 12 ciklusa kemoterapije, zadnja 2 ciklusa sa reduciranom dozom docetaksela radi nešto težeg podnošenja terapije, bolesnik je nadalje vrlo dobrog općeg stanja - ECOG 0-1. U kontrolnom FCH-PET/CT nalazu učinjenom u VII 2012, nije se registriralo patološkog nakupljanja FCH koje bi ukazivalo na aktivnu malignu bolest, PSA je iznosio 1.59 ng/mL.

Zaključak: aktivnim, multidisciplinarnim pristupom liječenju agresivnijeg oblika adenokarcinoma prostate u pacijenta starije životne dobi, postignuto je dulje preživljenje uz poboljšanje kvalitete života bolesnika.

Dijagnostika perifernih limfnih čvorova u bolesnika sa solidnim tumorom: usporedba ultrazvuka i FDG-PET/CT-a

Horvatić Herceg G, Herceg D*, Kusačić-Kuna S, Bračić I, Balenović A**, Dodig D

Klinički zavod za nuklearnu medicine i zaštitu od zračenja, Klinika za onkologiju*, Klinički bolnički centar Zagreb, PET-CT centar Medikol**

Procjena zahvaćenosti perifernih limfnih čvorova je važna u prognozi, u izboru terapije i praćenju odgovora na terapiju solidnih tumora. Usporedba različitih metoda oslikavanja može dodatno unaprijediti njihov klinički značaj.

Cilj rada bio je usporediti vrijednost ultrazvuka (UZ)/ultrazvukom vođene punkcije i FDG-PET/CT-a u evaluaciji limfnih čvorova vrata, aksile i ingvinalne regije u bolesnika sa solidnim tumorom.

U prospektivnoj studiji analizirana je specifičnost i senzitivnost UZ/UZ-vođene punkcije i FDG-PET/CT-a u 93 bolesnika sa solidnim tumorom ; 52 žene, 41 muškarac, srednje dobi 57 godina (27-82). Skupina se sastojala od 60 melanoma, 9 gastrointestinalnih karcinoma, 6 karcinoma dojke, 6 sarkoma, 5 seminoma i 7 ostalih tumora. Uspoređeni su nalazi UZ-a i FDG-PET-a, koji su učinjeni unutar 2 mjeseca. Kao referentni standard služio je patohistološki nalaz, kao i kliničko praćenje.

Rezultati: senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrijednost i negativna prediktivna vrijednost za PET/CT su redom: 77%, 81%, 67% and 88 %; za UZ: 94%, 89%, 81% and 96% i za US/US-FNAB: 97%, 98%, 97% and 98%. PET/CT nalazi su bili lažno pozitivni u 12 slučajeva (zbog reaktivne limfadenopatije, postoperativnih seroma i granulomatoznih bolesti) i lažno negativni u 7 slučajeva (zbog veličine čvora, nekroze). Jedan lažno negativan nalaz PET/CT-a bio je slučaj mucinoznog karcinoma jajnika, a drugi je bio slučaj pleomorfnog sarkoma. UZ/UZ-vođena punkcija bila je lažno pozitivan, kao i lažno negativna u jednom slučaju.

Zaključak: naš rad pokazuje bolju senzitivnost i specifičnost UZ/UZ-vođene punkcije u usporedbi s PET/CT-om u evaluaciji limfnih čvorova vrata, aksile i ingvinalne regije. FDG-PET/CT u metaboličkoj procjeni maligne bolesti dobro je etablirana metoda, a upotreba UZ/UZ-vođene punkcije kao komplementarne metode dodatno unaprijeđuje dijagnostiku limfnog čvora.

Ultrazvuk s citologijom perifernih limfnih čvorova smanjuje broj nepotrebnih biopsija limfnog čvora čuvara (sentinela) kod bolesnika s melanomom

G. Horvatić Herceg, D. Herceg*, S. Kusačić-Kuna, I. Bračić, A. Mutvar, D. Dodig

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinika za onkologiju*, Klinički bolnički centar Zagreb

Status perifernih limfnih čvorova u bolesnika s kožnim melanomom važan je prognostički čimbenik. Limfoscintigrafija i biopsija limfnog čvora čuvara (sentinel lymph node biopsy- SLNB) omogućuje rano otkrivanje metastaza u regionalne limfne čvorove, nakon čega slijedi disekcija limfnih čvorova.

Cilj rada: evaluirati točnost preoperativnog ultrazvuka regionalnih limfnih čvorova u otkrivanju regionalnih metastaza u bolesnika s melanomom.

Metode: analizirano je 59 bolesnika s kožnim melanomom, koji su upućeni na SLNB-u; 31 žena, 28 muškaraca, prosječne dobi 58 godina (22-81). Prije limfoscintigrafije sentinela bolesnicima je učinjen ultrazvučni pregled regionalnih limfnih čvorova. Bolesnicima s ultrazvučno patološkim nalazom (okrugli oblik limfnog čvora, asimetrično zadebljanje korteksa, gubitak hilarne vaskularizacije, periferena vaskularizacija limfnog čvora) učinjena je citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka. Svi su bolesnici s morfološki urednim nalazom ultrazvuka imali SLNB-u, dok su bolesnici s patološkim citološkim nalazom direktno upućeni na kompletnu limfadenektomiju (bez prethodno učinjenog SNLB).

Rezultati: Od ispitivanih 59 bolesnika, 9 bolesnika imalo je limfne čvorove s morfološki malignim ultrazvučnim karakteristikama, dok je 50 bolesnika imalo uredan ultrazvučni nalaz limfnih čvorova. Šest je bolesnika s urednim ultrazvučnim nalazom limfnih čvorova imalo patohistološki utvrđene metastaze sentinela (lažno negativni nalaz ultrazvuka). U lažno negativnih nalaza ultrazvuka patohistološki su uvrđene mikrometastaze limfnih čvorova ili izolirane melanomske stanice. Jedan je nalaz ultrazvuka limfnih čvorova bio lažno pozitivan (patohistološki utvrđena reaktivna hiperplazija limfnog čvora). Metastaze limfnih čvorova citološki su nađene u 8 bolesnika. Svi su citološki nalazi potvrđeni patohistološki kao metastaze melanoma. Senzitivnost ultrazvuka u kombinaciji s citološkom punkcijom bila je 57,1%, a specifičnosti 100%. Pozitivna prediktivna vrijednost ultrazvuka u kombinaciji s citologijom bila je 100%, a negativna prediktivna vrijednosti 88,2%. Osam bolesnika bilo je pošteđeno SNLB procedure i svi su imali točno pozitivan nalaz ultrazvuka u kombinaciji s citologijom.

Zaključak: Preoperativni ultrazvuk u kombinaciji s citologijom prije limfoscintigrafije sentinela reducira broj nepotrebnih scintigrafija limfnog čvora čuvara, izbjegavajući nepotreban kirurški zahvat kod bolesnika s citološki pozitivnim nalazom. Limfoscintigrafija sentinela ostaje nezaobilazna dijagnostička metoda kod negativnih nalaza ultrazvuka i citologije perifernih limfnih čvorova. Ultrazvuk zajedno s citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka može biti dio preoperativnog postupka u identifikaciji metastatskog limfnog čvora čuvara u bolesnika s melanomom.

Bcl-2 u krvi bolesnica s karcinomom dojke: prognostičko značenje i analiza povezanosti s kliničko-patološkim pokazateljima

Kulić A¹, Sirotković-Skerlev M², Dedić Plavetić N^{2,3}, Kovač Z^{1,2}, Vrbanc D^{2,3}

¹Klinička jedinica za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju Klinike za onkologiju, KBC Zagreb

²Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

³Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju, KBC Zagreb

Izbjegavanje apoptoze je važna karakteristika tumorskog rasta. Povećani izražaj anti-apoptotičkih bjelančevina kao što je to Bcl-2 dovodi do nakupljanja tumorskih stanica bez obzira na njihov proliferacijski potencijal. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti koncentraciju Bcl-2 u krvi bolesnica s karcinomom dojke i zdravih ispitanica te usporediti rezultate s uobičajenim kliničko-patološkim pokazateljima raka dojke (starost bolesnica, veličina i histološki gradus tumora, zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova, izražaj estrogenskih i progesteronskih receptora) kao i nekim pokazateljima koji se još istražuju (vrijednosti katepsina D u tkivu tumora). Također smo željeli ispitati prognostičko značenje Bcl-2 u krvi bolesnica s rakom dojke. Analizirali smo krv 82 bolesnice s karcinomom dojke i krv 20 zdravih ispitanica. Bcl-2 u krvi određivali smo metodom ELISA. Od 82 bolesnice s karcinomom dojke, 61 bolesnica (74%) je imala vrijednost Bcl-2 u krvi višu od 124 U/ml. Jedna zdrava ispitanica od 20 zdravih ispitanica je imala vrijednost 124 U/ml, dok su ostale imale vrijednosti niže od 124 U/ml (124 = granična vrijednost prema ROC krivulji). Razina Bcl-2 u krvi bolesnica s karcinomom dojke bila je statistički viša u odnosu na zdrave ispitanice. Utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između razine Bcl-2 u krvi i veličine tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova, histološkog gradusa te dobi bolesnica. Nije nađena povezanost između razine Bcl-2 u krvi i izražaja estrogenskih i progesteronskih receptora kao niti povezanost s razinom katepsina D u citosolu. Kaplan-Meierova analiza pokazala je lošiju prognozu (petogodišnje preživljenje) u bolesnica s višim vrijednostima Bcl-2 (> 200 U/ml) u krvi u odnosu na one s nižim vrijednostima. Naši rezultati upućuju na moguću povezanost viših vrijednosti Bcl-2 u krvi s lošijom prognozom bolesnica s karcinomom dojke, kao i na korelaciju između Bcl-2 u krvi i nekih kliničko-patoloških pokazatelja raka dojke.

Prikaz her-2 pozitivnih bolesnica s metastatskim rakom dojke liječenih trastuzumabom u klinici za tumore u periodu dužem od dvije godine:

Šeparović Robert, Silovski Tajana, Vazdar Ljubica, Trajbar Mihaela, Badžek Iva, Pavlović Mirjana
Klinika za tumore, Odjel internističke onkologije KBCSM

Primjena trastuzumaba u liječenju metastatskog raka dojke u Klinici za tumore započela je sporadično od 2004. godine. Međutim, tek od uvođenja trastuzumaba na listu lijekova HZZO-a 2007. godine, započelo se sa sustavnom primjenom kod svih HER-2 pozitivnih bolesnica. Prosječno se godišnje adjuvantnim trastuzumabom u našoj ustavnosti liječi 70-ak bolesnica, dok ih se oko 25 liječi zbog metastatske bolesti. U nastojanju da pokušamo razumjeti koje će bolesnice s metastatskim rakom dojke najbolje odgovoriti na liječenje, retrospektivnom analizom izdvojena je skupina bolesnica koja trastuzumab prima ili ga je primala u periodu dužem od dvije godine. Praćenje je provedeno zaključno s kolovozom 2012. godine. Ukupno je izdvojeno 17 bolesnica. U momentu postavljanja dijagnoze raka dojke bolesnice su bile u dobi od 43-65 godina (median 55), a u momentu započinjanja liječenja metastatske bolesti trastuzumabom bile su u dobi od 47-78 godina (median 55). Kod većine bolesnica je imunohistokemijski dokazan jako izražen HER-2 pozitivitet (HER-2:3+), dok je kod dvije bolesnice (HER-2:2+) bilo potrebno učiniti dodatnu CISH analizu kako bi se potvrdila opravdanost primjene trastuzumaba. Sve su bolesnice inicijalno započele liječenje metastatske bolesti sa šest ciklusa kemoimunoterapije po protokolu paklitaksel + trastuzumab, nakon čega je nastavljena primjena trastuzumaba u monoterapiji u trojtjednim intervalima. Većina bolesnica je odlično odgovorila na započeto liječenje te je kod njih 82% (14/17) postignuta kompletna regresija bolesti, dok je kod 18% (3/17) bolesnica postignuta parcijalna regresija bolesti. Vrijeme postizanja kompletne regresije bolesti je variralo od 2-31 mjesec (medijan 8,5). CR je najbrže postignuta u bolesnica koje su imale zahvaćene limfne čvorove, dok je sporije postignuta u bolesnica koje su imale recidiv na dojci ili metastaze u plućima. Liječenje je do momenta zadnjeg pregleda prekinuto u osam bolesnica - progredirale su četiri bolesnice nakon 28,30,33 i 39 mjeseci (kosti, novi primarni ca dojke, mozak i jetra), kod tri je bolesnice zbog institucionalnih smjernica prekinuto daljnje liječenje nakon 35,40 i 60 mjeseci, a kod jedne bolesnice je nakon 28 mjeseci došlo do kardijalne dekompenzacije. Od preostalih devet bolesnica kod kojih se nastavlja s primjenom trojtjednog trastuzumaba, u osam slučajeva se radi o CR-u, dok je kod jedne bolesnice koja je liječenje započela zbog plućnih metastaza postignuta PR (do sada primila terapiju tijekom 45 mjeseci). Iako je broj praćenih bolesnica premali za bilo kakvu ozbiljniju statističku analizu, podaci ukazuju na činjenicu da su sve bolesnice imale ili negativnu izražajnost ili jako slabu izražajnost ER, vrijeme postizanja CR-a je bilo najbrže kod bolesnica koje su imale metastaze u limfne čvorove, a sporije kod bolesnica koje su imale zahvaćena pluća ili jetru, a samo jedna bolesnica imala je metastaze na kostima.

Korelacija funkcionalnog statusa, indeksa tjelesne mase (BMI) i laboratorijskih parametara kao indikatora tumorske progresije kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC)

Ljubica Vazdar¹, Rober Šeparović², Tajana Silovski³, Mihaela Trajbar⁴, Iva Badžek⁵

¹⁻⁵ Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

Uvod: Sindrom tumorske anoreksije-kaheksije rezultat je promjene metabolizma s naglašenim upalnim odgovorom posredovan proupalnim citokinima. Incidencija gubitka tjelesne mase kod bolesnika s kolorektalnim karcinomom iznosi 55-60%.

Cilj rada: utvrditi korelaciju promjene funkcionalnog statusa, BMI i laboratorijskih parametara kao mogućih indikatora progresije kod mCRC.

Metoda rada: Retrogradna analiza medicinske dokumentacija 35 bolesnika s mCRC liječenih u periodu od siječnja 2009.- siječnja 2012.

Rezultati: Analizirano je 35 bolesnika s mCRC prosječne životne dobi 60 godina (41-79). U vrijeme dijagnosticiranja metastatske bolesti 60% (n=21) bolesnika imalo je gubitak tjelesne mase prosječno 5,2% (5-18%), kod progresije bolesti 6%, a kod reprogresije 11%. Postojale su evidentne promjene BMI: na samom početku liječenje nije bilo bolesnika s BMI manjim od 20 kg/m² dok je 74% (n=26) bilo povećane tjelesne mase (BMI > 25 kg/m²). Kod reprogresije bolesti 8,5% (n=3) bilo je BMI < 20 kg/m², a povećane tjelesne mase bilo je značajno manje 36% (n=12). S promjenom BMI i gubitkom mišićne mase korelira i pogoršanje općeg stanja. Na početku liječenja ECOG 0 bilo je 97% (n=34), progresijom bolesti dominira ECOG 1 48% (n=17), dok je kod reprogresije zastupljen ECOG 2 sa 43% (n=15) i ECOG 3 sa 8% (n=3). Bolesnici kod kojih je na početku liječenja postojao gubitak tjelesne mase više od 5% imali su kraće vrijeme do progresije (11:15 mjeseci) i reprogresije bolesti (5:7,5 mjeseci). Napredovanjem bolesti postoje i određene promjene laboratorijskih parametara s porastom vrijednosti leukocita i laktat dehidrogenaze i smanjenjem limfocita i serumskih albumina.

Zaključak: Gubitak tjelesne mase ima nepovoljan učinak na prognozu i liječenje te kvalitetu života onkološkog bolesnika.

Uspješan multidisciplinarni pristup u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC)

Ljubica Vazdar¹, Tajana Silovski², Rober Šeparović³, Iva Badžek⁴, Mihaela Trajbar⁵, Radovan Zrilić⁶

¹⁻⁵ Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice Zagreb", Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

⁶ OB Zabok, Odjel pulmologije

Rak pluća najučestalija je lokalizacija maligne bolesti u muškaraca u Hrvatskoj, a treći po učestalosti u žena. Rak pluća nemalih stanica (NSCLC) u 35% dijagnosticira se kao lokalno proširena bolest. Konkomitantna kemoradioterapija značajno povećava preživljenje u komparaciji sa sekvencijskim liječenjem.

Prikaz slučaja:

Bolesnik u dobi od 58 godina, nepušač, s anamnezom arterijske hipertenzije i inzulin neovisne šećerne bolesti hitno je hospitaliziran u rujnu 2011. u OB Zabok zbog zaduhe. Kod prijema ECOG 2-3, adipozan TM 80 kg TV 172 cm, s akutnom respiracijskom insuficijancijom. MSCT toraksa: opsežan infiltrativni proces lijevog glavnog bronha sa sekundarnim žarištima u lijevom gornjem plućnom režnju. Bronhoskopskom obradom nađena je endoluminalna neoplastična proliferacija lijevog glavnog bronha koja zahvaća više od 80% lumena, dok je histološki nalaz biopsata tumora: karcinoma srednje velike atipične pločaste stanice. Stadij bolesti definiran je kao T4N2 (IIIB). U Kliniku za tumore dolazi zbog onkološkog liječenja, a odmah po pregledu zbog teške respiracijske insuficijencije učinjena je laser rekanalizacija lijevog glavnog bronha (KB Sveti Duh). U studenom 2011. započeto je kemoterapijsko liječenje po protokolu PE (Platinit+ Etopozid) 2 ciklusa, a 3. i 4. ciklus apliciran je konkomitantno s iradijacijom medijastinuma i primarnog procesa. Liječenje je završilo u ožujku 2012. Zadnja kontrolna dijagnostička obrada kolovoza 2012. nije pokazala endoluminalne aktivnosti bolesti. PET-CT: nema metaboličke aktivnosti maligne bolesti.

Zaključno, pravovremenim i multidisciplinarnim pristupom moguće je postići izuzetno dobar terapijski odgovor i kod bolesnika lošeg općeg stanja s lokalno uznapredovalom bolešću.

Utjecaj PET/CT –a na odluku o modalitetu liječenja pacijentica oboljelih od karcinoma jajnika

Jasna Škrobonja¹, Ani Mihaljević Ferari¹, Ružica Begonja¹, Marija Petković¹, Svjetlana Grbac-Ivanković², Ingrid Belac Lovasić¹

1.Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka 2. Klinički zavod za nuklearnu medicinu, KBC Rijeka

Uvod: Karcinom jajnika je vodeći uzrok smrtnosti među pacijenticama sa ginekološkim tumorima. Incidencija u Europi se kreće oko 18/100000, a mortalitet 12/100000. U Hrvatskoj incidencija za 2009.godinu iznosi 19.5/100000.

Izbor kirurškog zahvata i adjuvantnog liječenja karcinoma jajnika ovisi o stadiju bolesti te općem stanju pacijentice. U tom smislu od velike pomoći je i PET/CT kao jedna od najsuvremenijih dijagnostičkih metoda.

Cilj: Analizirati utjecaj PET/CT –a kao suvremene dijagnostičke pretrage na utvrđivanje relapsa bolesti, te utjecaj nalaza PET/CT-a na našu odluku o odabiru modaliteta liječenja.

Bolesnici i metode: U ovom retrospektivnom istraživanju analizirali smo 18 nalaza PET/CT-a bolesnica sa karcinomom jajnika učinjenih u Rijeci u razdoblju od 01.01.2010. do 31.03.2011. Srednja dob bolesnica bila je 59,8god. Kod svih bolesnica se nakon postavljanja dijagnoze pristupilo opsežnom operativnom zahvatu, te su potom postoperativno primale kemoterapiju 17 bolesnica primalo je kombinaciju paclitaksela i carboplatine, dok je jedna bolesnica primila kemoterapiju prema PEB protokolu zbog specifičnog histološkog nalaza (tm granulosa st.).

Većina bolesnica je u trenutku postavljanja dijagnoze imala III. stadij bolesti (13), stadij II je ustanovljen u 3 bolesnice, te po jedan slučaj stadija I. i stadija IV.

Rezultati: U 5 bolesnica (27,8%) PET/CT je indiciran nakon provedene kemoterapije u svrhu utvrđivanja ostatne bolesti, dok je u 13 slučajeva (72,2%) pretraga učinjena radi sumnje na povrat bolesti nakon provedenog liječenja.

Od navedenih 13 slučajeva u njih 8 (61,5%) sumnja na povrat bolesti postavljena je zbog porasta tm markera CA 125, kod 3 bolesnice (16,7%) osim povišenog CA 125 imali smo i potvrdu nekom od slikovnih metoda (UTZ abdomena, TVS, CT abdomena) a u 2 bolesnice (11.1%) radilo se o normalnom nalazu CA 125 i pozitivnim nalazom UTZ-a ili CT-a.

Pozitivan FDG nalaz PET/CT pretrage (sekundarizmi ili recidiv) utvrđen je u 15 bolesnica (83,3%) dok je u 3 slučaja nalaz bio FDG negativan.

S obzirom na PET/CT-om potvrđenu progresiju bolesti kod 11 bolesnica se pristupilo daljnjem liječenju kemoterapijom. Kod jedne bolesnice sprovedena je palijativna radioterapija nad područjem CNS-a, a kod 3 bolesnice preporučena je samo najbolja potporna skrb i daljnje praćenje. Kod jedne bolesnice prvo je izvršen operativni zahvat a potom je primila kemoterapiju.

Kod 83,3% bolesnica PET/CT pretraga je dala nedvosmislen odgovor na pitanje kliničara u svezi postojanja ostatne bolesti ili pojave relapsa.

U 61,5% bolesnica sumnja na povrat bolesti je postavljena samo na temelju povišenih vrijednosti CA 125, te je to bila indikacija za PET/CT. U svih tih bolesnica je uz pomoć PET/CT pretrage dokazan povrat bolesti.

Kod bolesnica koje su imale povišen marker CA 125 uz pozitivan nalaz neke od slikovnih pretraga ili samo pozitivan nalaz slikovnih pretraga PET/CT je korišten kao još jedna potvrda postojanja relapsa bolesti.

Zaključak: Naši rezultati pokazuju da FDG-PET-CT ima najveću korisnost u dokazivanju sumnje na recidiv raka jajnika, posebice u bolesnica s rastućim CA-125 i negativnim konvencionalnim slikovnim metodama.

Pojavnost pojedinih histoloških podtipova zloćudnih tumora testisa

Redžović A.¹, Petković M.¹, Bolf L.¹, Đorđević G.², Belac-Lovasić I.¹, Dobrila- Dintinjana R.¹

1 Klinika za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka, 2 Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Rijeci.

Uvod: Maligni tumori testisa su razmjerno rijetka bolest i čine svega 1% svih malignih tumora u muškaraca od 20. do 40. godine života. Oko 95% svih zloćudnih tumora testisa potječe iz zametnih stanica. Dijelimo ih u dvije osnovne skupine: seminome i neseminomatozne tumore zametnih stanica testisa (NSGCT).

Cilj rada: Ispitati pojavnost različitih histoloških podvrsta malignih tumora testisa u razdoblju od 2001. do 2011. godine, a na temelju podataka dobivenih iz arhive Zavoda za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci i Klinike za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka.

Bolesnici i metode: Na dobivenom uzorku od 166 bolesnika vršena je analiza incidencije tumora testisa po pojedinim vremenskim intervalima kao i po dobnim skupinama. Također je vršena analiza pojedinih histoloških podtipova tumora testisa u ovisnosti od analiziranog razdoblja i dobi bolesnika.

Rezultati: Od 166 bolesnika s malignim tumorom testisa koji su analizirani u navedenom razdoblju od 2001.-2011. god. bilo je 48,8% seminoma i 45,2% neseminoma. U dobnoj skupini od 20-29 bolesnika bilo je 35,54% bolesnika, a u dobnoj skupini od 30-39 godina 34,3% bolesnika. Od NSGCT najčešći su miješani tumori testisa s predominantnom embrionalnom komponentom (46,6%), a koji su najzastupljeniji u dobnoj skupini od 20-29. godine (45,60%). Tijekom navedenog razdoblja bilježi se porast pojavnosti malignoma testisa (neseminoma i seminoma), osobito u 2010. godini. Tendencija rasta seminoma nastavljena je i u 2011. godini (u dobnoj skupini od 30-39 godine života kada je i njihova pojavnost najveća).

Zaključci: Naši rezultati ukazuju na stalan porast tumora testisa u bolesnika mlađe životne dobi tijekom proteklog desetljeća. Histološki se radi uglavnom o skupini tumora zametnog epitela.

Učestalost i vrste akutnih nuspojava zračenja kod bolesnika liječnih na klinici za radioterapiju i onkologiju kbc rijeka

Redžović A, Bolf L, Pavlović-Ružić I, Dobrila- Dintinjana R

Klinika za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka

Uvod: Akutne posljedice radioterapije nastupaju dva do tri tjedna od početka liječenja, a javljaju se ponajprije u tkivima koja se brzo dijele. Najčešće akutne nuspojave su umor i iscrpljenost, proljev, smetnje mokrenja, crvenilo i suhoća kože u polju zračenja te leukopenija.

Cilj istraživanja: je bio istražiti povezanost učestalosti i vrste akutnih nuspojava u ovisnosti o izboru liječenja (konvencionalno ili konformalno zračenje) na Klinici za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka.

Bolesnici i metode: Retrospektivnom analizom obuhvatili smo bolesnike liječene konvencionalnim ili konformalnim zračenjem u dvogodišnjem razdoblju (2010-2011.).

Rezultati: Na Klinici za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka u dvogodišnjem razdoblju (2010-2011.) ukupno je zračeno 1958 bolesnika. U 735 (37,5%) bolesnika primjenjena je konvencionalna radioterapija, a u 516 (26,3 %) bolesnika konformalna radioterapija. U 271 bolesnika (13,8%) razvile su se akutne nuspojave radioterapije. Kod tih bolesnika (177-65,3%) češće je primjenjivana konvencionalna radioterapija. Najčešće akutne nuspojave bile su akutne kožne reakcije (u 88 bolesnika; 32,47%), te proljevaste stolice (u 38 bolesnika; 14,02%) u bolesnika s karcinomom dojke ili rektuma liječenih konvencionalnom radioterapijom. Izuzetak od navedenog čini grupa bolesnika s tumorima glave i vrata liječenih konformalnom radioterapijom gdje je zabilježen veći broj akutnih nuspojava zračenja u odnosu na konvencionalni oblik (32 vs 20 bolesnika).

Zaključak: Razvoj konformalne radioterapije omogućio je veću preciznost kod primjene zračenja, kao i mogućnost sigurnog povećanja doze zračenja na ciljni organ uz istodobnu poštedu okružujućih zdravih tkiva u odnosu na konvencionalnu radioterapiju. U određenim situacijama poradi potrebe za primjenom velikih doza zračenja na tumorsko sjelo usprkos dobrim odlikama konformalne radioterapije ne možemo izbjeći rizik nastajanja teških akutnih nuspojava.

Pristup zbrinjavanju terminalnih onkoloških bolesnika na klinici za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka

Arnela Redžović, Jana Perić, Renata Dobrila-Dintinjana

Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka

Uvod: svake godine se u svijetu dijagnosticira 10-11 milijuna novih slučajeva maligne bolesti. U času postavljanja dijagnoze oko 50% bolesnika ima proširenu bolest. Zadatak moderne onkologije je da tim bolesnicima produži vrijeme trajanja života, ali i da im poboljša kvalitetu života (QoL) te omogući dostojanstveno umiranje. Primjena palijativne i kemo i radioterapije ima svoje indikacije, ali osim u izuzetnim slučajevima trebala bi biti obustavljena oko tri mjeseca prije predmijevanog smrtnog ishoda.

Cilj rada: ustanoviti pristup onkološkim bolesnicima u terminalnoj fazi bolesti na Klinici za radioterapiju i onkologiju KBC Rijeka.

Metode i ispitanici: proveli smo pilot istraživanje na dokumentaciji bolesnika koji su preminuli na našoj Klinici u razdoblju od 20 mjeseci (1.01.2010-31.08.2011). Ispitali smo postotak mortaliteta, terapijski pristup u smislu liječenja osnovne bolesti kao i pristup palijativnom liječenju.

Rezultati: u navedenom razdoblju na Klinici je hospitalizirano 1679 bolesnika, a od toga je umrlo 37 bolesnika, odnosno 2,2%. Najučestalije primarno sjelo tumora u umrlih bolesnika, čak 16 (43%) bio je karcinom pluća. Radi primjene isključivo palijativne skrbi hospitalizirano je 6 (16%) bolesnika, dok smo ostale bolesnike (31-84 %) hospitalizirali predmijevajući primjenu aktivne kemo i/ili radioterapije. U 14 (37,8%) bolesnika je započeta ili sprovedena planirana palijativna radioterapija. U razdoblju od tri mjeseca pred smrtni ishod 15 (40,5%) bolesnika je primilo aktivnu kemoterapiju.

Zaključak: postotak umrlih bolesnika na našoj Klinici je u okvirima očekivanog (podaci iz razvijenih zemalja). Broj bolesnika hospitaliziranih poradi pružanja palijativne skrbi je izuzetno malen, što bi moglo upućivati na dobru vanbolničku opskrbu onkoloških bolesnika u terminalnoj fazi bolesti. Međutim, zabrinjava visoki postotak bolesnika kojima se pokušala pružiti onkološka terapija u razdoblju od tri mjeseca prije smrti. Navedeni postotak upućuje da se u svakodnevnom radu još uvijek rukovodimo principima liječenja „do kraja“ i time zalazimo u područje distanazije.

Učinkovitost lapatiniba u metastatskom raku dojke: prikaz serije bolesnica

Paula Podolski, Ivana Kukec, Natalija Dedić Plavetić, Martina Bašić-Koretić, Nera Šarić, Davorin Herceg, Damir Vrbaneć
 Odjel internističke onkologije i Odjel za tumore dojke, Zavod za internističku onkologiju,
 Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Uvod: Lapatinib je tirozin kinazni inhibitor receptora epidermalnog čimbenika rasta tip 2 (Her2 ili Her2/neu). Indiciran je u liječenju bolesnica s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji pokazuje prekomjernu ekspresiju ErbB2 (HER2), a nakon progresije bolesti na liječenje antraciklinima, taksanima i trastuzumabom. Kombinacija lapatiniba i kapecitabina se pokazala učinkovitijom od samog kapecitabina u navedene skupine bolesnica. Kod većine bolesnica s HER2-pozitivnim karcinomom dojke koje inicijalno imaju dobar odgovor na terapiju trastuzumabom dolazi do progresije bolesti unutar jedne godine, a u podlozi progresije je razvoj rezistencije na trastuzumab. Rana primjena lapatiniba i kapecitabina kao prve linije liječenja kod HER2+ metastatskog karcinoma dojke s metastazama u središnjem živčanom sustavu pokazala je korist u ukupnom preživljenju u odnosu na bolesnice liječene kasnije. Kliničkoj primjeni lapatiniba pridonosi praktično peroralno doziranje.

Prikaz serije: prikazane su 24 bolesnice s metastatskim rakom dojke sa Zavoda za internističku onkologiju koje su se do sada liječile ili čije je liječenje lapatinibom i kapecitabinom još uvijek u tijeku. Prekomjerna ekspresija ErbB2 (HER2) dokazana je imunohistokemijski Hercept testom ili metodom CISH amplifikacije. Sve bolesnice su prethodno liječene antraciklinima, taksanima i trastuzumabom, a nakon čega je došlo do progresije bolesti. ECOG status kod početka liječenja bio je od 0-2. Analizirali smo vrijeme od postavljanja dijagnoze karcinoma dojke do prve progresije bolesti, zatim vrijeme od pojave metastatske bolesti do liječenja lapatinibom s kapecitabinom, broj i vrstu metastatskih sjela kod započinjanja liječenja, vrijeme proteklo od zadnje aplikacije trastuzumaba do liječenja lapatinibom i kapecitabinom. Evidentirane su promjene u HER2, ER i PR statusu kod rebiopsija metastatskih sjela kod pojedinih bolesnica.

Zaključak: unatoč relativno maloj seriji te kratkom vremenskom periodu od početka primjene lapatiniba na našem Zavodu, možemo zaključiti da je učinkovitost lijeka praćena prihvatljivim profilom toksičnosti i uglavnom dobrom suradljivošću bolesnika čemu svakako doprinosi peroralni oblik lijeka te ambulantna primjena ovog protokola liječenja metastatske bolesti.

...još jedan sažetak.

oglas



SAMO VAM SANDOSTATIN® LAR®

**DAJE VIŠE
RJEŠENJA**
ONdje gdje su vam
NAJPOTREBNIJA

Sandostatin® LAR®
oktreotid / INJEKCIJA ZA IM PRIMJENU

Kratki Sažetak opisa svojstava lijeka ¹:

Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari: Sandostatin LAR 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju, Sandostatin LAR 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju, Sandostatin LAR 30 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju (oktreotid). **Terapijske indikacije:** 1. Liječenje bolesnika s akromegalijom: Za simptomatsku kontrolu i sniženje razine hormona rasta i inzulina sličnog faktora rasta-1 (IGF-1) u bolesnika s akromegalijom – koji se odgovarajuće kontroliraju potkožnom primjenom Sandostatina; u kojih su kirurški zahvat ili radioterapija neprikladni ili neučinkoviti ili u razdoblju dok radioterapija ne postigne potpuni učinak, – kao kratkotrajno liječenje (3-12 mjeseci) prije operacije hipofize. 2. Liječenje bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima srednjeg crijeva (područje od duodenuma do colon transversum) ili nepoznatog primarnog sjela, kada su kao mjesta sjela isključena mjesta izvan srednjeg crijeva. 3. Za olakšanje simptoma povezanih s funkcionalnim gastroenteropankreatičkim endokrinim tumorima, uključujući: – karcinoidne tumore s obilježjima karcinoidnog sindroma, – VIPome, – glukagonome u bolesnika čiji se simptomi odgovarajuće kontroliraju potkožnom primjenom Sandostatina. Trenutno dostupni podaci ne podupiru primjenu Sandostatina kao antitumorske terapije u bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače. **Doziranje i način primjene:** Sandostatin LAR može se primijeniti samo dubokom intraglutealnom injekcijom. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti naizmjenično u lijevi, odnosno desni glutealni mišić. Akromegalija: Za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni potkožnom primjenom Sandostatina, preporučuje se primijeniti probnu potkožnu dozu Sandostatina (50-100 µg) kako bi se prije početka liječenja Sandostatin LAR-om procijenile moguće nuspojave na oktreotid. Za *de novo* bolesnike koji su primili probnu dozu, kao i za bolesnike koji se odgovarajuće kontroliraju potkožnom primjenom Sandostatina, liječenje treba započeti s 20 mg Sandostatina LAR-a intramuskularno u intervalima od četiri tjedna tijekom tri mjeseca. Liječenje Sandostatina LAR-om se može započeti dan nakon zadnje doze potkožno primijenjenog Sandostatina. Nakon prilagođavanja doze treba se odrediti prema serumskim koncentracijama hormona rasta (GH; engl. growth hormone) i inzulina sličnog faktora rasta-1 (IGF-1; engl. insulin-like growth factor1)/somatomedina C te kliničkim simptomima. Bolesnicima u kojih klinički simptomi i biokemijski parametri (GH; IGF-1) nisu potpuno kontrolirani (koncentracije hormona rasta još uvijek iznad 2,5 µg/l {5 mU/l}), doza se može povišati do 30 mg svaka četiri tjedna. Bolesnicima čije su koncentracije hormona rasta stalno ispod 1 µg/l (2 mU/l), koncentracije inzulina sličnog faktora rasta-1 u serumu normalizirane, a većina reverzibilnih znakova/simptoma akromegalije nestala nakon tromjesečne terapije s 20 mg, doza se može sniziti na 10 mg svaka četiri tjedna. Međutim, u ovoj skupini bolesnika koncentracije GH i IGF-1 u serumu, kao i klinički znakovi/simptomi moraju se osobito poma nadzirati. U bolesnika na stabilnoj dozi Sandostatina LAR-a, hormon rasta i inzulina sličnog faktora rasta-1 potrebno je određivati svakih 12 mjeseci. Nadzor svakih šest mjeseci može biti potreban u onih bolesnika s manje zadovoljavajućom kliničkom i biokemijskom kontrolom. Kako bi se omogućilo uspješno endokrinološko ispitivanje cjelovitosti uklanjanja tumora 5-6 tjedana nakon kirurškog zahvata, posljednja injekcija Sandostatina

LAR-a treba biti primijenjena najmanje 3-4 tjedna prije operacije. Liječenje bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima srednjeg crijeva ili nepoznatog primarnog sjela kada su kao mjesta sjela isključena mjesta izvan srednjeg crijeva: Preporučena doza Sandostatina LAR-a iznosi 30 mg svaka 4 tjedna. Terapiju Sandostatin LAR-om za kontroliranje tumora treba nastaviti ukoliko nema napredovanja tumora. Ublažavanje simptoma povezanih s funkcionalnim gastroenteropankreatičkim tumorima: Nakon postizanja zadovoljavajuće kontrole potkožno primijenjenim Sandostatinom, liječenje treba započeti s 20 mg Sandostatina LAR-a intramuskularno u intervalima od četiri tjedna. Tijekom prva dva tjedna nakon prve injekcije Sandostatina LAR-a treba nastaviti liječenje potkožno primijenjenim Sandostatinom uz prijašnju učinkovitu dozu. Odgovor treba procijeniti nakon tri mjeseca liječenja. Bolesnicima čiji su simptomi nakon tri mjeseca liječenja samo djelomično pod kontrolom, doza se može povišati na 30 mg Sandostatina LAR-a svaka četiri tjedna. Bolesnicima čiji su simptomi i biološki markeri pod dobrom kontrolom nakon tri mjeseca terapije, doza se može sniziti na 10 mg Sandostatina LAR-a svaka četiri tjedna. U danima kada se tijekom liječenja Sandostatin LAR-om eventualno pojačaju simptomi povezani s gastroenteropankreatičkim tumorima, preporučuje se dodatna primjena potkožno primijenjenog Sandostatina u dozama korištenim prije liječenja Sandostatin LAR-om. Uporaba u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega: Oštećena funkcija bubrega ne utječe na ukupnu izloženost (AUC; površina ispod krivulje) oktreotidu primijenjenom potkožno u obliku Sandostatina. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze Sandostatina LAR-a. Uporaba u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre: U ispitivanju sa Sandostatinom, primijenjenim potkožno i intravenozno, pokazano je da se kapacitet izlučivanja može sniziti u bolesnika s cirozom jetre, ali ne i u bolesnika s masnom jetrom. U određenim slučajevima bolesnici s oštećenom funkcijom jetre zahtijevaju prilagođavanje doze. Primjena u starijih bolesnika: U ispitivanju sa Sandostatinom primijenjenim potkožno, u bolesnika iznad 65 godina nije bilo potrebno prilagođavanje doze. Stoga za ovu skupinu bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze Sandostatina LAR-a. Primjena u djece: Iskustvo primjene Sandostatina LAR-a u djece je vrlo ograničeno. **Kontraindikacije:** Poznata preosjetljivost na oktreotid ili bilo koju od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Općenito: S obzirom na to da se tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta mogu katkad proširiti i pritom izazvati ozbiljne komplikacije (npr. oštećenja vidnog polja), važno je da svi bolesnici budu poma nadzirani. Ako se dokaže širenje tumora, bolesniku se mogu preporučiti drugi postupci liječenja. U bolesnika s akromegalijom terapijska korist sniženja razine hormona rasta (GH) i normalizacije koncentracije inzulina sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) može se očitovati ponovnom uspostavljanjem plodnosti. Bolesnice reproduktivne dobi potrebno je upozoriti da tijekom liječenja oktreotidom, ako je potrebno, koriste djelotvornu kontracepciju. U bolesnika koji se dugotrajno liječe oktreotidom potrebno je nadzirati funkciju štitnjače (razinu TSH-a i hormona štitnjače). Kardiovaskularni poremećaji: Slučajevi bradikardije zabilježeni su manje često. Može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekova koji reguliraju ravnotežu tekućine i elektrolita.

Poremećaji žuči i vezani poremećaji: Procjenjuje se da učestalost stvaranja žučnih kamenaca tijekom liječenja Sandostatinom iznosi 15-30%. Dugotrajna primjena Sandostatina LAR-a u bolesnika s akromegalijom ili gastroenteropankreatičkim tumorima ukazuje na to da liječenje Sandostatin LAR-om ne povećava učestalost stvaranja žučnih kamenaca u usporedbi s potkožnom primjenom. Međutim, preporučuje se ultrazvučna pretraga žučnog mjehura prije, i u približno 6-mjesečnim intervalima tijekom terapije Sandostatin LAR-om. Ako se žučni kamenci pojave, obično su asimptomatski; simptomatski kamenci se odstranjuju ili otapanjem pomoću žučnih kiselina ili kirurškim zahvatom. Metabolizam glukoze: Sandostatin LAR može utjecati na regulaciju glukoze zbog inhibicijskog djelovanja na hormon rasta, glukagon te na oslobađanje inzulina. Postprandijalna tolerancija glukoze može biti poremećena. U bolesnika na terapiji potkožno primijenjenim Sandostatinom zabilježeni su slučajevi trajne hiperglikemije, kao rezultat dugotrajne primjene. Također je zabilježena i hipoglikemija. U bolesnika koji istodobno imaju šećernu bolest tipa I Sandostatin LAR može utjecati na regulaciju glukoze, pa bi mogle biti potrebne manje doze inzulina. Kod osoba koje ne boluju od šećerne bolesti, kao i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa II s djelomično očuvanim rezervama inzulina, potkožna primjena Sandostatina može rezultirati prandijalnim porastom glikemije. Stoga se savjetuje nadzor nad tolerancijom glukoze i antidijabetičkim liječenjem Sandostatin LAR-om. U bolesnika s inzulinomima oktreotid može pojačati i produljiti trajanje hipoglikemije zbog relativno jačeg inhibicijskog učinka na lučenje hormona rasta i glukagona u odnosu na inzulini, kao i zbog kraćeg trajanja inhibicijskog djelovanja na inzulini. Ove bolesnike treba poma nadzirati. Prehrana: Oktreotid može u nekih bolesnika promijeniti apsorpciju masnoća iz hrane. U nekih bolesnika liječenih oktreotidom bila je zabilježena snižena razina vitamina B₁₂ i poremećen nalaz Schillingova testa. Tijekom terapije Sandostatin LAR-om preporučuje se praćenje razine vitamina B₁₂ u bolesnika u kojih je već prije zabilježen manjak vitamina B₁₂. **Nuspojave:** Vrlo česte nuspojave (>1/10): hiperglikemija, proljev, bol u trbuhu, mučnina, konstipacija, nadutost, glavobolja, kolelitijaza, lokalizirana bol na mjestu primjene injekcije. Česte nuspojave (>1/100 do <1/10): hipotireoza, poremećaj funkcije štitnjače (npr. snižen TSH, snižen ukupni T4 i snižen slobodni T4), hipoglikemija, poremećaj tolerancije glukoze, anoreksija, bradikardija, dispneja, dispepsija, povraćanje, nadimanje trbuha, steatoreja, rijetke stolice, promjena boje stolice, omaglica, kolecistitis, žučni talog, hiperbilirubinemija, svrbež, osip, alopecija, povišene razine transaminaza. **Način izdavanja:** Na recept. **Napomena:** Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku (rujan 2012.).

Ovaj promotivni materijal sadržava bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno Glavku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima (NN 118/09). Sastavni dio ovog oglašavanja je i zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka.

LITERATURA: 1. Sandostatin LAR Sažetak opisa svojstava lijeka, Novartis Hrvatska d.o.o., rujun 2012.

**Nositelj odobrenja za
stavljanje lijeka u promet:**

Novartis Hrvatska d.o.o.,
Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb
tel. 01 6274 220, fax. 01 6274 255

Datum sastavljanja: 08.11.2012.
Klasa: UP/I-530-09/12-02/11, 12, 13

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

FASLODEX[®]

fulvestrant **500 mg**



Nova moć nadzora

Di Leo A et al. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. Epub 2010 Sep 20.

Sastavni dio ovog promotivnog materijala za Faslodex[®] predstavlja cjelokupni odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka, sukladno člancima 14, 15 i 24 Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne novine" broj 118/09). Prije propisivanja lijeka Faslodex[®], molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. Samo za zdravstvene djelatnike.

FASLODEX[®] 250 mg otopina za injekcije, fulvestrant

Terapijske indikacije. FASLODEX[®] je indiciran za liječenje raka dojke u žena s pozitivnim estrogenskim receptorima u postmenopauzi, lokalno uznapredovalog ili s metastazama i to zbog recidiva bolesti tijekom ili nakon adjuvantne antiestrogenske terapije, odnosno zbog napredovanja bolesti tijekom antiestrogenske terapije. **Doziranje.** Odrasle žene (uključujući i starije bolesnice): preporučena doza iznosi 500 mg u razmacima od jednog mjeseca, s dodatnom dozom od 500 mg koja se daje 2 tjedna nakon inicijalne doze. **Način primjene.** Faslodex[®] se primjenjuje kao dvije uzastopne injekcije od 5 ml sporom, intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji), svaka u drugi glutealni mišić. **Kontraindikacije.** Ne smije se davati bolesnicama s poznatom preosjetljivošću na djelatnu ili na bilo koju pomoćnu tvar, u trudnoći i tijekom dojenja, te u slučaju teško oštećene funkcije jetre. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.** Faslodex[®] se s oprezom mora davati bolesnicama s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre i s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min). Zbog intramuskularnog puta primjene, Faslodex[®] treba s oprezom davati bolesnicama s hemoragijskom diatezom, trombocitopenijom ili onim bolesnicama koje uzimaju antikoagulacijsku terapiju. Tromboembolijski događaji su često primijećeni u žena s uznapredovalim rakom dojke i bili su zabilježeni tijekom kliničkih ispitivanja s Faslodexom. To treba uzeti u obzir pri propisivanju Faslodexa rizičnim bolesnicama. Zbog mehanizma djelovanja fulvestranta, postoji potencijalni rizik od osteoporoze. **Nuspojave.** Najčešće zabilježene nuspojave su: reakcije na mjestu primjene injekcije, astenija, mučnina i povišenje vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, ALP). Ostale česte nuspojave su: infekcije urinarnog trakta, reakcije preosjetljivosti, anoreksija, glavobolja, venska tromboembolija, naleti vrućine, povraćanje, proljev, osip, bol u leđima. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.** AstraZeneca d.o.o., Branimirova 29, Zagreb, Republika Hrvatska. **Klasa i datum rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet.** UP/I-530-09/11-02/294 od 12. travnja 2012. **Način izdavanja.** Na recept, u ljekarni.

PFAS0037HR052012, svibanj 2012. godine