

6. simpozij i godišnji sastanak

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a
s međunarodnim sudjelovanjem

6th Symposium and Annual Meeting

OF CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY OF THE CROATIAN MEDICAL
ASSOCIATION with international participation

7. RADNI SASTANAK RADNE GRUPE

za onkološku farmaciju bolničke sekcije HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem

7th WORKING GROUP MEETING

of Oncology Pharmacists – ESOP with international participation

KNJIGA SAŽETAKA

07. -10. studeni 2013.

Four Points by Sheraton Panorama Zagreb



REKLAMA

ŠESTI 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

Nikolina Gračić

Vesna Pavlica

Stjepko Pleština

Dragan Trivanović

Željko Vojnović

Damir Vrbanc

Darko Županc

KNJIGU SAŽETAKA UREDILI

prof.dr. Damir Vrbanc

Mr.sc. Ivan Bilić

Pod pokroviteljstvom

MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE HRVATSKE

PROGRAM 6. SIMPOZIJA

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem

Petak 08.11.2013.

08.30-08.45 Otvorenje i pozdravna riječ

08.45-10.00 Novosti u bazičnim istraživanjima u onkologiji: Voditelji: Z. Dembić, S. Kurbel

- Novije spoznaje o genskoj i epigenetskoj sklonosti za razvitak raka / Z. Dembić, Norveška
- Nanotehnologija u isporuci lijekova protiv metastatskog tumora / K. Pavelić
- Cancer diagnosis – the potential of mass spectrometry of proteins / H. Schlüter, Germany

10.00-10.20 Pauza za kavu

10.20-11.00 Hormonska rezistencija tumora: Voditelji: N. Dedić-Plavetić, S. Pleština

- Hormonska rezistencija tumora dojke / N. Dedić-Plavetić
- Hormonska rezistencija tumora prostate / B. Belev

11.00-11.40 ASCO highlights /izvješće s godišnjeg sastanka Američkog društva za kliničku onkologiju održanog u Chicagu / S. Pleština

ECCO/ESMO highlights /izvješće s kongresa Europskog društva za internističku onkologiju održanog u Amsterdamu / I. Bilić

11.40-12.00 Kvaliteta i sigurnost bolesnika: zakonski okvir i EU direktive / J. Mesarić

12.00-13.00 Simpozij / Roche /

13.00-14.00 Ručak

14.00-14.50 Simpozij / Novartis /

14.50-16.00 Sekcija u spomen prim dr Rudolfa Tomeka:

Voditelj: R. Šeparović

- Hormonska terapija karcinoma prostate / R. Zorica
- Kvaliteta života u onkoloških bolesnika / T. Silovski
- Ciljana terapija u metastatskom karcinomu želuca / M. Pavlović

16.00-16.20 Quality, safety and pharmacoeconomics in oncology pharmacy / K. Meier, Germany, ESOP

16.20-16.40 Pauza za kavu

16.40-17.10 Mini simpozij / Sanofi-Aventis /

17.10-18.20 Palijativna skrb: Voditelji: R. Dobrila-Dintinjana, Lj. Vazdar

- New Insight in Cancer Cachexia / H. J. Seitz, Germany
- Novosti u suportivnoj terapiji / R. Dobrila-Dintinjana
- Bijela knjiga o standardima palijativne skrbi u Europi kao temelj strategije RH / Z. Lončar
- „End of life“ / Lj. Vazdar
- Palijativna skrb u praksi – iskustva KZT / R. Šeparović

18.30-19.15 GODIŠNJA SKUPŠTINA DRUŠTVA

Subota 09.11.2013.

8.45-10.35 Novosti u dijagnostici i liječenju solidnih tumora:

Voditelji: D. Herceg, D. Vrbanc

- Smjernice za patohistološku analizu solidnih tumora / J. Jakić-Razumović
- Treatment of metastatic colorectal cancer / T. Brodowicz, Austria
- Novosti u liječenju mezenhimalnih tumora / D. Herceg
- Novosti u liječenju karcinoma pluća / B. Čučević
- Molecular targeted therapy in HER-2 pozitiv early and metastatic breast cancer / G. Schilling, Germany

10.35-11.00 Pauza za kavu

11.00-12.15 Rak dojke:

Voditelji: D. Zupanc, Ž. Vojnović

- Pojavnost različitih karcinomskih fenotipa pojedinih tipova raka dojke analizirane u seriji 1248 bolesnice s invazivnim ili in situ tumorima dojke / S. Kurbel, K. Marjanović, B. Dmitrović
- Biologija tumora i adjuvantna terapija karcinoma dojke stadij IA / D. Zupanc
- Novosti u radioterapiji ranog raka dojke / A. Juretić
- Sentinel limfni čvor u ranom raku dojke / P. Podolski
- Primjena smjernica za rak dojke u svakodnevnoj kliničkoj praksi / T. Badovinac

12.15-13.15 Simpozij / Roche /

13.15-14.10 Ručak

14.10-15.00 Simpozij / Fresenius Kabi /

15.00-15.50 Liječenje metastatske bolesti /druge metode:

Voditelji: M. Vidović, R. Zorica

- Interventna radiologija u liječenju tumora
- Radionuklidi u terapiji solidnih tumora / S. Težak
- Kiruško liječenje metastaza tumora kolorektuma / M. Škegro

15.50-16.10 Pauza za kavu

16.10-17.25 Okrugli stol: prikaz izabranih slučajeva liječenja onkoloških bolesnika

Voditelji: B. Belev, D. Vrbanec

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

17.25-18.25 Prikaz izabranih postera

Voditelji: S. Kurbel, I. Bilić

L. Simetić, D. Herceg: Prikaz bolesnika s metastatskim melanomom liječenih imunoterapijom ipilimumabom/Yervoy® koji su razvili autoimuni hipofizitis kao nuspojavu liječenja. | M. Radojčić, J. Marušić J., Perić,
I. Tomljanović, R. Dobrila-Dintanjana: Treatment of patients with SCLC Limited Disease-case report. | T. Silovski, Lj. Vazda, M. Pavlović, R. Šeparović: Uhranjenost hospitaliziranih onkoloških bolesnika na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore. | D. Muršić, M. Koršić, S. Badovinac, B. Čučević: Diseminirani adenokarcinom pluća, potpuni odgovor na terapiju-iluzija ili stvarnost. | A. Kulić, N. Dedić-Plavetić, M. Sirotković-Skerlev, Z. Kovač, S. Gamulin, J. Jakić-Razumović: Povezanost aktivnosti telomerase s kliničko-patološkim pokazateljima u bolesnika s rakom dojke.

7. RADNI SASTANAK

GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU BOLNIČKE SEKCIJE HFD-a s međunarodnim sudjelovanjem

Četvrtak, 07.11.2013.

09.00-12.00 Predkongresna radionica:

Oralni antineoplastični lijekovi

N. Dedić-Plavetić, D. Vitezić,
M. Kranjec-Šakić, T. Govorčinović: Prikazi slučajeva

Petak, 08.11.2013.

Program 6. simpozija i godišnjeg sastanka Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a

Subota, 09.11.2013.

08.30-12.00 Značenje biomarkera u određivanju ishoda liječenja

Moderator: D. V. Vrdoljak, V. Pavlica

- Prikazivanje filma
- Prognostičke vrijednosti određivanja proteina HER2 u bolesnica s karcinomom dojke / B. Šarčević
- Biomarkeri u kolorektalnom karcinomu / I. Kirac
- Uloga intraoperativnog PTH u liječenju primarnog hiperparatiroidizma / R. Janušić, Lj. Mayer, M. Kranjec-Šakić
- Prognostička valjanost tumorskog biljega Ca 15-3 u bolesnica s rakom dojke / A. Šangarelo, I. Milas, Lj. Mayer, M. Šetić.
- Individualizacija terapije / D. Vrbanc
- Multidisciplinarni timovi / D. V. Vrdoljak
- 2nd ECOP European Conference of Oncology Pharmacy, Krakow, Poland / T. Pochiecha

12.15-13.15 Simpozij / Roche /

13.15-14.10 Ručak

14.15-15.00 Simpozij / Fresenius Kabi /

15.00-17.00 Biološki lijekovi i biosimilar

- Biološka terapija i biosimilar / V. Pavlica
- Proizvodnja bioloških lijekova i biosimilara / N. Gračić
- Zakonska regulativa vezana uz biosimilare / T. Govorčinović
- Proces usklađivanja medikacije kod onkoloških pacijenata / V. Pavlica

Novije spoznaje o genetskoj i epigenetskoj sklonosti za razvoj raka

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

Rak, kao smrtonosna bolest, je karakteriziran s nezavisnim rastom i besmrtnosti stanica, rezistencijom na lijekove (npr. koji zaustavljaju rast), izbjegavanjem apoptoze, pro-angiogenim učinkom, i nesmetanim širenjem u druga tkiva (invazivnost i metastaziranje). Geni koji sudjeluju pri tome pripadaju onkogenima, tumor-supresor genima, i onima koji održavaju stabilitet DNK. Nađeno je da svaki analizirani uzorak (smrtonosnog) raka ima od 6 do 20-80 mutiranih gena (od ukupno oko 400, ako se sve vrste rakova zbroje). Oni su mogući nasljedni genetski faktori sklonosti za rak. Broj gena mogućih nasljednih faktora je vjerojatno veći, jer treba ubrojiti i epigenetske faktore poput DNA metilacije, modifikacije histona, te regulacije putem ne-kodirajuće RNK (npr. mikroRNA). Ovi epigenetski faktori mogu modificirati ekspresiju onkogenih, tumor-supresora i destabilizirati genom i time doprinijeti razvoju raka. Postoji sprega između epigenetike i izloženosti mnogobrojnim faktorima okoliša (hrana, piće, i ostali fiziko-kemijski odnosno (mikro)biološki utjecaji). U potonje ne ubrajamo one (još nedovoljno poznate) gene koji bi trebali kontrolirati imunološku obranu od raka, i time još proširili listu mogućih rizičnih čimbenika. Nadalje, čimbenici razaranja endokrinih puteva, (od engl. *endocrine disrupting chemicals*) mogu negativno utjecati na hormonalnu homeostazu u organizmu. Osim u terapijske svrhe, npr. kod raka dojke ili prostate, često je izloženost njima slučajna, jer ih nalazimo u mnogim prirodnim tvarima u okolišu, koje ishranom mogu doći u tijelo. Takvi učinci mogu biti kombinirani sa genetskom predispozicijom, što nadalje rezultira sa još šarolikijom verzijom već ionako kompleksne slike rizičnih čimbenika za razvoj raka.

Nedavno je objavljena prva studija o odnosu između stanja metiliranosti genoma (tj. nekih ciljanih gena) bijelih krvnih zrnaca i raka, koja najavljuje upotrebu novijih metoda u kliničkoj onkologiji. Naime, s novom generacijom sekvenciranja DNK i analizom epigenetskih promjena u ciljanom uzorku tkiva (od krvi do biopsija, ovisno o raku) čini se mogućim poboljšati ranu dijagnostiku, terapiju, praćenje bolesnika, kao i prognostiku različitih tipova raka u budućnosti.

Nanotehnologija u isporuci lijekova protiv metastatskog tumora

Krešimir Pavelić

Sveučilišni odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Metastaze su najveći problem oboljelih od zloćudnih tumora. Mnogi bolesnici u vrijeme otkrivanja bolesti već imaju metastaze (npr. više od 80% pacijenata s karcinomom pluća). Samo manji broj oboljelih moguće je liječiti od metastaza kirurškim zahvatom. Ostale su mogućnosti ograničene. Uzevši u obzir sve tipove metastatskog raka, samo jedan od 5 oboljelih preživi više od 5 godina. Kako postojeća konvencionalna terapija ne zadovoljava pokušavaju se iznaći novi načini liječenja. Jedan od mogućih pristupa je i onaj temeljen na nanotehnologiji. Naime, mnoge postojeće terapije ne dosežu mjesto metastaziranja. Nanotehnologija bi mogla riješiti ovaj problem; nanosredstva mogu doseći određene substancične dijelove a nanočestice je moguće usmjeriti u određene specifične organe ili tkiva u koja se naseljavaju metastaze. Nadalje, nanotehnologija pruža mogućnost kombinacije višestrukih terapijskih funkcija u jednoj jedinstvenoj platformi. Nanosredstva mogu proći kroz krvno-moždanu barijeru. Naime, kroz tu barijeru prolaze plinovi poput CO_2 i O_2 , produkti metabolizma (glukoza), hormoni, male električki neutralne molekule topive u lipidima. Tumori mozga i metastaze mogu poremetiti integritet krvno-moždane barijere onemogućavajući sposobnost prolaza lijekova. Poznato je da prolaz kroz krvno-moždanu barijeru zahtjeva veličinu čestica manju od 15 nm. Čestice između 15 i 100 nm penetriraju barijeru ali efikasnost pada s njihovom veličinom. Modifikacija površine čestica s lipofilnim svojstvima reducira površinski naboj te olakšava prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Neki preliminarni pokusi s nanočesticama ohrabruju. Tako npr. lipidni nanokompleksi napunjeni s siRNA lako ulaze u jetrene metastaze. Iako u začetku, nanotehnologija primijenjena u medicini, poglavito u terapiji oboljelih od zloćudnih tumora, ima izgleda za uspjeh.

Cancer diagnosis – the potential of mass spectrometry of proteins

Hartmut Schlüter, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany

In the past decade the progress in the development of mass spectrometry for the analysis of proteins was tremendous. Since many proteins are affected by perturbations associated with cancer cells it is obvious to search for diagnostic cancer markers on the level of proteins. A first mass spectrometry based FDA-(Food and Drug Administration)-approved protein assay for detecting ovarian cancer (named "OVA1-test") was published in 2009 [1]. The test utilizes a five biomarker combination (CA 125, transthyretin, ApoA1, β -2 microglobulin, transferrin) identified through serum protein analysis performed with mass spectrometry. This example demonstrates the potential of mass spectrometric analysis of proteins in patient samples for the discovery of cancer biomarkers. However, today the OVA1 multianalyte diagnostic test is based on immunoassays detecting all five proteins. Nevertheless application of mass spectrometry for measuring diagnostically relevant proteins is on the verge becoming a routine instrument for clinical chemistry. In routine laboratories in clinical chemistry mass spectrometry is already frequently used e.g. for the quantification of immunosuppressant drugs. In microbiology mass spectrometry of proteins is routinely used for the identification of strains via the protein fingerprints of bacteria. Mass spectrometric imaging of tissues is a promising technique for investigating biopsies and tissues from cancer patients. We recently investigated several hundred tissue samples suffering from oesophageal cancer [3] and from prostate cancer [4] and identified several protein markers in both studies, thus underlining the potential of mass spectrometry of proteins for diagnosing cancer in the future.

Literatura

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182057.htm>
2. A recipe for proteomics diagnostic test development: the OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance. Fung ET. Clin Chem. 2010; 56:327-9.
3. Zhang Z, Chan DW. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first, FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 2995–9.
3. MALDI imaging on large-scale tissue microarrays identifies molecular features associated with tumour phenotype in oesophageal cancer. Quaas A, Bahar AS, von Loga K, Seddiqi AS, Singer JM, Omid M, Kraus O, Kwiatkowski M, Trusch M, Minner S, Burandt E, Stahl P, Wilczak W, Wurlitzer M, Simon R, Sauter G, Marx A, Schlüter H. Histopathology. 2013 May 17. doi: 10.1111/his.12193. [Epub ahead of print] PMID:23855813.
4. MALDI mass spectrometric imaging based identification of clinically relevant signals in prostate cancer using large-scale tissue microarrays. Steurer S, Borkowski C, Odinga S, Buchholz M, Koop C, Huland H, Becker M, Witt M, Trede D, Omid M, Kraus O, Bahar AS, Seddiqi AS, Singer JM, Kwiatkowski M, Trusch M, Simon R, Wurlitzer M, Minner S, Schlömm T, Sauter G, Schlüter H. Int J Cancer. 2013 Aug 15;133(4):920-8.

Hormonska rezistencija tumora dojke

Natalija Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju,

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Estrogeni imaju važnu ulogu u raku dojke s pozitivnim hormonskim receptorima. U otprilike 70% svih tumora estrogen ima ulogu u rastu i progresiji. Hormonska terapija u raku dojke je prva ciljana terapija uopće, a korištena je kao terapija bez poznate mete više od 50 godina prije otkrića estrogenskih receptora (ER). Usprkos činjenici da tumorske stanice izražavaju estrogene receptore, mnogi tumori razvijaju bilo primarnu (*de novo*) sekundarnu (stečenu) rezistenciju na različite endokrine terapije. Tumori koji izražavaju ER mogu se u startu klasificirati kao luminalni A (visoko hormonski ovisni) te luminalni B tumori (manja hormonska ovisnost a viši stupanj proliferacije stanica). Nadalje, status steroidnih receptora (estrogenskih i progesteronskih) te receptora za epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) može se mijenjati tijekom vremena kako tumor progresira i metastazira.

Razumijevanje mehanizama endokrine rezistencije te iznalaženje načina boljeg liječenja omogućeno je razvojem staničnih modela rezistentnih tumora dojke. Napravljene su stanične linije otporne na aromatazne inhibitore (AI) te one otporne na tamoksifen, što nam je omogućilo proučavanje složenih mehanizama u podlozi hormonske rezistencije tumorskih stanica. Korištenjem microarray analiza pokazalo se da su stanične linije rezistentne na pojedine aromatazne inhibitore i tamoksifen međusobno različite, što nam govori o složenosti mehanizama u podlozi te rezistencije. Jednako tako se razlikuju stanične linije s *de novo* AI rezistencijom od onih sa stečenom. Stanične linije nam također omogućavaju iznalaženje lijekova kojima bismo tu rezistenciju zaobišli.

Zaobilaženje endokrine rezistencije je bitka 21. stoljeća u liječenju raka dojke s pozitivnim hormonskim receptorima. U posljednje vrijeme su otkrivene nove skupine lijekova kao što su inhibitori mTOR (mammalian target of rapamycin) signalnog puta, PI3K (fosfoinozitol-3 kinaza) inhibitori te Akt inhibitori koji polako prelaze iz istraživačke sfere u kliničku praksu s obećavajućim rezultatima. Inhibitori mTOR-a (everolimus) u monoterapiji imaju zanemariv klinički učinak, dočim njihovo dodavanje bilo aromataznom inhibitoru, bilo tamoksifenu, u randomiziranim kliničkim studijama u metastaskom raku dojke dovelo je do produljenja preživljenja bez znakova bolesti (disease-free survival, DFS) te ukupnog preživljenja (overall survival, OS). Do danas nisu poznati biomarkeri kojima bismo predvidjeli klinički učinak mTOR inhibitora, te su stoga potrebna daljnja istraživanja usmjerena k identifikaciji i validaciji biomarkera u hormonski ovisnom raku dojke.

Literatura:

1. Wong C, Chen S. J Steroid Biochem Mol Biol 2012; 131 (3-5): 83-92.
2. Baselga J *et al.* New Engl J Med 2012;366(6):520-529.
3. Piccart-Gebhart MJ *et al.* J Clin Oncol 2012;30(15_suppl):559
4. Campone M *et al.* Eur J Cancer 2013;49:2621-2632.
5. O'Regan R *et al.* J Clin Oncol ASCO 2013;31(15_suppl):505.
6. Chang J, Fan W. Endocrine therapy resistance:currentstatus, possible mechanisms and overcoming strategies.Anticancer Agents Med Chem. 2013 Mar;13(3):464-75.

Hormonska rezistencija u karcinomu prostate

Borislav Belev

Zavod za internističku onkologiju, Klinike za onkologiju, KBC Zagreb

Povijesno gledano, najstarija sistemska terapija za metastatski i uznapredovali karcinom prostate uključivala je androgenu supresiju, temeljeno na činjenicu da je karcinom prostate uglavnom „hormonski-ovisan tumor“. U stvarnoj kliničkoj praksi, u liječenju metastatske bolesti, ova palijativna terapija omogućila je trajanje vremena do progresije bolesti od 18-20 mjeseci (*progression-free survival*), a ukupno preživljenje od 24-36 mjeseci (*overall survival*). Ono što je temeljna činjenica patofiziologije raka prostate jest neizbježan razvoj tzv. hormonski-rezistentne bolesti (HRKP). Definicija HRKP jest upravo postignuta kastracijska razina serumskog testosterona (<50 ng/dl), unatoč koje se razvija daljnja progresija bolesti. Danas su razjašnjeni neki od ključnih mehanizama koji vode prema HRKP. Prvo, to je aktivacija alternativnih izvora steroida, poput testosterona i nadbubrežne žlijezde pri čemu se povećava sinteza androgena preko povećana enzimske aktivnosti (npr., AKR1C1 i AKR1C2), a istovremeno smanjenog metabolizma. Dakle, intrakrinska produkcija androgena je održana unatoč kastracijskim uvjetima. Također, pokazan je veće preuzimanje androgena od tumorskih stanica (engl. „uptake“). Tumorske stanice zadržavaju signalne puteve uz androgene receptore (AR) održavajući unutarstaničnu razinu androgena konverzijom androgena iz nadbubrežne žlijezde, vlastitom proizvodnjom androgena ili pak smanjenim metaboliziranjem. Nadalje, tijekom razvoja HRKP dolazi do promjene u strukturi gena za AR – amplifikacijom, mutacijama, genskim rearangžiranjem i prekomjernim izražajem AR (*overexpression*). Patofiziološki je značajno da su upravo mutacije često povezane sa većim afinitetom za androgene. Konačno, aktivacija samog AR se može dogoditi i alternativnim putevima; „međurazgovorom“ između AR i drugih staničnih signalnih puteva. Tu se najčešće spominju RB-, PI3K- i RAS/RAF-signalni putevi. Njihova disregulacija je dramatično uvećana kod metastatske bolesti u odnosu na primarni, lokalizirani tumor. Iz posljednje činjenice nastala je i ideja o mogućem kombiniranju novih terapija za HRKP i kemoterapije (primjena abiraterona i enzalutamida nakon docetaksela). Uloga mikrookoliša je vjerojatno također značajna, u interakciji sa tumorskim stanicama.

Hormonska terapija karcinoma prostate

Robert Zorica, KBC „S. Milosrdnice“, Klinika za tumore, Zagreb

Karcinom prostate je hormonski ovisan tumor. Hormonsko liječenje zasniva se na sprječavanju stvaranja androgena ili na blokiranju njihove aktivnosti. Inače, 90%-95% androgena nastaje u testisima, a 05%-10% androgena nastaje u nadbubrežnim žlijezdama.

Osnovne vrste hormonske terapije su kirurška kastracija (bilateralna orhidektomija) i kemijska (medikamentozna) kastracija. U kemijsku kastraciju ubrajamo primjenu LHRH agonista, LHRH antagonista, antiandrogena, estrogena, ketokonazola i abiraterona.

LHRH agonisti (goserelin, leuprolerin, triptorelin, buserelin) smanjuju stvaranje androgena na način da stimuliraju aktivnost GnRH u hipofizi. Za vrijeme prvih 7-10 dana dolazi do porasta vrijednosti testosterona, a u roku od 2-4 tjedna njegova vrijednost pada na hipogonadalu razinu. Tijekom prvih 7-10 dana dovode do nastanka tumorskog rasplamsavanja ("tumor flare") koje se očituje crvenilom kože te pojačanim bolovima u kostima. Prevencija tumorskog rasplamsavanja: antiandrogeni tjedan dana prije primjene LHRH te kroz 2-3 tjedna primjene LHRH. Najznačajnije nuspojave su smanjenje libida, erektilna disfunkcija, valovi vrućine, zatajenje srca, smanjenje gustoće kostiju, bolovi u kostima, zglobovima i mišićima, ginekomastija.

LHRH antagonisti (cetoreliks, abareliks, degareliks) kompetitivno se vežu za LHRH receptore u hipofizi. Dovode do naglog pada razine testosterona u serumu. Ne dovode do tumorskog rasplamsavanja ("tumor flare"). Imaju manje nuspojava od LHRH agonista (valovi vrućina). S obzirom na ograničene kliničke studije te mjesečnu primjenu (LHRH agonisti se primjenjuju svako 3 ili 6 mjeseci) koriste samo kod liječenja metastatske bolesti prostate.

Antiandrogeni blokiraju aktivnost androgena na način da blokiraju androgene receptore (AR). Razlikujemo steroidne i nesteroidne (prave) antiandrogene. Steroidni antiandrogeni imaju progesteronska svojstva te dovode do promjene sekundarnih spolnih karakteristika. Rjeđe se koriste u odnosu na nesteroidne antiandrogene. Najznačajniji steroidni antiandrogeni: ciproteron acetat, megestrol acetat i medroksiprogesteron ac. Nesteroidni antiandrogeni nemaju progesteronska svojstva. Najznačajniji nesteroidni antiandrogeni su bikalutamid, flutamid, nilutamid, enzalutamid (MDV 3100). Enzalutamid je noviji antiandrogen, jače se veže za AR te inhibira prijenos signala u stanicu. Najznačajnije nuspojave su: bolna ginekomastija, valovi vrućina, umor (enzalutamid).

Estrogeni i ketokonazol: najznačajniji estrogen je DES (diethylstilbestrol). Dovode do smanjenja sekrecije LHRH mehanizmom povratne sprege, inaktivacije androgene, te citotoksičnosti. Estrogeni imaju visoku kardiotoksičnost te tromboembolijske komplikacije. Ketokonazol je inhibitor parakrine sinteze androgena inhibirajući enzim CYP17A1. Estrogeni i ketokonazol se koriste prvenstveno kao sekundarna hormonska terapija metastatske bolesti prostate.

Abirateron acetat je inhibitor sinteze androgena, inhibira CYP17A1 (17 α -hidroksilaza i C 17,20 -liaza). Na takav način dovodi do smanjenja nastanka androgena DHEA (dehidroepiandrosteron) i androstendiona te posljedično do smanjenja razine testosterona u serumu. Dovodi do smanjenja stvaranja androgena u testisima, nadbubrežnoj žlijezdi te u tumorskim stanicama (autokrini sekrecija). Najznačajnije nuspojave su kardijalne (edemi, hipertenzija), hipokalemija, porast bilirubina i transaminaza.

Indikacije za primjenu hormonske terapije (HT) su klinički lokalizirana bolest ili metastatska bolest prostate. Kod klinički lokalizirane bolesti HT se primjenjuje kod bolesnika s umjerenim (kroz 6 mjeseci), visokim ili vrlo visokim rizikom povrata bolesti (kroz 2-3 godine). HT se može primjenjivati sa (LHRH agonisti) ili bez zračenja (bikalutamid). Ne preporuča se primjena HT prije ili nakon prostektomije. Kod metastatske bolesti primjenjuje se kirurška

kastracija (obostrana orhidektomija) ili medikametozna kastracija (LHRH agonisti ili antiandrogeni). Kirurška ili medikametozna kastracija su jednakovrijedne. Kompletna androgena blokada (kirurška ili medikametozna kastracija + antiandrogen) nije bolja od same kastracije. Ne preporuča se primjena trostruke blokade androgena (inhibitori 5 α -reduktaze finasterid ili dutasterid uz kompletnu androgenu blokadu). Tijekom liječenja je potrebno postići kastracijsku razinu testosterona u serumu (<20 ng/dL ili 0,7 nmol/L).

Kastracijski rezistentan karcinom prostate (KRKP) označava progresija bolesti uz HT te kastracijske razine testosterona. Nepoznata je etiologije, a najznačajniji su čimbenici: deregulacija apoptoze (mutacije gena bcl-2 i p53), mutacije androgenih receptora (prekomjerna ekspresija receptora) te parakrina i autokrina sekrecija androgena. U liječenju KRKP do sada su se primjenjivali antiandrogeni (bikalutamid, flutamid, nilutamid), povlačenje antiandrogena, ketokonazol te estrogeni, ali nijedan prisup nije dovodio do produženja preživljenja. Danas se primjenjuju dva nova lijeka koja dovode do produženja preživljenja: abirateron acetat i enzalutamid (MVD 3100). Abirateron acetat je indiciran za liječenje KRKP prije ili nakon primjene docetaksela, a enzalutamid za liječenje KRKP nakon primjene docetaksela.

Kvaliteta života bolesnica sa rakom dojke

Tajana Silovski, KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Rak dojke na razne načine utječe na kvalitetu života (mentalno i fizičko zdravlje, sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, seksualno funkcioniranje i odsutnost simptoma). Bolesnice se moraju nositi s emocionalnim pritiskom dijagnoze, izazovima liječenja te stresovima svakodnevnice. Tijekom aktivne faze antitumorskog liječenja i prvu godinu nakon postavljanja dijagnoze uobičajeno je osjećati se depresivno i anksiozno. Nuspojave liječenja pogoršat će kvalitetu života. Neke posljedice liječenja su privremene (mučnina, povraćanje, umor), a neke trajne (limfedem, preuranjena menopauza). Neke bolesnice imaju kognitivne probleme. U mladih žena postoji briga zbog mogućeg gubitka plodnosti te zabrinutost za reprodukciju nakon završetka liječenja. Preuranjena menopauza uzrokuje navale vrućine, promjene slike tijela, suhoću rodnice, smanjenje seksualnog zadovoljstva i želje. Postoje različiti načini zbrinjavanja kako privremenih, tako i trajnih posljedica liječenja kao i tereta same dijagnoze raka dojke. Po završetku antitumorskog liječenja većina bolesnica koje su preboljele rak dojke ima dobru kvalitetu života. Međutim, ponekad mogu imati neke dugoročne posljedice poput menopauze, umora i seksualne disfunkcije. Čimbenici koji poboljšavaju kvalitetu života su socijalna potpora, tjelovježba, bihevioralne i fizikalne terapije te niz lijekova i nemedicinskih sredstava koji onda mogu popraviti raspoloženje, smanjiti umor i poboljšati socijalno funkcioniranje.

Ciljana terapija u metastatskom karcinomu želuca

Mirjana Pavlović, KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Želudac je četvrto najučestalije sjelo maligne bolesti i drugi najčešći uzrok smrti od raka u svijetu, dok je u Hrvatskoj, prema zadnjim podacima Registra za rak HZZJ, u žena zastupljen sa 4%, a muškaraca sa 5% od ukupnog broja oboljelih od raka.

Obzirom na lošu životnu prognozu bolesnika (5-godišnja stopa preživljenja uznapredovalog karcinoma želuca je 3.1%) provode se brojne studije kojima se pokušavaju izdvojiti skupine bolesnika kod kojih bi ciljana terapija mogla dovesti do boljeg terapijskog odgovora. Otkriće prisustva specifičnih membranskih receptora na stanicama tumora želuca kao što su EGFR, HER-2 i genskih mutacija kao što su K-ras i BRAF su znatno proširili terapijske mogućnosti za oboljele. Upotreba monoklonalnih protutijela, kao što su cetuximab i trastuzumab, kao dodatak uz standardne kemoterapijske protokole, je znatno doprinijelo ukupnom preživljenju bolesnika. U zadnjih nekoliko godina su objavljene studije koje su otkrile nove signalne puteve u stanicama raka, što također otvara nove mogućnosti liječenja ciljanom terapijom. U tijeku je nekoliko kliničkih studija koje ispituju učinkovitost već poznatih tirozin-kinaznih inhibitora (imatinib, gefitinib) i anti-VEGFR protutijela (bevacizumab) u ovoj indikaciji.

Ovisno o rezultatima studija moguće je da će se ciljana terapija, obzirom da uglavnom djeluje kao inhibitor rasta tumorskih stanica bez citotoksičnog učinka, pokazati kao dobro kemo i radiosenzitivizirajuće sredstvo te da će se kao takva, uz adekvatno genomičko i proteomičko profiliranje bolesnika, implementirati u svakodnevnu kliničku praksu.

Quality, Safety and Economie in Cancer Therapy – the Role of Oncology Pharmacy

K. Meier, Germany, ESOP

For all health care practitioners, whatever their profession, the patient is the focus of attention. The causes that induce a need for therapy have to be diagnosed individually and treated in line with generally recognised methods.

International studies and national surveys alike shown that between 6 and 13% of hospital admissions relate to conditions whose causes can be attributed to the inappropriate prescription or administration of medication.

The active support of the pharmacist is needed.

The situation regarding oncology patient care differs from each country in Europe. The countries have most contrary conditions. In particular it is important to consider Oncology pharmacy from the hospital and the ambulatory perspectives.

To be able to ultimately serve all patients in future under the same good conditions the following three main requirements must be fulfilled:

- Standardisation
- Specialisation
- Accreditation

The European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) is a Full Member of ECCO - the European CanCer Organisation which through its members represents the interests of over 50.000 professionals in oncology.

The key objectives of the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) are:

- To promote clinical practice, research and development in drug use and administration for the treatment of cancer patients.
- Research results shall be made available to the public through publications, lectures and seminars.
- The Society shall encourage the publication of developments in clinical practice through professional activities

The chance of surviving cancer is increasing all the time. The methods of treatment are changing from intermittent IV to continuous oral regimens. The safe and effective use of orally administered targeted treatments for cancer also has to be learned by pharmacists.

As early as possible Oncology Pharmacists need to understand their leading role in organising the best support for patients. They will then be rightfully considered as a supporting pillar in the hall of multi-professionalism.

New Insight in Cancer Cachexia

Prof. Dr. med. H. Joachim Seitz

Dir. (em) Institute Biochemistry and Mol. Biology III: Mol. Endocrinology,

University Medical Center – Hamburg-Eppendorf, Germany

Many cancer patients suffer from cancer cachexia, i. e. the loss of adipose tissue and skeletal muscle with the consequence of reduction in life quality. Recent advances in inter-organ communication in cancer patients revealed the role of TNF alpha, IL-6, myostatin, activin and others in cancer induced cachexia. Consequently besides nutritional support new pharmaceutical approaches are under investigation e. g. affecting the cellular ubiquitin mediated protein degradation.

For a review see:

- Andrea Nicolini et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy 2013, in press
- Kenneth C. H. Fearon et al. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling and Metabolic Pathways. Cell Metabolism 16, 153 – 166 (2012)
- Lisa Martin et al. Cancer Cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J. Clin Oncology 31, 1539 – 1547 (2013)
- Albert Tuca et al. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 2013 in press

Supportive Care

Renata Dobrila-Dintinjana, Radiotherapy and Oncology Dept., Clinical Hospital Centre Rijeka, Croatia

Most of the 11 million of new cancer cases annually presents the clinical picture of disseminated malignant disease. Advances and new discoveries in medicine have significantly contributed to extended lives of patients, but they also influence extension of the period during which patients suffer from distress symptoms. The spectrum of symptoms in patients with malignant disease is extremely wide. Some of symptoms are pain, infection, respiratory disorders, emesis, anemia, anorexia - cachexia syndrome, diarrhea, jaundice, and psychosocial problems. It is considered that an average of 10.7 symptoms per patient is reported during the existence of malignancy.

Supportive care covers needs of the patient, the caregiver and his family during his illness, from the diagnosis until death, regardless of cause of death. Given that patients who have survived cancer will never have the same quality of life as well as the fact that till end of life they'll suffer from the effects of the malignancy, and the consequences caused by the treatment of malignancy, it is clear that the area of supportive care is extremely wide.

Of all the problems that have patients with malignant disease most embarrassing and most common is pain. In recent years, major advances have been achieved in the treatment of pain, and the research is going on in the areas of the so-called breakthrough pain, the use of corticosteroids in the treatment of pain, and use of opioid analgesics in older patients.

Symptom that occurs in a large percentage (80-96 %) of patients with malignant disease is fatigue or syndrome of unusual tiredness. Unfortunately, it is not enough recognized symptom, and consequently little attention is paid to the treatment. Recent studies show a shift in research in this area.

The next symptom that must be emphasized in patients with malignant disease is dyspnea, which is often and poor prognostic sign. The etiology is unknown and therefore the treatment is difficult. For now it is made insufficient number of studies, and there is still no definitive statements regarding therapeutic approach to patients with malignant dyspnea; to what extent and how long to use opioids and oxygen.

Symptom which recently began to raise attention is tumor cachexia. It includes weight loss of >10%, loss of muscle mass and protein loss. In such a state, the body response to the chemo and radio therapy is weakened, and survival time is shortened.

Most relevant improvement in the research has been done in tumor syndrome anorexia - cachexia. A number of studies and researchers are focused on drug discovery for treatment of anorexia - cachexia.

Symptom that is certainly worth mentioning is emesis. From the patient's point of view it represents most stressful component of chemotherapy which may even lead to the rejection of potentially curative treatment.

Although nausea and vomiting are significantly less common in everyday practice after introduction of new drugs in the treatment, there are areas that are still under research (anticipatory emesis, emesis dielectric).

Cancer destroys all components of life and thus significantly reduces the quality of life of patients. This often leads to psychosocial problems, which are, according to some studies, even more frequent compared to the pain and other physical symptoms. Therefore a large number of studies are investigating field of psychosocial problems in patients with malignant disease.

Palijativna medicina – izazov hrvatskog zdravstva

Zoran Lončar, Lidija Fumić Dunkić, Hrvatski centar za palijativnu skrb

Pod motom „Osigurati univerzalnu pokrivenost palijativnom skrbi, osloboditi se mitova“ i ove je godine obilježen svjetski dan hospicija i palijativne skrbi; glas za hospicij.

Nizom stručnih i kulturnih događanja hrvatske asocijacije, aktivne u području palijativne medicine i skrbi, pridružile su se jasno definiranim nastojanjima i potrebi da palijativna medicina konačno dobije svoje ravnopravno mjesto uz preventivnu i kurativnu. Nikada nije dostatno ponavljati kako je palijativna skrb aktivna skrb bolesnika s neizlječivom bolesti usmjerena na očuvanje pa i unaprijeđenje kvalitete života. Mitovi da je to skrb posljednjih dana života teškog bolesnika, da se odnosi samo na karcinomske bolesnike te da je rješavanje boli samo jednom farmakološkom metodom, opioidima, cjelokupni doseg, mitovi su prošlosti. Multidisciplinarnost kao model i aktivno odlučivanje bolesnika kao nezaobilazno pravo, temeljne su postavke budućeg djelovanja.

Strategija razvoja palijativne skrbi donesena od strane Ministarstva zdravlja temelji se na standardima i normativima organizacije hospicijske i palijativne skrbi u Europi, sadržanoj u Bijeloj knjizi donesenoj od strane Europskog udruženja za palijativnu skrb.

Nakon dvadeset godina mukotrpnog rada zdravstvenih i nezdravstvenih volentera, RH kroz Strategiju ima dobar temelj za cjelovitu inkorporaciju palijativne skrbi u hrvatski zdravstveni sustav.

prim.dr.sc. Zoran Lončar, dr.med

Hrvatski centar za palijativnu skrb

zoloncar@inet.hr

098 235 669

Kraj života

Ljubica Vazdar, KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Nema jasne i formalne definicije kraja života. Prema literaturnim podacima kraj života podrazumjeva vremenski period nestabilnosti i ireverzibilne progresije bolesti pa sve do smrti bolesnika kao završne faze životnog puta. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definira skrb na kraju života kao „aktivna, totalna skrb za bolesnika čija bolest ne reagira na kurativni tretman uz potrebu očuvanja maksimalne kvalitete života te kontrolu fizičkog, psihičkog, socijalnog i duhovnog distresa bolesnika i njegove obitelji“.

Mnoge zemlje svijeta imaju nacionalne programe za provođenje kvalitetne zdravstvene skrbi i njege na kraju života od kojih se posebno izdvaja End of Life Care Quality Assessment Tool (ELCQuA) budući da skrb na kraju života uključuje odluke koje su klinički složene i etički dvojbene. Dvojbene odluke posebno se odnose na prekid i neuvođenje određene terapije, kardiopulmonalnu reanimaciju i mehaničku ventilaciju. U takvim situacijama nacionalni programi mogu nam pomoći u odlukama što je moralno i pravno dopušteno.

Liječenje bolesnika na kraju života treba biti dostojanstveno s poštovanjem i suosjećanjem, poštujući pravo na privatnost i povjerljivost uz holistički pristup uvažavajući njegove fizičke, psihičke, socijalne, emotivne i duhovne potrebe.

Na kraju života potreban je poseban pristup u medikaciji, hidraciji i prehrani bolesnika jer bez adekvatne strategije i usvojenih stručnih znanja preostaje samo dokazivanje određenih stavova uz burne rasprave. Skrb na kraju života treba biti integralni dio ukupne onkološke skrbi i na taj način osigurava kontinuitet zdravstvene zaštite do kraja života.

Projekt „Klinika za tumore prijatelj u liječenju“

Robert Šeparović, KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

U sveukupnoj zdravstvenoj skrbi palijativna medicina treba zauzeti mjesto i postati jednakovrijedna preventivnoj i kurativnoj. Osnovni principi palijativne skrbi poznati su i usvojeni (WHO). U svaku se sredinu različito mogu inkorporirati ovisno koliko je osjetljiva i upoznata s njezinim djelovanjem. Još je dr Andrija Štampar, jedan od osnivača WHO, spoznao važnost palijativne medicine. Slijedio ga je dr Željko Maričić koji je 1974. pokušao uvesti palijativnu skrb u tadašnji Institut za tumore međutim pokušaj je propao uz obrazloženje „mi sve to znamo, mi sve to radimo“. Palijativna medicina do danas nije sustavno uključena u zdravstveni sustav. U cilju njezinog inkorporiranja u cjelokupni zdravstveni sistem usvojena je Strategija razvoja palijativne skrbi od strane Ministarstva zdravlja temeljena na standardima i normativima organizacije hospicijske i palijativne skrbi u Europi. Njezina implementacija u zdravstveni sustav od izuzetne je važnosti. Shodno tome u Klinici za tumore na Odjelu internističke onkologije pokrenut je Projekt „Klinika za tumore prijatelj u liječenju“. Realizacija projekta započela je 01.06.2013. i kontinuirano se provodi u cilju sveobuhvatne zdravstvene skrbi od bolnice do doma bolesnika. Budući onkološki bolesnik trpi fizički i psihički distress uslijed same bolesti kao i njezinog liječenja skrb za takvog bolesnika mora biti multidisciplinarna uz palijativno liječenje od trenutka postavljanja dijagnoze do kraja života. Samim projektom definirani su kriteriji za prekid aktivnog onkološkog liječenja kao i za uključivanje palijativnog tima, psihoonkologa, algologa te izvaninstitucionalno zbrinjavanje. Personalizirano liječenje uz očuvanje kvalitetnog i dostojanstvenog života postaje temelj onkološke skrbi. Sadržaj projekta temelji se na stručnim saznanjima uz naglasak procjene korisnosti/rizika onkološke terapije, uključuje bolesnika i njegovu obitelj te implementira palijativnu medicinu i palijativni probir u onkologiji kao standard sveukupnog liječenja.

Smjernice za patohistološku analizu solidnih tumora

Jasminka Jakić-Razumović, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Kišpatićeva 12, Zagreb

Temelj početka onkološkog liječenja bolesnika sa solidnim tumorima je postavljanje što točnije dijagnoze bolesti te prikaz svih relevantnih prognostičkih i prediktivnih čimbenika u patohistološkom nalazu što će omogućiti i ocjenu prognoze za svakog bolesnika. Na taj način pristup liječenju postaje individualiziran što je i imperativ modernog onkološkog liječenja. Dijagnoza zloćudnih bolesti različitih sustava obično se postavlja na kirurški adekvatno odstranjenom materijalu a u nekim slučajevima na probatornim (dijagnostičkim) biopsijama ili biopsiji iglom. Postoje smjernice za pisanje patohistološkog nalaza ze sve organske sustave (AJCC/UICC TNM, 7. izdanje) na temelju kojih je Hrvatsko društvo patologa i sudskih medicinaru na zadnjem Kongresu (Zagreb, listopad 2012. godine) doneslo smjernice za pisanje histoloških nalaza a u svrhu postizanja unimorfности nalaza.

Postavljanje dijagnoze bilo kojeg tumora podrazumijeva određivanje osnovnog histološkog tipa tumora, ocjenu njegove veličine, prisutnosti vaskularne invazije, histološkog i nuklearnog gradusa (stupnja diferenciranosti tumora). To su osnovne značajke svih solidnih tumora koji pomažu kod donošenja odluke o načinu liječenja. Za svaki solidni tumor određuju se i posebne značajke. Tako npr. za tumore debelog crijeva određuje se dubina prodora tumora, zahvaćenost mezorektuma, ocjena proksimalnog, distalnog i cirkumferencijalnog ruba, tip adenoma iz kojeg je tumor nastao, pTNM stadij temeljen na dubini prodora tumora, zahvaćanju limfnih čvorova i proširenosti tumora u druge organe.

Za tumore dojke određuju se i prediktivni čimbenici kao što su status steroidnih receptora i HER-2/neu te proliferacijski indeks koji ukazuje na brzinu povrata bolesti i predviđa odgovor na adjuvantno liječenje. 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. Naime, sve je veće značenje određivanja prediktivnih čimbenika obzirom da se u kliničkoj primjeni javljaju novi terapijski pripravci koji imaju ciljani učinak na dijelove staničnog ciklusa, neovaskularizaciju ili ekspresiju određenih onkogeni.

Za NET tumore postoje također smjernice te dijagnostički algoritam koji osim smještaja i veličine tumora podrazumijeva druge morfološke (broj mitozu), imunohistokemijske karakteristike (prisutnost nekih od neuroenkrinih markera kao što su kromogranin A ili sinaptofizin) i određivanje proliferacijske frakcije stanica (proliferacijski indeks Ki-67). Na temelju navedenog određuje se gradus tumora (NET G1-3 ili NEC tumori) koji svrstava bolesnika u određenu prognostičku skupinu i određuje terapijski pristup. Za NET tumore imunohistokemijski dokaz hormona u stanicama tumora nije ekvivalent kliničke funkcionalnosti novotvorine.

Za tumore želuca osim postavljanja ispravne dijagnoze treba odrediti histološki tip (adenokarcinom, difuzni, nediferencirani, hepatoidni i sl), smještaj tumora (kardija, fundus, korpus, antrum, prednja ili stražnja krivina), makroskopski izgled (egzofitični, fungoidni, ulcerirajući, infiltrativni, difuzno infiltrativni (linitis plastica), ekspanzivni (neinfiltrativni), anularni), veličinu tumora, brojnost tumora (solitaran ili multipli), status limfnih čvorova male i velike krivine te odrediti pTNM. Osim toga treba odrediti status reseksijskih rubova, prisutnost limfatičke, vaskularne ili perineuralne invazije.

Za gastrointestinalni stromalne tumori (GIST) osim klasičnih pokazatelja smještaja tumora, veličine tumora, podvrste tumora (vretenastih stanica, epitelioidnih stanica, mješani) za bolesnike treba odrediti i procjenu rizika. Većina GIST-ova spada u kategoriju potencijalno zloćudnih tumora budući da se recidiv GIST-a može dogoditi

nakon mnogo godina nakon operativnog zahvata. Procjena rizika temeljena je na anatomske lokalizaciji tumora, broju mitozâ/5mm² površine tumora i veličini tumora. Za anatomska mjesta kao jednjak, mezenterij i peritoneum ili u slučaju kad nema dovoljno podataka najbolje je uzeti kriterije rizika za jejunum/ileum. Zbog prednosti inhibitorne nisko-molekularne kinaze u terapiji GIST-a, važno je razlikovati GIST od sličnih tumora (leiomiomi, leiomiosarkomi, shwanomi i dezmoidna fibromatoza). Za razlikovanje navedenih tumora i postavljanje što točnije dijagnoze koristi se imunohistokemijska obrada tkiva (CD117, CD34, dezmin, S-100 protein, PDGF-r) te molekulske analize (exon 9, 11, 13, i 17 u KIT mutaciji i 9, 11, 13, i 17 u KIT mutaciji). Nažalost u oko 5-10% tumora GIST-ova negativni su za obje KIT i PDGFRA mutacije.

Postoje i smjernice za druge solidne tumore (gušterača, jetra i sl) ali su u ovom prikazu pokazane smjernice za najčešće tumore u kliničkoj praksi. Potrebno je naglasiti da adekvatnost kirurškog zahvata (označeni uzorci, dobro odstranjeni tumori) igraju veliku ulogu na mogućnost kompletnosti patohistološkog izvješća i prikazu svih navedenih relevantnih podataka potrebnih za uspješno liječenje.

Metastatic Colorectal Cancer: State-of-the-Art First Line-Treatment

Thomas Brodowicz; Department of Internal Medicine 1/Oncology; Comprehensive Cancer Center Vienna; Medical University of Vienna – General Hospital

Colorectal cancer is one of the most common cancers in Europe and one of the leading causes of cancer death worldwide.

Selection of the most appropriate first line regimen depends on the treatment strategy, which should be defined in advance. In general, a chemotherapy doublet with a monoclonal antibody or a chemotherapy triplet is suitable for potentially resectable and/or symptomatic disease. EGFR-targeting antibody based combinations should be applied in RAS wt tumors. Fluoropyrimidin plus bevacizumab is a treatment option for asymptomatic patients, patients with indolent disease or patients, in whom secondary resection is unlikely.

Management of colorectal cancer must be a multimodal approach and treatment decisions must be based on the available evidence.

Novosti u liječenju mezehimalnih tumora

Davorin Herceg

Početak nove ere u liječenju melanoma započinje s početka 2011, kada je američka *Food and Drug Administration* odobrila primjenu ipilimumaba, blokatora CTLA-4 (antigena citotoksičnih limfocita). Slijedi uskoro registracija vemurafeniba, BRAF inhibitora. Oba su lijeka u registracijskim studijama imala poboljšanje ukupnog preživljenja (*overall survival-OS*). No time ne prestaje napredak u području liječenja melanoma, tako da su najvažniji pomaci u mezenhimalnoj onkološkoj priči i u zadnjoj godini u osnovi pomaci na području liječenja melanoma.

Ipilimumab u dvije randomizirane studije faze III ima poboljšanje preživljenja. Dugotrajno preživljenje također se potvrđuje u studijama faze III. 25% bolesnika u registracijskoj studiji preživljava duže o dvije godine), a u studiji Roberta i sur. nakon 4 godina praćenja postiže se u komparaciji s kontrolnom skupinom podvostručenje preživljenja. Slični rezultati za preživljenje od tri godine dobiveni su u analizi 4865 bolesnika. Bili su uključeni bolesnici studija faze II, III, ali i bolesnici u *compassionate use* programu. 21% bolesnika je preživjelo tri godine.

Poznata je činjenica da je prognoza bolesnika s metastazama mozga loša. U studiji NIBIT 1 faze II ipilimumab je kombiniran s fotemustinom. 20 bolesnika s asimptomatskim metastazama melanoma imalo je odgovor kao i bolesnici bez metastaza mozga.

Zbog relativne skupoće terapije bilo bi važno unaprijed znati, koji bolesnici neće odgovoriti na imunoterapiju ipilimumabom. Istražuje se nekoliko potencijalnih biomarkera. Prediktivna uloga antigena NY-ESO-1 zasad donekle obećava, ali nuzne su daljnje potvrde. U nekim radovima povezivali su apsolutni broj limfocita s ishodom bolesti, te također razine VEGF-a.

U prekliničkim studijama pokazala se sinergija između CTLA-4 inhibicije i vakcina, koje secerniraju GM-CSF. Zato je dizajnirana studija faze I u kojoj je kombiniran ipilimumab i GM-CSF. Rezultati su zanimljivi, jer se u kombinaciji oba lijeka ima bolje rezultati PFS-a i OS-a mjerenih nakon 6 mjeseci.

PD-1 (antigen programirane stanične smrti) je dio obitelji CD28/CTLA-4 staničnih regulatora. Kao i CTLA-4 negativno regulira T- stanični odgovor. Nivolumab je protutijelo, koje blokira PD-1. U fazi I studije ispitivao se nivolumab. S različitim dozama lijeka dobije se prosječni 31% odgovor (s dozom od 3 mg/kg 41%), i medijanom trajanja odgovora od dvije godine. U fazi I istraživanja nalaze se druga dva anti PD-1 lijeka. Prvi je MPDL3280, koji ima odgovor oko 29%, a drugi se zove lamrolizumab, koji je interesantan, utoliko, jer pokazuje čak 62% učinak nakon primjene ipilimumaba. Oko 50% bolesnika ima neku od nuspojava anti-PD-1 terapije. Najčešće nuspojave su kožne, pa gastrointestinalne, potom slijede endokrinopatije.

Ispitivana je kombinacija nivolumaba i mulipeptidne vakcine, prosječni odgovor je oko 30%. Nema razlike u odgovoru ipilimumab naivnih i onih s prethodnom terapijom ipilimumabom. PFS na 6 mjeseci je više od 50%, što predstavlja odličan rezultat.

PD-I 1 bojenje tumora je interesantan pokušaj selekcioniranja bolesnika. Može se reći, prema dosadašnjim saznanjima da bolesnici s pozitivnim PD- I 1 bojanjem imaju bolji odgovor, ali problem je što čak 23% bolesnika s negativnim bojanjem također ima terapijski odgovor na PD-1 inhibiciju.

Konačno su u studiji faze I kombinirali nivolumab i ipilimumab. Ponuđene su različite sheme primjene lijeka npr. sekvencijalno i konkurentno. Odgovor ima oko 50% bolesnika i čini se da ovisi i o načinu primjene. Navedeno će se morati dalje ispitivati u studijama faze II i III. Interesantno je da mnogi bolesnici imaju smanjenje tumorske mase i do 80%. Važno je za ovu fazu istraživanja istaknuti da skoro 90% bolesnika ima zadržan odgovor i do 13 mjeseci. Što se

tiče toksičnosti, čini se da se bolje podnosi doza od 1 mg/kg nivolumaba i 3 mg/kg ipilimumaba, nego doza oba lijeka a 3 mg/kg. Najčešće nuspojave su povišenje jetrenih enzima i amilaza, tako da će za daljnje studije ostati niža doza nivolumaba.

Osim ovih značajnih rezultata u imunoterapiji melanoma, razvijaju se dalje BRAF i MEK inhibitori.

Osim prvog registriranog BRAF inhibitora imamo i sada dabrafenib. U fazi II je ispitivan kod bolesnika s metastazama mozga. Terapijski odgovor je bio 39,2%, slično se dobije i nakon zračenja mozga (30,8%). U fazi III (BREAK-3 studija) dabrafenib u komparaciji s DTIC-om pokazuje medijan PFS 5,1 mjeseci i 2,7 mjeseci za DTIC. Još uvijek nisu poznati rezultati za OS. Ima sličan toksični profil kao i vemurafenib s izuzetkom pireksije i učestalosti pojave skvamoznog kožnog karcinoma, čija je frekvencija kod terapije dabrafenibom 6%.

Problem BRAF inhibicije je trajanje odgovora. Kako bi se doskočilo rezistenciji na BRAF inhibiciju, istražuje se biologija RAF signalnog puta. Interesantno je i objašnjenje kako nastaje skvamozni karcinom u zdravim (nemutiranim) stanicama kože ili kako nastaje tzv. paradoksalna aktivacija MEK-a. Uzrok je vjerojatno transaktivacija BRAF s CRAFom, kojom nastaje heterodimer. Kompleksna biologija je odgovorna i za rezistenciju na BRAF inhibitore. Moguće je da se razvija nova mutacija u kinazi, pomoću koje se preskoči blokirani signalni put ili se aktivira neki drugi signalni put npr. može se dogoditi mutacija NRAS-a, aktivacija membranske kinaze (PDGFR ili IGFR-1 te aktiviranje signalnog puta putem PI3K/AKT), može dogoditi mutacija MEK-a, amplifikacija mutiranog BRAF-a, itd. Većina mehanizama rezistencija reaktivira MAPK put, što bi značilo da bi dodatak MEK inhibitora bio koristan za prevladavanje rezistencije. Trametinib je jedan takav inhibitor MEK 1/2. U studiji faze I imao je terapijski odgovor 33% za BRAF pozitivne, a 10% za BRAF divlji tip. Najvažnije zabilježene nuspojave bile su kutano crvenilo, proljev i centralna serozna retinopatija. U METRIC studiji komparirali su kemoterapiju (DTIC ili paklitaksel) s trametinibom na BRAF pozitivnoj populaciji. PFS je bio 4,8 mjeseci u komparaciji 1,5 mjeseci za kemoterapijsku granu. Osim već nevedenih nuspojava zabilježena je i kardijalna toksičnost (pad EF) u 7% bolesnika. Poboljšava se i OS na 6 mjeseci (81% vs 67%).

Konačno, u studiji faze II kombinirali su dabrafenib i trametinib (kombinacija BRAF i MEK inhibitora). Postignut je odgovor 76% i PFS 9,4 mjeseci. Rezultata studije faze III još nema. Interesantno je da se kombinacija bolje podnosi nego li sam dabrafenib (manje pireksije i manja je incidencija skvamoznog karcinoma).

Ostaju otvorena pitanja sekvenci MAPK inhibitora i imunoterapije. Prema nekim mišljenjima, ukoliko imamo ekstenzivnu metastatsku bolest, bilo bi razboritije započeti s lijekom od kojeg se očekuje brži i izdašniji odgovor (BRAF inhibitor). No, često se događa da se nakon terapije BRAF inhibitorom, zbog brze progresije bolesti ne stigne primijeniti ipilimumab. U studiji *Ascierto* i sur. liječeno je 28 bolesnika prvo s BRAF inhibitorom, potom s ipilimumabom. 43% bolesnika je imalo brzu progresiju bolesti i nisu mogli primiti četiri doze ipilimumaba. Zaključak je da se ipilimumab primijeni prvi, gdje god je to moguće, a BRAF inhibitor kod progresije ili pak oba lijeka odjednom za rizičniju metastatsku bolest. Naravno, očekuje se rezultati i drugih studija, koji će provjeriti navedeni koncept kombinacije vemurafeniba i ipilimumaba u prvoj liniji liječenja za bolesnike s velikom tumorskom masom ili s više rizičnih prediktora.

Novosti u liječenju karcinoma pluća

Branka Čučević, Marta Koršić, KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac

Citotoksična kemoterapija zadnjih godina dobiva sve veću konkurenciju u novim lijekovima koji su nastali kao posljedica boljeg razumijevanja molekularnih pokretača bolesti. Tumore pluća ne bi trebalo više shvaćati kao jedinstvenu bolest, već kao bolest podijeljenu na niz različitih podgrupa od kojih svaka zahtjeva različiti terapijski pristup. Pri tome mislimo na ciljane lijekove koji u slučaju adenokarcinoma djeluju na određene mutacije u genomu tumorske stanice. Za sada su u kliničkoj primjeni lijekovi koji se odnose na mutacije u receptoru epidermalnog faktor rasta (EGFR), što određuje terapijski odgovor na inhibitore TKI (erlotinib, gefitinib) i promjene u anaplastičnoj limfoma kinazi (ALK), što pak utječe na terapijski odgovor na crisotinib. Ovaj je lijek također aktivan i kod pacijenata s ROS1 translokacijama. Nadalje, čitav niz drugih mutacija i translokacija je u fazi aktivnog ispitivanja i vezuju se uz točno određene lijekove: RAS mutacije s MEK inhibitorima, PIK3CA ili PTEN mutacije s PI3kinaza, AKT ili mTor inhibitorima, RET translokacije s RET inhibitorima, HER2 mutacije s HER2 antitijelima ili inhibitorima (trastuzumab-monoklonalno antitijelo) i MET aberacije s MET kinaze inhibitorima. Nažalost, i u ovom slučaju nakon određenog vremena razvija rezistencija i relaps bolesti, vjerojatno zato što ovi tumori baštine multiple aberatne molekule pa dugotrajnija terapija zahtjeva kombiniranu terapiju individualno prilagođenu pojedinom bolesniku baziranu na opetovanim ispitivanjima liječenog tumora.

Kod planocelularnog karcinoma (SCC), za razliku od adenokarcinoma, nisu jasno utvrđene mutacije ili translokacije na temelju kojih bi bila uspostavljena ciljana terapija. Pojedinačni nalazi mutacija u grupi bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) najvećim dijelom su posljedica miješane histološke slike. Dvojna terapija temeljena na platini uz citostatike 3. generacije kao što su gemcitabin, taxani i vinorelbin ostaje i nadalje temeljna terapija u prvoj liniji, dok docetaxel u monoterapiji ostaje najbolji izbor za drugu liniju terapije. Studije koje su ispitivale učinak kombinacije ovih lijekova s ciljanom terapijom, kao na pr. s višeciljnim antiangiogenetskim lijekovima od kojih neki djeluju kao inhibitori VEGFR, PDGFR, BRAF, odnosno EGFR u bolesnika s uznapredovalim NSCLC, nisu pokazale zadovoljavajuće rezultate i prekidane su, jer je bilo očito da ne djeluju upravo na dio bolesnika sa SCC. Što se mikrocelularnog karcinoma (SCLC) tiče, nažalost nema velikog napretka u terapiji. I nadalje kemoterapija ostaje temeljna terapija. Od lijekova koji su zadnje vrijeme pokazali zadovoljavajući učinak kod ovog tumora je amrubicin. Očito je da postoji očajnička potreba za razvojem novih lijekova, budući da se ciljani lijekovi nisu pokazali učinkoviti u liječenju ove vrste tumora.

Molecular targeted therapy in Her2neu positive early and metastatic breast cancer

Georgia Schilling, Hubertus Wald Tumorzentrum, University Cancer Center Hamburg, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Human epithelial growth factor receptor (Her2neu) overexpression is associated with a shortened disease-free interval, rapid tumor development and poor survival. Approximately 18-20% of all breast cancer cases exhibit HER2 overexpression/Her2 amplification.

Trastuzumab represents the current standard of care in women with Her2neu positive breast cancer concerning all therapy lines. Due to Trastuzumab application Her2neu positivity no longer determines probability of survival. Nevertheless in one third patients develop metastasis during clinical course and despite initial remission patients progress while under Trastuzumab therapy.

Novel anti Her2-targeted substances and strategies now enrich our portfolio in treating Her2neu positive breast cancer, and further help to improve outcome in this patient group.

Heterogeneity in cancer phenotype features among breast cancer types analyzed in 1248 consecutive cases of invasive or *in situ* breast tumors

Sven Kurbel¹, Ksenija Marjanović², Branko Dmitrović²

1. Dept. of Physiology, Osijek Medical Faculty, Osijek, Croatia

2. Dept. of Pathology, Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

Background: Based on previous models suggesting that breast tumor types differ in the relative speed of tissue invasion and in steroid receptor phenotypes, a single institution experience in diagnosing 1248 DCIS and IDC patients was collected in a data base with defined tumor types, ER, PgR, HER2 status and other histological features, including semiquantitative classification of ER and PgR expression ("0" means no positive cells; "1+" up to 10% positive cells; "2+" 10 to 30% positive cells; and "3+" means 30 to 100% positive cells.).

Results: ER⁺PgR⁻ phenotype was more common in Luminal B2 in comparison to the pooled Luminal A&B1 (p=0.0002), more in Luminal B1 than in Luminal A (p=0.0167), suggesting that tumors with HER2 overexpression, or with increased Ki-67 values are prone to develop the ER⁺ER⁻ phenotype. The same phenotype was associated with age older than 54 in Luminal B1 and in B2 patients.

HER2 overexpressed tumors are more often in patients older than 54 (p=0.0038), suggesting that they might be slower in the initial growth phase, making them evident in older age.

In Luminal B1 tumors, an increased share of ER³⁺PgR³⁺ phenotype was found in all patients and particularly in patients older than 54. Only in Luminal B2 with Ki-67 values >14%, an increased share of ER³⁺PgR³⁺ tumors was found in older patients (p=0.03). A possible explanation is that functional ER are upregulated in the menopausal setting, estrogen binding helps express PgR, while the lack of progesterone exposure allows high ER and PgR levels. Among 397 Luminal A patients, reduced ER expression was more common in younger patients (p<0.0001), possibly reflecting premenopausal hormone exposures. A similar situation is with Luminal B1 patients (p=0.0382). In Luminal B1 patients high PgR expression was found in older patients (p=0.0337), possibly due to lack of progesterone exposure.

The model of ductal cancer tissue progression showed that the Luminal B1 phenotype was 39% faster than average in progression, supporting the clinical importance of this phenotype. The rare combination of low Ki-67 in HER2 overexpressed cancers (14% of HER2 cancers) showed very slow speed of transition to IDC (only 53.55% of the average speed), while the triple negative cancers were faster than the average almost despite the Ki-67 value (104.63 for low and 114.27% for high Ki-67).

When considering the age and tissue invasion, triple-negative tumors in younger patients 24% were faster than the expected average, while in HER2 overexpressed tumors, the speed of tumor invasion in younger patients the tissue invasion speed was 20% below the expected values.

The presson of ER⁺ER⁻ phenotype seemed very fast in younger patients, but 33% slower than expected in older patients.

The greatest share of model predicted dysfunctional ER⁺PgR⁺ tumor phenotypes is expected in Luminal B2, particularly in these tumors with Ki-67 >14% and predicted numbers correlate with the number of patients with ER³⁺PgR¹⁺ tumors.

Conclusions: It seems that estrogen binding to ER in some Luminal A, B1, or B2 tumors only partially express PgR, resulting in dysfunctional ER⁺PgR⁺ phenotype. If this reduces progesterone suppression of ER and PgR expression, tumor cells can become more susceptible to estrogen stimulation.

The speed of tumor tissue invasion in two types of ER negative tumors (HER2 overexpressed and triple-negative tumors) seems altered in younger patients, where triple negative tumors are faster and HER2 slower than expected. A possible interpretation for HER2 overexpressed tumors is that invasion in these tumors depends on an unidentified mechanism that takes more time to be acquired.

In triple negative tumors an age dependent premenopausal mechanism seems to accelerate tumor invasion, suggesting that a nonsteroidal humoral factor related to ovulatory cycles might be involved.

Biologija tumora i adjuvantna terapija karcinoma dojke stadij IA (T1a/b,N0,M0)

Prim. dr. sc. D. Županc dr. med., KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Poznato je da je prognoza karcinoma dojke manjih od 1 cm s negativnom aksilom izrazito dobra. Ukupni desetogodišnji mortalitet kod te grupe bolesnica prema nekim opažanjima iznosi oko 20% (USA), dok za karcinom dojke specifični mortalitet iznosi u rasponu od 4-8% u populaciji koja u adjuvantnom liječenju nije primala kemoterapije (USA). Obzirom na akcije ranog otkrivanja karcinoma dojke kod sve više pacijentica karcinom dojke se otkriva u ranom stadiju. Mnoge kliničke studije su pokazale da i najraniji stadiji karcinoma dojke koji su „triple“ negativni ili HER2 pozitivni imaju lošiju prognozu.

Svjedoci smo zadnjih godina eksplozivnog porasta saznanja o molekularnim karakteristikama tumora što pruža nove mogućnosti, kako preciznijeg određivanja prognoze bolesnika, tako i adekvatniju primjenu terapije. Obzirom na to i kod karcinoma dojke određivanje bioloških karakteristika tumora kao i analize genoma koje su danas na raspolaganju pomažu kod predviđanja prognoze bolesti, a time i planiranja adekvatne adjuvantne terapije. No nažalost samo manji broj bolesnica s karcinom dojke stadija IA (T1a/b,N0,M0) bio je uključen u kliničke studije u kojima je istraživana adjuvantna terapija. Obzirom na to postoje jako limitirana saznanja o rezultatima adjuvantne terapije kod bolesnica stadija IA (T1a/b,N0,M0) pogotovo kod onih koje imaju „triple“ negativne ili HER2 pozitivni karcinom dojke.

Obzirom na dostupne informacije moglo bi biti korisno u adjuvantnu terapiju kod bolesnica s karcinomom dojke stadija IA s tumorom T1b,N0,M0 „triple“ negativnih ili HER2 pozitivnih karcinoma dojke uvođenje kemoterapije u adjuvantno liječenje. Kod bolesnica s karcinomom dojke stadija IA s tumorom T1a,N0,M0 koje imaju „triple“ negativni ili HER2 pozitivni tumor moglo bi biti korisno preporučiti kemo-terapiju u adjuvantnom liječenju kod žena mlađih od 40 godina s „high risk/high recurrence score“ (ustanovljenim „MammaPrint“ ili Oncotype Dx). Mogla bi biti korisna preporuka za trastuzumab u adjuvantnom liječenju kod svih HER 2 pozitivnih bolesnica s tumorom T1b,N0,M0, a kod bolesnica s tumorom T1a,N0,M0- HER 2 pozitivnih, ER pozitivnih ili ER negativnih samo kod žena koje su mlađe od 40 godina s „high risk/high recurrence score“ (ustanovljenim „MammaPrint“ ili Oncotype Dx). Hormonalna adjuvantna terapija kod bolesnica s karcinom dojke stadija IA (T1a/b,N0,M0) preporuča se kod svih ER pozitivnih bolesnica.

Literatura

1. Kennedy T, Stewart AK, Bilimoria KY, et al. Treatment trends and factors associated with survival in T1aN0 and T1bN0 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2918-2927.
2. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004;22:1630-1637.
3. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5693-5699.
4. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:790-800.
5. Amar S, McCullough AE, Tan W, et al. Prognosis and outcome of small (1 cm), node-negative breast cancer on the basis of hormonal and HER-2 status. *Oncologist.* 2010;15:1043-1109.

Novosti u radioterapiji ranog raka dojke

Antonio Juretić^{1,2}, Martina Bašić-Koretić², Zoran Rakušić², Fedor Šantek^{1,2}, Josip J. Grah²

1. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za kliničku onkologiju

2. KBC Zagreb, Klinika za onkologiju

Radioterapija je važan dio adjuvantnog liječenja ranog raka dojke, s poznatim učinkom na smanjenje rizika lokoregionalnog povrata bolesti kao i na ukupno preživljenje. Napredak u liječenju ranog raka dojke doveo je do značajnog poboljšanja preživljenja pacijentica, a time postavio nove terapijske ciljeve u smislu poboljšanja kvalitete života. Indikacije za adjuvantnu radioterapiju su preciznije, doze i trajanje zračenja prilagođene karakteristikama tumora i pacijentice, kao i riziku lokoregionalnog povrata bolesti. Podaci studija donijeli su jasnije smjernice o kategoriji pacijentica kod kojih je najveći učinak dozračivanja (boost-a) na tumorsko ležište, kategoriji pacijentica kod kojih se može provesti hipofrakcionirano zračenje ili akcelerirana parcijalna iradijacija dojke. Postavljene su osnove za nove smjernice u zračenju regionalnih limfnih čvorova – podaci o pozitivnom učinku na preživljenje nakon provedene adjuvantne radioterapije limfnih čvorova uz arteriju mamariju internu, te podaci AMAROS studije koji su pokazali da u određenoj kategoriji pacijentica radioterapija ima jednaki učinak u smislu lokoregionalne kontrole kao i disekcija aksile. Nove tehnike zračenja (3D, 4D, IMRT) omogućuju homogeniji raspored doze, prilagodbu radioterapije individualnim karakteristikama pacijentice, uz poboljšani kozmetički učinak i smanjene nuspojave radioterapije. Sve je više podataka i o mogućoj genetskoj podlozi radiorezistencije ili pretjerane radiosenzitivnosti određenih pacijentica. Odluke o adjuvantnoj terapiji, pa tako i o radioterapiji trebaju se donositi u okviru multidisciplinarnog tima s ciljem bolje kontrole bolesti i poboljšanja preživljenja, kao i minimalne toksičnosti primjenjene terapije i bolje kvalitete života.

Uloga sentinel limfnog čvora u ranom raku dojke

Paula Podolski, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Zahvaćenost limfnih čvorova pazuha je do sada bio jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika u bolesnica s ranim rakom dojke, a kirurgija pazuha pridružena operaciji dojke, integralni dio kirurškog liječenja. Prepoznavanje složenosti biologije raka dojke promijenilo je donošenje odluka o liječenju čime se indiciranje sustavne onkološke terapije ne temelji samo na statusu limfnih čvorova pazuha već nizu prognostičkih čimbenika, obilježja bolesti. Promjenom ovog koncepta u pitanje se dovela opravdanost radikalnog pristupa kirurgiji pazuha u ranom raku dojke.

Disekcija limfnih čvorova pazuha (ALND engl. axillary lymph node dissection) pouzdano identificira nodalnu proširenost i utječe na lokalnu kontrolu bolesti. No, narušavanje anatomskih odnosa posljedično ANLD može dovesti do značajnog morbiditeta - limfedema, oštećenje živaca, disfunkcije ramenog zgloba s kompromitacijom funkcionalnosti i kvalitete života bolesnica. Tehnika/metoda biopsije sentinel limfnog čvora (SLNB engl. sentinel lymph node biopsy) u bolesnica s karcinomom dojke se razvila s ciljem pouzdanog određivanja zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha uz manji morbiditet. Usprkos postojanju varijabilnosti u indikacijama i tehnicama, u većini objavljenih serija SLNB uspješno identificira sentinel limfni čvor u 96% i predviđa status preostalih limfnih čvorova u pazuhu u $\geq 95\%$ bolesnica. Rezultati randomizirane kliničke studije ACOSOG Z0011 su pokazali kako je SNLB u bolesnica s zahvaćena 1-2 sentinel limfna čvora liječenih s poštudnom operacijom i radioterapijom te sustavnom onkološkom terapijom, imala usporedive rezultate lokalne kontrole i preživljenja s ALND. Tzv IBCSG 23-01 studija također nije pokazala korist od ALND u bolesnica s minimalnom zahvaćenim sentinel limfnim čvorovima. U današnje vrijeme je preporuka za SNLB za ranom raku dojke uključena u smjernice svih važnih svjetskih onkoloških udruženja i nacionalnih društava (NCCN, ASCO, ESMO, AGO, St Gallen International Expert Consensus).

Indikaciju za SNLB imaju žene s operabilnim invazivnim rakom dojke i klinički negativnom aksilom, a koje će biti liječene poštudnim kirurškim zahvatom i radioterapijom cijele dojke, te adjuvantnom sustavnom terapijom.

RACIONALNA UPOTREBA SMJERNICA U ONKOLOGIJI:

Pet ključnih mogućnosti za unapređenje liječenja i smanjenje troškova u onkologiji

Tanja Badovinac – Črnjević, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Napredak u onkologiji poboljšao je preživljenje i kvalitetu života bolesnika sa rakom diljem svijeta. U isto vrijeme, značajno su porasli troškovi liječenja onkoloških bolesnika. Ovaj trend porasta troškova s godinama postaje neodrživ. Razlog porasta troškova je kompleksan, ali dijelom proizlazi i iz neracionalne potrošnje. Prema nekim procjenama, oko 30% liječenja troši se na nepotrebne testove, procedure, preglede liječnika, hospitalizacije ili druge usluge koje ne poboljšavaju ishod liječenja (1).

Američko društvo za kliničku onkologiju (American society for clinical oncology - ASCO) se pridružilo kampanji američkog društva za internu medicinu pod nazivom "Birati Mudro" ("Choosing Wisely®"). Svrha kampanje je racionalizacija potrošnje i smanjenje nepotrebnih troškova liječenja. ASCO je objavio listu 5 procedura u onkologiji, koje se u kliničkoj praksi često provode, iako nisu podržane čvrstim dokazima (2). Konačna lista rezultat je detaljnih recenzija do sada objavljenih studija i aktualnih smjernica te analize vodećih onkologa i glasnogovornika bolesnika. Lista se temelji na medicini dokaza, kao temelju pružanja kvalitetnog liječenja onkološkim bolesnicima.

Lista 5 postupaka, kao dio inicijative "ASCO- birati mudro":

1. *specifično onkološko liječenje se ne preporuča kod bolesnika sa solidnim tumorima i slijedećim osobinama: loš performace status (ECOG 3 ili 4), koji nisu imali koristi od ranijih postupaka, bolesnici nepogodni za kliničke studije i bez snažnih dokaza koji podržavaju kliničke vrijednosti daljnjeg liječenja. Ovakva odluka mora biti popraćen adekvatnim palijativnim mjerama.*

Studije su pokazale da će onkološka terapija biti najvjerojatnije neučinkovita kod bolesnika sa gore navedenim kriterijima. Smjernice uglavnom ne preporučuju terapiju kod bolesnika koji su slabo ogovorili na prethodne tri linije liječenja. U studijama koje su pokazale korist od 4. linije liječenja nisu bili uključene bolesnice sa lošim općim statusom (3).

2. *kod ranog stadija karcinoma prostate sa niskim rizikom metastaziranja ne preporuča se PET-CT i scintigrafija kostiju.*

Ovi se testovi često koriste kod karcinoma prostate sa niskim rizikom metastaziranja, iako nema dokaza koji upućuju da poboljšavaju otkrivanje metastaza i preživljenje. Nepotrebne slikovne metode dovode do nepotrebnih invazivnih procedura, prekomjerne terapije i nepotrebnog izlaganja zračenju (4)

3. *kod ranog stadija karcinoma dojke (CDIS, klinički stadij I i II) sa niskim rizikom metastaziranja ne preporuča se PET-CT, CT i scintigrafija kostiju.*

Slikovne metode ponekada imaju korist za određivanje stadija za određene vrste karcinoma, ali za nisko-rizičan rak dojke nema dokaza da popravljaju otkrivanje metastaza niti preživljenje. Ove preporuke se uglavnom temelje na retrospektivnim studijama, koje su pokazale da su okultne metastaze vrlo rijetke u stadiju I i II, a u manje od 6% slučajeva se mogu otkriti kod stadija III (5)

4. *ne provoditi praćenje korištenjem biomarkera i slikovnih metoda (PET, CT i scintigrafiju skeletal) kod asimptomatskih bolesnika sa rakom dojke, koji su prethodno liječene kurativno.*

Praćenje bolesnika sa tumorskim markerima i slikovnim metodama kod raka dojke nisu pokazale korist, a lažno pozitivni testovi dovodi do nepotrebnih testova, prekomjerne trepije, nepotrebnog izlaganja zračenja (6)

5. *ne koristiti stimulatore granulopoeze u primarnoj prevenciji febrilne neutropenije kod bolesnika kod kojih je rizik komplikacija manji od 20%.*

Stimulatori granulopoeze se preporučaju kada je rizik febrilne neutropenije kao posljedica kemoterapije 20% i kada jednako učinkoviti terapijski programi koji ne zahtijevaju stimulatore granulopoeze nisu dostupni. Iznimka su sheme sa manjim rizikom izazivanja febrilne neutropenije, ako je procijenjeno da je bolesnik pod povećanim rizikom (7)

Navedeni su najčepći postupci i procedure koje se u onkologiji često propisuju, a pokazale su tek marginalnu vrijednost za bolesnika. Svrha ove liste je da potakne razgovor o koristi i potencijalnoj šteti pojedinih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u onkologiji, kako među kolegama tako i sa pacijentima. Lista naglašava važnost medicine temeljene na dokazima, koja je u središtu svake kvalitetne brige o bolesnicima. Kampanja stavlja naglasak na kulturu samopropitivanja prije nego se propiše odgovarajuća terapija i indicira odeđena pretraga. Na kraju, važno je da onkolozi prepoznaju da direktno sudjeluju u stvaranju troškova, samim time što nešto poduzimaju ili ne poduzimaju.

Literatura

1. Congressional Budget Office: Increasing the value of federal spending on health care. <http://www.cbo.gov/ftpdocs/95xx/doc9563/07-16-HealthReform.1.2.shtml>
2. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW et al. American Society of clinical oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncology* 30:1715-1724, 2012.
3. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, et al: American Society of Clinical Oncology statement: Toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 29:755-760, 2011.
4. Makarov DV, Desai RA, Yu JB, et al: The population level prevalence and correlates of appropriate and inappropriate imaging to stage incident prostate cancer in the Medicare population. *J Urol* 187:97-102, 2012.
5. Barry MC, Thornton F, Murphy M, et al: The value of metastatic screening in early primary breast cancer. *Ir J Med Sci* 168:248-250, 1999
6. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al: American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guideline in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24:5091-5097, 2006.
7. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al: ASCO 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence

Endovaskularni oblici liječenja primarnih i sekundarnih tumora jetre

Dražen Perkov, Ranka Štern Padovan, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Hrvatska, Zagreb

e-mail: drazen.perkov@zg.t-com.hr

Endovaskularni oblici liječenja pokazali su se vrijedni u borbi protiv primarnih i sekundarnih malignih bolesti jetre. Jedinstveni aspekti svih takvih oblika terapije su njihov profil smanjene toksičnosti i visokoučinkovit tumorski odgovor. Ove jedinstvene karakteristike u kombinaciji s njihovom minimalno invazivnom prirodom pružaju atraktivnu opciju liječenja u bolesnika koji su dosada možda imali vrlo malo alternativa u svom liječenju.

Koncept gotovo svih endovaskularnih, odnosno transkateterskih intraarterijskih oblika terapije je da se antikancerogeni lijek selektivno dostavi u tumor. Ti oblici terapije koji uključuju transarterijsku embolizaciju (TAE), intraarterijsku kemoinfuziju (TAC), transarterijsku kemoembolizaciju (TACE) s ili bez čestica koje izlučuju lijek (DEB) i radioembolizacija uporabom itrija 90 (TARE), nanose tumoru smrtonosnu ozljedu, istovremeno čuvajući normalan parenhim jetre. To je moguće jer su tumori jetre pretežno krvlju opskrbljeni iz arterija, dok se većina jetre krvlju opskrbljuje preko portalne vene.

Cilj je opisati i obrazložiti ulogu intervencijske radiologije u liječenju primarnih i sekundarnih tumora jetre kroz svaku od tih endovaskularnih oblika terapija i pružiti osvrt na postojeću medicinsku literaturu.

Kirurško liječenje jetrenih metastaza tumora kolorektuma

Mate Škegro, KBC Zagreb,

Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,

Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa

Poznato je da je preživljenje kod neliječenih kolorektalnih metastaza u jetri oko 8 mj., no međutim ako se učini R0 resekcija jetre kod kolorektalnih metastaza, studije pokazuju preživljenje do 40% kroz 5 god. te do 20% kroz 10 godina.

Zadnjih 20 godina došlo je do boljeg poznavanja kirurške funkcionalne anatomije jetre, te uporabe nove tehnologije u resekcijama jetre, što je dovelo do bitno boljih rezultata kod resekcijskih zahvata na jetri. Naročito je važno istaknuti uporabu CUSA-e (tehnologija bazirana na ultrazvuku od 23 000 Hz, pomoću kojeg se „razbija tkivo bogato vodom“, odnosno jetrene stanice, a krvne žile i žučni vodovi ostaju sačuvani), kojom možemo učiniti bilo koji resekcijski zahvat na jetri s minimalnim gubitkom krvi. Također je važna uporaba ultrazvučnih škara (frekvencija oko 46 000 Hz), te intraoperativnog ultrazvuka pomoću kojeg možemo precizno locirati broj metastaza u jetri, veličinu metastaza, odnos prema hepatalnim arterijama, hepatalnim venama, portalnoj veni i prema veni cavi inferior. Intraoperativnim ultrazvukom nadopunjujemo preoperativnu dijagnostičku obradu, te nakon analize odlučujemo se za vrstu resekcije jetre. Naročito je važno procijeniti koliki je ostatni volumen jetre nakon planirane resekcije i da li je dovoljan za preživljenje pacijenta. Neki autori postavljaju granicu ostatnog volumena jetre > 30%, no to vrijedi samo za mlađe bolesnike i za one koji nemaju izraženu masnu infiltraciju jetre, oštećenja nakon kemoterapije ili cirotične promjene. Kod bolesnika nakon provedene kemoterapije zbog kolorektalnog karcinoma ostatni volumen jetre treba biti veći od 40% ukupnog volumena jetre.

Kod granično resektabilnih bolesnika kod kojih procijenimo da je ostatni zdravi jetreni parenhim manji od 30%, odnosno 40% kod bolesnika nakon provedene kemoterapije, moguće je učiniti embolizacije ili kiruršku ligaciju desne ili lijeve grane portalne vene, nakon koje dolazi do atrofije lobusa jetre na strani embolizacije ili ligacije v. porte, a istovremeno kroz 3 do 8 tjedana hipertrofije drugog lobusa jetre. Nakon što se verificira hipertrofija zdravog dijela sa procijenjenim ostatnim volumenom jetre > 40%, pristupa se planiranoj resekciji jetre.

Također danas rutinski radimo sinkrone resekcije jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma. Kod 30% bolesnika imamo verificiran primarni kolorektalni karcinom i istovremeno metastaze u jetri. Rezultati sinkronih resekcija jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma uz istovremenu radikalnu resekcijom primarnog sjela ne pokazuju povećani mortalitet ili morbiditet u odnosu na ranije rađene operacije u „dva koraka“. Ranije smo radili radikalnu operaciju primarnog kolorektalnog karcinoma, a potom nakon provedene kemoterapije pristupali smo resekciji jetre zbog metastaza.

U radu ćemo prikazati naše rezultate u kirurškom liječenju jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma.

Prikaz slučaja bolesnice s metastatskim adenokarcinomom gušterače

Filip Grubišić-Čabo, Velka Gverić-Krečak, Eva Čubrić, Vesna Rožanković, Interni odjel, OB Šibenik

UVOD

Neuobičajno dobar odgovor na liječenje kemoterapijom se povremeno viđa. U ovom prikazu slučaja opisujemo upravo takav učinak kemoterapije, kod jedne bolesnice s diseminiranim adenokarcinomom gušterače.

PRIKAZ SLUČAJA

U ožujku 2008. godine 48 godina stara bolesnica se javila liječniku zbog bolova u žličici, uz tek blagi gubitak tjelesne težine. Ti simptomi nisu bili praćeni proljevima, napadajima crvenila ili gušenja. Slikovnim metodama obrade utvrđen je tumor glave gušterače, sa presadnicama u jetri. Učinjena je biopsija tumora, te se patohistološki dokazao metastatski adenokarcinom. Tumorski markeri određivani tada u serumu su bili negativni (CEA- 1,4 ng/ml, a CA 19.9.- 40 U/ml). Na temelju obrade određeno je liječenje gemcitabinom. Prvi kontrolni CT abdomena koji je učinjen u lipnju 2008. godine pokazao je regresiju bolesti. Liječenje je nastavljeno do konca kolovoza iste godine, kada je zbog CT-om verificirane progresije bolesti ordinirana druga linija liječenja, kemoterapija po Mayo protokolu. Bolesnica je do travnja 2009. godine primila ukupno 9 ciklusa kemoterapije po Mayo protokolu, da bi tada zbog progresije bolesti bila ordinirana treća linija liječenja. U trećoj liniji liječena je kombinacijom cisplatine i etopozida (PE protokol). Na ovu liniju liječenja zabilježio se iznimno dobar odgovor tumora, uz potpunu kliničku regresiju bolesti. Do ožujka 2010. godine bolesnica je primila 14 ciklusa kemoterapije po PE protokolu, da bi tada zbog laboratorijskih znakova početnog bubrežnog zatajenja cisplatin bio zamijenjen karboplatinom (CE protokol). Primila je u nastavku, do svibnja 2010. godine, još 3 ciklusa kemoterapije po CE protokolu. Tada se liječenje kemoterapijom prekida, zbog izražene hematotoksičnosti te umjerene nefrotoksičnosti. Bolesnica je bila bez znakova povrata bolesti sve do siječnja 2013. godine. U siječnu 2013. godine ponovno su se javili manji bolovi u žličici. Učinjen je PET/CT koji je pokazao manju žarišnu leziju u 8.-om segmentu jetre suspektu na sekundarizam, gušteraču uredne veličine, uz proširen vod gušterače u području glave na 9 milimetara. Tumorski markeri određivani u serumu su tada iznosili CEA- 3,2 ng/ml, a CA 19.9.- 2326 U/ml. Postavljena je sumnja na povrat bolesti! Kontrolni CT abdomena učinjen u ožujku 2013. godine pokazao je recidiv tumora u glavi gušterače, uz dilataciju žučnih vodova te voda gušterače. S obzirom na jasnu progresiju bolesti, vremenski odmak od zadnje primjene kemoterapije po CE protokolu te odličan (ECOG 1) status bolesnice, propisana je ponovno kemoterapija po CE protokolu. Međutim zbog progresije bolesti već u travnju 2013. godine postavljen joj je „stent“ u žučovod. S obzirom na progresiju bolesti u svibnju 2013. godine započelo se liječenje novom linijom kemoterapije (mitomicin i metoreksat). Nakon 2 ciklusa liječenja ovom linijom kemoterapije, a zbog ponovne progresije bolesti, u srpnju 2013. godine započelo se liječenje novom linijom kemoterapije-monoterapijom doksorubicinom. Do konca kolovoza 2013. godine bolesnica je primila 3 ciklusa kemoterapije doksorubicinom. Međutim na kontroli u rujnu 2013. godine utvrdilo se daljnje kliničko pogoršanje općeg stanja bolesnice (ECOG 2-3), uz objektivnu CT-om verificiranu progresiju bolesti! Tumorski markeri određivani u serumu su iznosili CEA- 581 ng/ml, a CA 19.9.- više od 140000 U/ml! Temljem toga u nastavku se preporučilo suportivno-simptomatsko liječenje!

ZAKLJUČAK

Neuobičajno dobar odgovor na liječenje kemoterapijom u literaturu se opisuje kao „Lazarov“ učinak kemoterapije. Mogućnost ovako neuobičajno dobrog odgovora na liječenje je mala, ali nas uvijek iznova potiče na angažman!

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

Sažeci predavanja

Oralni antineoplastični lijekovi

N.Dedić,V.Pavlica,M.Kranjec-Šakić,T.Govorčinović,D.Amidžić-Klarić:

Ljekarnik, kao član multidisciplinarnog onkološkog tima, onkološkom bolesniku pruža ljekarničku skrb s ciljem postizanja boljih farmakoterapijskih učinaka te poboljšanja bolesnikove kvalitete života. U tom procesu, ljekarnik surađuje s bolesnikom i ostalim zdravstvenim stručnjacima, u osmišljavanju, primjeni i praćenju terapijskoga plana.

U radionici će, na slučaju iz prakse, biti prikazan jedan kemoterapijski protokol te će sudionici imati priliku napraviti plan ljekarničke skrbi.

Biomarkeri u kolorektalnom karcinomu?

Iva Kirac, Tamara Žigman, Božena Šarčević, Tatjana Silovski, Vesna Ramljak, Danko Velimir Vrdoljak

Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Ilica 197, Zagreb, Hrvatska

Posljednjih godina sve učestalije se pojavljuje pojam individualiziranog pristupa liječenju kroničnih bolesti u koje spada i rak. Napredak genetike je pokazao da vrsta raka određena organom koji zahvaća nije nužno jedna bolest, štoviše da je zanemarivana heterogenost pojedinog tumora ključ njegove prognoze.

S druge strane, imunološki status bolesnika, individualna predispozicija na određeni stupanj reakcije na lijekove upotpunjuju kompleksnost sustava. Napredak i dostupnost molekularnih analiza na nivou genoma i epigenoma nije pojednostavio stvari nego je prepoznao još i potrebu za razvojem modela koji bi sve navedeno uzeli u obzir u procijeni stanja i donjeli preporuke na temelju tih podataka u vremenskom okviru koji ih čini primjenjivima u liječenju.

Ovim predavanjem ćemo se pokušati osvrnuti na trenutne spoznaje o molekularnim biljezima u kolorektalnim karcinomu i načinima kako na lokalnom nivou riješavamo gore navedena pitanja.

Hiperparatiroidizam

Renato Janušić

Primarni hiperparatiroidizam je relativno česta bolest starije populacije, koja se uglavnom otkrije tek u kasnijoj fazi bolesti. Ona je po učestalosti treća najčešća endokrinološka bolest u Hrvatskoj (iza bolesti štitnjače i dijabetesa), a javlja se u otprilike 1% populacije. Češća je kod starijih od 55 godina i to 2-3x češća u žena nego u muškaraca. Očituje se u povišenoj razini hormona koje proizvode paratiroidne žlijezde (parathormona ili skraćeno PTH) a koja za posljedicu ima trajno povišenu razinu kalcija u krvi. To može dovesti do stvaranja kamenaca u bubrezima i do izvlačenja kalcija iz kostiju što uzrokuje osteoporozu.

Kako bolest sama za sebe nema posebnih simptoma koje bi bolesnik mogao osjetiti, bolest se dijagnosticira slučajno (krvnim pretragama zbog drugih bolesti) ili tek u uznapredovaloj fazi kad dovede do trajnih posljedica (kamenci, osteoporoza).

Paratiroidne žlijezdice koje proizvode PTH su male žlijezde veličine manje od 1 cm, nalijepljene na štitnu žlijezdu i smještene u donjem dijelu vrata. Ima ih najčešće 4, po dvije sa svake strane. U 90% slučajeva bolest uzrokuje poremećaj u radu samo jedne žlijezde, dok su ostale 3 zdrave. Kako bi točno dijagnosticirali koja žlijezda je bolesna radi se opsežna obrada (scintigrafsko snimanje, ultrazvuk sa ciljanom citopunkcijom sumnjive žlijezde).

Liječenje je kirurško i sastoji se od vađenja oboljele paratiroidne žlijezde, dok se ostale zdrave žlijezde čuvaju. Zahvat je minimalno invazivan kroz vrlo mali rez na vratu i bolesnik je vrlo brzo sposoban za nastavak normalnog života. Rezultat liječenja (operacije) provjerava se vađenjem krvi i određivanjem PTH koji se nakon uspješne operacije vraća na normalu.

Problemi koji se javljaju i zbog kojih bolesnici moraju ponekad biti nekoliko puta operirani su dvostruki. Prvi problem se javlja u dijagnostici zahvaćene žlijezde koja može biti dosta teška i nedovoljno precizna zbog veličine žlijezde (koja je jako mala), smještaja na vratu (iza štitne žlijezde koja ih sakriva). Drugi problem se javlja u oko 5-10% slučajeva kada bolest zahvati više od jedne žlijezde i vađenjem samo jedne nismo riješili problem.

Problem se dosada rješavao ili opsežnim operativnim zahvatom kojim se odstranjivalo sve paratiroidne žlijezde u operativnom polju da se spriječi ponovna operacija u tom području koja bi nosila puno veće rizike od komplikacija nego prvi zahvat ili nakon što bi se iza operacije odredio PTH u krvi i ustanovilo da bolest i dalje postoji, ponovnim dijagnostičkim pretragama i novim operativnim zahvatom. Uspjeh zahvata je u velikoj mjeri ovisio o iskustvu i vještini kirurga, koji je morao pronaći, prepoznati i odstraniti oboljelu paratiroidnu žlijezdu. Da bi omogućili sigurno izliječenje uz minimalno invazivan zahvat već prvom operacijom, i smanjili utjecaj ljudskog faktora (vještina kirurga), uveli smo u Klinici za tumore (prvi u Hrvatskoj) određivanje PTH za vrijeme operativnog zahvata. Na taj način, za vrijeme operacije dok je bolesnik u anesteziji, a nakon vađenja paratiroidne žlijezde koja je sumnjiva, vadbjenjem krvi i određivanjem razine PTH, operater saznaje rezultat operacije u roku od 20 minuta. Ukoliko razina PTH padne na normalu (više od 50% u odnosu na bazalno mjerenje), sigurni smo da je zahvat uspješno obavljen, da je odstranjena bolesna paratiroidna žlijezda i da ne treba provjeravati niti vaditi ostale žlijezde. Time je omogućeno sigurno izliječenje uz minimalno invazivan zahvat i bolesnici u većini slučajeva već prvi dan iza operacije mogu napustiti Kliniku, a mogućnost da se bolesna paratiroidna žlijezdica ostavi neodstranjena je svedena na minimum.

Laboratorijsko intraoperativno praćenje PTH u Klinici za tumore KBCSM, osvrt na jednogodišnje iskustvo

Ljiljana Mayer, pročelnica Kliničke jedinice za medicinsku biokemiju u onkologiji Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre milosrdnice

Jedan od preduvjeta u potpunosti uspješne minimalno invazivne paratireoidektomije, uz kvalitetnu predoperativnu lokalizaciju solitarnog adenoma koja omogućava ciljani operativni pristup, jest i laboratorijska intraoperativna potvrda da je uistinu načinjena potpuna ekscizija svog hipersekretirajućeg paratireoidnog tkiva.

U endoplazmatskom retikulumu stanica paratireoidnih žlijezda (tzv. *chief cells*) sintetizira se nezrela forma paratireoidnog hormona duljine 115 aminokiselina koja prije otpuštanja u citoplazmu podliježe seriji proteolitičkih cijepanja. Zreli, biološki aktivan oblik PTH koji je prisutan u sistemskoj cirkulaciji je polipeptid duljine 84 aminokiseline karakterizira ekstremno kratko poluvrijeme života (3-5 min). Upravo ta činjenica čini temelj mogućnosti laboratorijskog monitoriranja uspješnosti kirurškog uklanjanja uistinu hiperaktivnog tkiva.

Danas strukovne smjernice internacionalnih kirurških i kliničko-laboratorijskih asocijacija (*European Society of Endocrine Surgeons, National Academy of Clinical Biochemistry American Association of Clinical Chemistry*) intraoperativno mjerenje PTH u bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom nalažu kao nezaobilazni i jedini apsolutno prihvatljiv i siguran način kirurškog liječenja.

- Guideline 141: *Based on evidence for improved patient health, operational, and economic outcomes, we recommend routine use of intraoperative parathyroid hormone testing for patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism and strongly recommend routine use in minimally invasive or directed procedures...* Strength/consensus of recommendation: A/B. Level of evidence: I, II, and III (randomized controlled trials, controlled trials, cohort study, case series, models and simulations, opinion).

Samo mjesec dana nakon iskazane inicijative liječnika Službe za kirurgiju glave i vrata Klinike za tumore o potrebi praćenja intraoperativnog PTH, djelatnici medicinsko-biokemijskog laboratorija, odnosno Kliničke jedinice za medicinsku biokemiju u onkologiji Kliničkog zavoda za kemiju ponudili su rješenje.

Aktivnost PTH u medicinsko-biokemijskom laboratoriju se mjeri metodom elektrokemiluminiscencije na imunokemijskom analizatoru. Materijal za određivanje PTH je plazma dobivena nakon centrifugiranja krvi izvađene na EDTA kao antikoagulans. U vremenu od svega 15 minuta možemo osigurati pouzdan rezultat, što je apsolutno prihvatljivo odgađanje za donošenje klinički relevantne odluke u operacijskoj sali.

Nakon toga su sustavno apsolutno sve operacije paratireoideje u našoj ustanovi laboratorijski navođene, i time smo postali prva kuća u Hrvatskoj u kojoj se uspješnost paratireoidektomije prati mjerenjem aktivnosti PTH tijekom same operacije. Takav pristup je opravdan i s medicinsko-ekonomskog stajališta, jer ne samo da je načinjen značajan pozitivan kvalitativni iskorak u pristupu bolesniku s primarnim hiperparatireoidizmom (reducira broj operacija na samo jednu, skraćuje ukupan boravak u bolnici i sl.), već smo potaknuli i druge domaće stručnjake koji se bave sličnom problematikom (kirurge glave i vrata, mag. med. biokemije u laboratorijima) da kod operacija takvih bolesnika laboratorijski izravno prate uspješnost za vrijeme same operacije. Time smo izravno doprinijeli značajnom poboljšanju kvalitete tog segmenta medicinske usluge u Hrvatskoj. Dokaz da su kvaliteta i značaj intraoperativnog PTH prepoznati, svjedoči činjenica da je u tijeku njegova implementacija u smjernice Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i Hrvatskog društva patologa, pri Hrvatskoj liječničkoj komori. Prema njima će, u budućnosti, obligacija u kirurškom liječenju paratireoideje biti izvođenje operacija, jedino i samo, uz

biokemijski intraoperativni nadzor aktivnosti PTH.

Operacije *navođene* mjerenjem intraoperativnog PTH daleko su poželjnije po bolesnika budući je takvim pristupom u cjelosti otklonjena vjerojatnost visokorizičnih re-operacija. A da je to uistinu tako svjedoči i činjenica da mi nakon implementacije intraoperativnog PTH nismo imali niti jednu reoperaciju.

Farmakoterapija poremećaja funkcije paratireoideje

M.Kranjec-Šakić

Hipoparatireoidizam je kliničko stanje uzrokovano zatajivanjem paratireoidnih žlijezda u izlučivanju paratireoidnog hormona (PTH) ili gubitkom njegova učinka na tkivo.

Hipoparatireoidizam zbog nedostatka PTH može nastati zbog različitih uzroka, no vrlo čest je postoperacijski hipoparatireoidizam koji se pojavljuje nakon operacije štitnjače, paratireoidnih žlijezda ili drugih kirurških zahvata na vratu.

Hipoparatireoidizam karakterizira hipokalcemija, hiperfosfatemija i niska ili nedovoljna razina PTH.

Tešku akutnu hipokalcemiju s tetanijom liječi se intravenskom primjenom 10% otopine kalcijeva glukonata. Potrebno je odrediti i koncentraciju magnezija u plazmi te ako je niska, uvesti liječenje magnezijem. Za terapiju održavanja koriste se preparati vitamina D da se pospješi crijevna apsorpcija kalcija, uz istodobnu primjenu preparata kalcija.

Kalcitriol je najdjelotvorniji oblik vitamina D3 za poticanje prijenosa kalcija u tankom crijevu te potiče mineralizaciju kostiju. U dugotrajnom liječenju hipoparatireoidizma tiazidni diuretici su od važnosti jer povećavaju renalnu reapsorpciju kao i razinu kalcija u serumu.

Hiperparatireoidizam je kliničko stanje koje nastaje kao posljedica povećanog stvaranja PTH u paratireoidnim žlijezdama. Primarni hiperparatireoidizam može biti uzrokovan paratireoidnim adenomom, hiperplazijom ili karcinomom. Sekundarni hiperparatireoidizam posljedica je kroničnog zatajenja bubrega i nedostatka vitamina D. Tercijarni hiperparatireoidizam nastaje razvojem sekundarnog oblika, kada dolazi do razvoja autonomnosti paratireoidnih žlijezda.

Primarni hiperparatireoidizam obično se liječi kirurških zahvatom.

Hiperkalcemija prisutna u hiperparatireoidizmu farmakološki se može ispraviti inhibicijom resorpcije kosti (estrogeni), povećanjem izlučivanja kalcija (hidracija, furosemid) te smanjenjem njegove apsorpcije (i.v. fosfati).

U liječenju sekundarnog hiperparatireoidizma koristi se parikalcitol, sintetski biološki aktivan analog kalcitriola sa svojstvima vitamina D. Parikalcitol inhibicijom proliferacije u paratireoidnoj žlijezdi i smanjenjem sinteze i lučenja PTH snizuje razinu PTH uz minimalni utjecaj na razinu kalcija i fosfora. Ispravljanjem nenormalne razine PTH, uz normalizaciju homeostaze kalcija i fosfora, može se spriječiti ili liječiti metabolička bolest kosti povezana s kroničnom bolesti bubrega.

U novije vrijeme dostupan je lijek sinakalcet za liječenje hiperkalcemije u bolesnika s karcinomom paratireoidnih žlijezda, primarnim hiperparatireoidizmom kod kojih paratireidektomija nije odgovarajuća ili je kontraindicirana te za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s terminalnom bolesti bubrega na terapiji održavanja dijalizom. Sinakalcet je kalcimimetik koji direktno smanjuje vrijednost PTH povećavajući osjetljivost receptora za izvanstanični kalcij. Sniženje PTH povezano je s istovremenim sniženjem serumske vrijednosti kalcija. Nakon što se uspostavi ravnoteža, serumska koncentracija kalcija ostaje stalna kroz interval primjene.

Prognostička valjanost tumorskog biljega CA 15-3 u bolesnica s rakom dojke

Ana Šangarelo, Ivan Milas, Ljiljana Mayer, Mia Šetić

KBC „S. Milosrdnice“, Klinika za tumore

Uvod: tumorski biljezi su proteini ili enzimi koje proizvode tumorske stanice ili stanice domaćina kao odgovor na razvoj tumora a često se koriste u onkologiji u dijagnostici, probiru /screening/ te u praćenju bolesnika oboljelih od maligne bolesti. Jedan od najčešće korištenih tumorskih biljega kod bolesnica oboljelih od raka dojke je karbohidrantski antigen CA 15-3. Senzitivnost tog markera je niska tako da nije koristan u probiru za ca dojke. Također ga se ne preporuča u rutinskom praćenju kod asimptomatskih bolesnica oboljelih od raka dojke. Koristan je i u praćenju odgovora na sistemno liječenje kod lokalno uznapredovalog raka dojke i metastatskog raka dojke s povišenim CA 15-3. Iako je njegova senzitivnost niska, koristi ga se preoperativno u dijagnostici i određivanju stupnja proširenosti bolesti oboljelih od raka dojke a njegova povišena vrijednost upućuje na moguće postojanje mikrometastaza.

Hipoteza: temeljem dosadašnjih istraživanja nije do kraja razjašnjeno da li preoperativno određivanje razine CA 15-3 kod raka dojke ima jasno prognostičko značenje. Pretpostavlja se da bi povišena razina CA 15-3 trebala biti povezana s lošijim ishodom liječenja. Hipoteza je: povišene razine tumorskog biljega CA 15-3 preoperativno su povezane s većom agresivnosti tumora i lošijeg ishoda liječenja.

Cilj istraživanja: utvrditi preoperativne razine tumorskog biljega CA 15-3 u serumu. Povezanost razine CA 15-3 kod bolesnica s rakom dojke s ishodom liječenja, te s ostalim, do sada prihvaćenim prognostičkim čimbenicima za rak dojke.

Materijal i metode istraživanja: u radu će se napraviti retrospektivna studija na uzorku od 100 bolesnica koje su započele liječenje zloćudnog tumora dojke na Zavodu za onkološku kirurgiju, Klinike za tumore, KBC „S. Milosrdnice“ tijekom 2007. godine. Sve bolesnice koje su uključene u studiju imale su operabilni karcinom dojke, odnosno bolesnice s stadijem bolesti od I-III. Bolesnice su praćene kroz petogodišnje razdoblje.

R rezultati: naši preliminarni rezultati su pokazali da je 11 bolesnica imalo smrtni ishod liječenja. Od ukupnog broja praćenih bolesnica, njih 10 je preoperativno imalo povišene vrijednosti tm biljega CA 15-3.

Individualizacija terapije

Damir Vrbanec

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.. 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 tome 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.

Molekularna karakterizacija tumorskih stanica omogućila je s jedne strane novu klasifikaciju tumora, a s druge strane nove principe liječenja. Maligni tumori se više ne klasificiraju na temelju lokalizacije i histološkog nalaza već se dijele u različite molekularne podtipove koji se razlikuju po ključnim molekularnim poremećajima. Ta primjerice u raku pluća, tumori koji imaju mutaciju ALK / u oko 4% slučajeva/ili EGFR / u oko 10% adenokarcinoma/ imaju specifičnu kliničku sliku i ciljanu terapiju. Slično vrijedi i za rak dojke gdje se obzirom na profil genske ekspresije tumori mogu podijeliti u više osnovnih skupina/luminalni ER+ A i B, bazalni i HER2 tip / od kojih svaki ima drugačiji klinički tijek i terapijski pristup. To se terapijski /antiHER2 terapija, hormonska terapija/ koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Daljnom analizom učestalosti mutacija i unutar tih skupina može se karakterizirati više novih skupina tumora. Slično vrijedi i za druge solidne tumore gdje terapijsku odluku donosimo određivanjem određenih molekularnih promjena poput primjerice tumora debelog crijeva /K-ras mutacija / ili melanoma /BRAF mutacija/. Poseban je problem razvoj je sekundarne rezistencije koju razviju mnogi pacijenti sa solidnim tumorima liječeni ciljanom terapijom, kao i mogućnost prevladavanja te rezistencije.

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

Multidisciplinarni tim u liječenju onkoloških bolesnika-iskustva iz Klinike za tumore

V.D.,Vrdoljak:

Multidisciplinarni tim u liječenju onkoloških bolesnika način je suradnje u mnogim bolnicama između različitih vrsta profesionalaca i institucionalizirani oblik svakodnevne komunikacije. Stupanj organizacije i vrsta suradnje ima izravan utjecaj na kvalitetu liječenja i skrbi onkološkog bolesnika.

Multidisciplinarni pristup liječenju rezultira boljim medicinskim odlukama te boljom kvalitetom života bolesnika. Konačan rezultat rasprave multidisciplinarnog tima koji se primjenjuje u liječenju onkološkog bolesnika, učinkovitiji je od svakog pojedinačnog. U situacijama kada su pojedina mišljenja potpuno točna, MTD sastanci daju uvjerenje o točnosti takvih odluka.

Nadalje, kroz aktivnu diskusiju i retrospektivni pregled liječenja, stručnjaci stiču vrijedna iskustva o tome kako se pojedini protokoli primjenjuju uz suportivnu terapiju, terapiju vezanu za kronične bolesti i stariju dob. Na taj se način optimizira ishod liječenja. Multidisciplinarni tim osigurava primjenu svih standarda dosljedno.

MDT zahtijeva zrelo vodstvo za stvaranje demokratskog ozračja koji omogućuje otvorenu i konstruktivnu raspravu, te isto takvo članstvo.

Proizvodnja biotehnoloških lijekova i biosimilara

Nikolina Gračić, mag.pharm.

Proizvodnja biotehnoloških lijekova postala je važan dio moderne medicine u zadnjih 30 godina. Inzulin je bio prvi moderni lijek proizveden upotrebom metoda biotehnologije. Od tada su mnogi biotehnološki lijekovi razvijeni i odobreni za liječenje bolesti poput karcinoma, srčanih bolesti, multiple skleroze, anemije, reumatoidnog artritisa i dr. Biotehnološki lijekovi su u nekim slučajevima djelotvorniji i sigurniji za primjenu od konvencionalnih lijekova zbog svoje sposobnosti da ciljaju specifične molekule unutar ljudskog organizma.

Biotehnološki lijekovi su lijekovi čije su djelatne supstance proteini ili derivati proteina, poput hormona rasta, inzulina, antitijela i drugih supstanci, a proizvode ih žive stanice ili organizmi, poput stanica životinja, kvasaca i bakterija.

Proizvodnja biofarmaceutika je kompleksan proces iz razloga što se radi o velikim molekulama složene strukture koje mogu biti osjetljive na okolišne uvjete. Zahtijevaju vrlo sofisticiranu proizvodnju i kontrolu procesa koji uvelike ovisi o stanicama domaćina živih organizama koje produciraju djelatne supstance. S obzirom da čak i male promjene u proizvodnji mogu rezultirati drugačijim proizvodom kaže se da 'proces definira proizvod' te je nužno da proizvodni proces biotehnoloških lijekova bude dobro dizajniran, robustan, pouzdan i kontroliran. Dobra proizvođačka praksa, validirani procesi i definirane specifikacije osiguravaju produkciju sigurnog i djelotvornog proizvoda.

Biosimilar su prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) biotehnološki proizvodi koji su u pogledu kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti slični već odobrenom referentnom biotehnološkom proizvodu. Iz razloga što su mnoge karakteristike biotehnoloških lijekova jedinstvene i ovise o specifičnom proizvodnom procesu, biosimilar mogu samo pokazati svoju sličnost referentnom biotehnološkom lijeku, ali nisu identična replika.

Godine 2005. Europska medicinska agencija (EMA) među prvim je regulatornim tijelima izdala smjernice i postavila standarde za licenciranje biosimilara u Europskoj Uniji. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2009. godine publicirala smjernice za evaluaciju biosimilara s ciljem postavljanja internacionalnih normi za evaluaciju.

Proces usklađivanja medikacije kod onkoloških bolesnika (medication reconciliation)

V.Pavlica

Usklađivanje lijekova je proces osmišljen kako bi se osiguralo da se svi lijekovi koje bolesnik trenutno uzima pravilno dokumentiraju pri prijemu na liječenje i u svakoj drugoj fazi liječenja. To obuhvaća:

- Sakupljanje
- Provjeru
- Komunikaciju

Proces usklađivanja lijekova, često nazivaju skraćeno "med rec", ima utjecaj na gotovo sve pružatelje zdravstvenih usluga. Ovaj pojam odnosi se na proces usklađivanja bolesnikovih lijekova kod prijelaza između svih faza skrbi. Usklađivanje lijekova osigurava da svi bolesnikovi lijekovi, uključujući i lijekove na recept, over-the-counter lijekove, biljne preparate, i dodatke prehrani budu točno navedeni kod prijema u bolnicu, na premještanju između bolnica, pri otpustu, te u ljekarni ili ambulanti. Postoje dobri pokazatelji da proces usklađivanja lijekova smanjuje propuste poput dupliciranja lijekova, pogreške kod doziranja i interakcije lijekova. Usklađivanje lijekova također poboljšava komunikaciju među pružateljima zdravstvene usluge.

Po definiciji, sveobuhvatni proces uključuje:

1. Stvaranje najpotpunijeg i točnog popisa svih mogućih lijekova koje je bolesnik uzimao prije zaprimanja u bolnicu za svakog pacijenta.
2. Korištenje ovog popisa prilikom pisanja narudžbe lijekova.
3. Uspoređivanje ovog popisa sa onime što je propisao prijemni liječnik, prilikom prebacivanja bolesnika u drugu ustanovu ili njegovom otpustu iz ustanove i upozorenje liječnika na bilo koje odstupanje.
4. Promijene propisanih lijekova, kada je to prikladno.

Prepreke za razvoj uspješnih programa usklađivanja lijekova su složene. Neizvjesnost i potencijalna pogreška se mogu dogoditi i od strane bolesnika i od strane zdravstvenih radnika. Često ne postoji standardizirani proces za komunikaciju među pružateljima zdravstvenih usluga na tranzicijskim mjestima. Mora se naglasiti da je dobivanje najopsežnijeg mogućeg popisa bolesnikovih lijekova ključ za usklađivanje lijekova. To uključuje sve od navedenog:

Krvni derivati
 Dijagnostička i kontrastna sredstva
 Biljni pripravci
 Intravenski i ostali parenteralni lijekovi
 Nutritivni ili dodatci prehrani
 OTC lijekovi
 Parenteralna prehrana
 Lijekovi na recept
 Radioaktivni lijekovi
 Cjepiva
 Vitamini

U stvarnosti, liječenje onkološkog bolesnika znači liječiti bolesnika kao cijelinu, a to uključuje znanje, razumijevanje,

i pregled drugih bolesti koje ovi bolesnici mogu imati. Ljekarnik je osposobljen i ima sva potrebna znanja vezana za lijekove koje onkološki bolesnik dobiva te na taj način opravdava svoje mjesto kao dio multidisciplinarnog tima za liječenje onkološkog bolesnika.

POSTERI

Prikaz bolesnika s metastatskim melanomom liječenih imunoterapijom ipilimumabom (Yervoy®) koji su razvili autoimuni hipofizitis kao nuspojavu liječenja

Luka Simetić, Davorin Herceg, Damir Vrbaneć

Uvod: Metastatski melanom je sistemska maligna bolest kod koje je liječenje do unatrag nekoliko godina imalo izrazito skromni učinak sa vrlo nepovoljnom prognozom za bolesnika. Pojavom ipilimumaba kao predstavnika imunoterapije te BRAF inhibitora kao predstavnika tzv. ciljane terapije krenulo je novo doba u liječenju melanoma.

Prikaz slučaja: Ipilimumab je humano monoklonsko protutijelo usmjereno na CTLA-4 molekulu citotoksičnih limfocita T. Blokadom navedenog signalnog puta ipilimumab omogućuje snažnu i produljenu aktivnost imunološkog sustava te posljedičnu imunološku destrukciju tumorskih stanica. Nuspojave te snažne aktivacije su razne autoimune bolesti pojedinih organa i organskih sustava.

U Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb je u sklopu programa milosrdne uporabe provedeno liječenje ipilimumabom kod nekoliko desetaka bolesnika s metastatskim melanomom. Primjećene su raznolike nuspojave u smislu autoimunosti, a u 2 bolesnika i autoimuni hipofizitis sa kliničkom slikom deficita hormona.

Bolesnik D.S. rođen 1943. godine započeo je liječenje ipilimumabom u veljači 2012. godine. Na kontrolnoj obradi nakon 4 aplikacije, bolesnik se žalio na opću slabost, glavobolju i niske vrijednosti art. tlaka. Učinjenom obradom (hormoni i MR mozga) verificira se hipofizitis sa slikom hipofunkcije. Na primjenjenu nadomjesnu terapiju dolazi do brze regresije tegoba.

Bolesnik B.M. rođen 1949. godine započeo je liječenje ipilimumabom u travnju 2013. Na kontrolnoj obradi, bolesnik se žalio na nespecifične tegobe. Učinjenom obradom se verificiraju izrazito niske vrijednosti TSH i T4 te se dodatnom hormonskom i radiološkom obradom potvrdi dijagnoza hipofizitisa.

Zaključak: Imunoterapija ipilimumabom je uz druge nove terapije liječenja metastatskog melanoma donijela značajni pomak u sveukupnom preživljenu i kvaliteti života bolesnika oboljelih od melanoma. Međutim, kako je prikazano u ovom radu, nove terapije su donijele i nove izazove u smislu pojave novih, specifičnih komplikacija.

Povezanost aktivnosti telomeraze s kliničko-patološkim pokazateljima u bolesnica s rakom dojke

Ana Kulić², Natalija Dedić Plavetić^{1,2}, Maja Sirotkovic-Skerlev², Zdenko Kovač², Stjepan Gamulin³, Jasminka Jakic-Razumović⁴, Jurica Vrbaneć⁵

1. Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

2. Klinička jedinica za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

3. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreba

4. Klinika za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

5. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Telomeraza je ribonukleoproteinski kompleks koji se sastoji od tri podjedinice: katalitičke podjedinice (engl. human telomerase reverse transcriptase hTERT), telomeraza RNA podjedinice koja sadrži kalup za dodavanje telomera i proteinske podjedinice koja pomaže povezivanju telomeraze u holoenzim. Zloćudne bolesti, starenje i bolesti matičnih stanica su biološki procesi u kojima telomeraza zauzima važno mjesto. Povećana aktivnost telomeraze prisutna je u različitim tumorima uključujući i tumore dojke. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati prisustvo aktivnosti telomeraze u tkivima bolesnica s karcinoma dojke te usporediti rezultate s različitim kliničko-patološkim parametrima: starosti bolesnica, veličinom i histološkim gradusom tumora, zahvaćenošću aksilarnih limfnih čvorova, izražajem estrogenskih i progesteronskih receptora te vrijednostima katepsina D u tkivu tumora, vrijednostima proliferacijskog markera Ki-67 kao i izražajem HER-2 u tkivu. Analizirali smo aktivnost telomeraze u 102 karcinoma dojke. Aktivnost telomeraze ispitivali smo s TRAP testom (engl. telomeric repeat amplification protocol). Vrijednosti apsorbancije na 450 nm ispod 0.2 bile su negativne, a one iznad pozitivne. Vrijednosti apsorbancije u pozitivnim karcinomima dojke bile su 0,202-3,459 s medianom 1,032, dok su vrijednosti apsorbancije u negativnim karcinomima dojke bile 0,021-0,198 s medianom 0,0845. Aktivnost telomeraze bila je prisutna u 77 (75,49%) tkiva karcinoma dojke dok u 25 (25,41%) tkiva karcinoma dojke nije bila prisutna. Utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između aktivnosti telomeraze i veličine i histološkog gradusa tumora, zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, učestalosti pozitivnog HER-2, vrijednosti proliferacijskog markera Ki-67 te vrijednosti katepsina D u citosolu tumora. Izražaj estrogenskih receptora pokazao je negativnu korelaciju s aktivnosti telomeraze. Nije nađena statistički značajna povezanost aktivnosti telomeraze s izražajem progesteronskih receptora te dobi bolesnica. Naši rezultati upućuju na vrijednosti aktivnosti telomeraze u tkivima tumora dojke kao pokazatelja agresivnijeg fenotipa tumora.

Diseminirani adenokarcinom pluća, potpuni odgovor na terapiju – iluzija ili stvarnost?

Davorka Muršić, Marta Koršić, Sonja Badovinac, Branka Čučević

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac

Uvod: Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti među svim karcinomima. Karcinom pluća nemalih stanica nalazi se u 85% oboljelih od karcinoma pluća, od čega je 32-40% adenokarcinom. U trenutku dijagnosticiranja karcinoma pluća nemalih stanica trećina bolesnika ima diseminiranu bolest. Najčešća sjela udaljenih metastaza su mozak, pluća, nadbubrežna žlijezda, kosti i jetra. Incidencija metastaza u mozgu je od 25 do 30% s medijanom preživljenja ispod 6 mjeseci. Nedavno objavljene studije prikazuju povećanje medijana preživljenja u pacijenata kod kojih je učinjena resekcija primarnog karcinoma pluća te metastaze.

Prikaz slučaja: Kod 58-godišnje bolesnice se početkom 2012. g. radi epileptičkog napadaja učini MSCT mozga koji ukazuje na solitarnu metastazu. Na MSCT toraksa se nađe infiltrat na plućima u lijevom donjem plućnom režnju. Učinjenom bronhoscitološkom obradom na našoj Klinici ne uspije se dokazati maligne bolesti na plućima. Patohistološki nalaz nakon ekstirpacije tumorske tvorbe u mozgu ukazuje na metastazu adenokarcinoma podrijetlom iz pluća (CK7+, TTF-1+, CK5/6-). Provedena je palijativna iradijacija cijelog mozga i započeto kemoterapijsko liječenje po paklitaksel/karboplatina protokolu. Nakon 2 ciklusa kemoterapije pratila se progresija te je bilo indicirano nastaviti liječenje pemetreksedom. Provedeno je 4 ciklusa kemoterapije pemetrekseda i cisplatine na koju je došlo do izrazite regresije bolesti. Krajem 2012. g. učinjena je lijeva donja lobektomija s medijastinalnom limfadenektomijom, PHD adenokarcinom, T1aN0. Zadnji kontrolni MR mozga je bez znakova recidiva. Bolesnica je do danas, dvije godine od postavljanja dijagnoze, bez intratorakalnog recidiva bolesti, PS ECOG 0.

Zaključak: Unatoč dijagnosticiranoj proširenoj malignoj bolesti, u određenih pacijenata ukoliko je moguće treba razmišljati o resekciji primarnog karcinoma te metastazektomiji. Tijek liječenja pokazuje da je liječenje pemetreksedom superiornije od paklitaksela sukladno najnovijim smjernicama.

Bolesnica s tri istovremeno otkrivena histološki različita karcinoma pluća – prikaz slučaja

Drpa G; Kukulj S; Serdarević M, Brčić L, Janevski Z, KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac

Uvod: Višestruki karcinomi u istog pacijenta su rijetka pojava, iako im se zadnjih godina bilježi porast učestalosti. To se pripisuje boljem liječenju onkoloških pacijenata, a time i duljem životnom vijeku. Prema podacima iz literature učestalost drugog tumora kod pacijenta s postojećom malignom bolesti je 3-5%, trećeg 0,5%, a četvrtog 0.3%. Ipak, kada se govori o porastu učestalosti, prvenstveno se misli na metakrone tumore, dok su sinkroni i dalje vrlo rijetki.

Smatra se da je incidencija sinkronih karcinoma pluća veća od one koja se spominje u literaturi, ali da često ostaju neprepoznati.

Prikazujemo pacijenticu kod koje su istovremeno nađena tri, histološki različita karcinoma pluća.

Prikaz slučaja: Šezdesetosmodišnja pacijentica, pušač oko 40 godina, primljena je u bolnicu radi lupanja srca. Rutinskom radiološkom obradom nađen je infiltrat desnog gornjeg plućnog režnja. Upućena je na PET-CT kojim je postavljena sumnja na dva primarna karcinoma pluća, jedan u desnom gornjem, a drugi u lijevom donjem plućnom režnju.

Bronhoskopski je dokazan adenokarcinom lijevo dok je infiltrat desno bio negativan. Nakon konzilija s kirurgom, upućena je na operativni zahvat.

Učinjena je tipična resekcija VI segmenta lijevo i ekstirpacija slučajno nađenog manjeg tumora gornjeg lijevog režnja. Histološki se radilo o dva adenokarcinoma različite histološke slike, od kojih jedan nije bio vidljiv na PET-CT-u. Nakon oporavka pacijentica je upućena na drugu operaciju kojom je odstranjen desni gornji plućni režanj, a histološki je verificiran sarkomatoidni karcinom. Pacijentica se dobro oporavila, primila adjuvantnu kemoterapiju i u prvim kontrolama je bez znakova recidiva.

Zaključak: Dosadašnja istraživanja pokazala su da je u procjeni proširenosti maligne bolesti pluća važno prepoznati i izdvojiti pacijente sa sinkronim karcinomima, jer je kod ovih pacijenata, za razliku od onih s metastatskom bolesti, moguće operativno liječenje. Time se značajno poboljšava preživljenje, odnosno prognoza ovih pacijenata.

Izražajnost i prognostička vrijednost her-2 proteina u karcinomu dojke

Robert Zorica¹, Božena Šarčević², Miroslav Banović³, Mario Puljiz⁴, Damir Danolić⁴, Jerolima Pinjatela¹, Petra Jurčić¹
Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb

1. Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju

2. Odjel kliničke patologije

3. Odjel za transfuziologiju

4. Odjel ginekološke onkologije

HER-2 protein je transmembranski receptor tirozin kinaze. Njegova izražajnost u stanicama karcinoma dojke ima prediktivnu i prognostičku vrijednost.

Ciljevi: utvrditi povezanost HER-2 proteina s danas prihvaćenim patohistološkim prognostičkim pokazateljima (veličina tumora, stupanj diferenciranosti tumora, nalaz steroidnih receptora, zahvaćenost pazušnih limfnih čvorova metastazama, vaskularna invazija, nuklearni gradus), utvrditi eventualne razlike u njegovoj izražajnosti s obzirom na dob.

Metoda: Analizirano je 190 bolesnica operiranih u Klinici za tumore zbog dukalnog invazivnog karcinoma dojke. Na preparatima je osim imunohistokemijskog određivanja steroidnih receptora i HER-2 proteina određivana veličina, stupanj diferenciranosti tumora i jezgre, vaskularna invazija te zahvaćenost limfnih čvorova pazuha metastazama. Prema dobi bolesnice su podijeljene na mlađe od 50 i starije od 50 godina.

Rezultati: pojačana je izražajnost HER-2 proteina u 46 bolesnica (24%). Utvrđena je povezanost HER-2 proteina s patohistološkim prognostičkim pokazateljima.

Zaključci: potrebno je odrediti izražajnost HER-2 proteina kod svih bolesnica s karcinomom dojke jer on ima značajnu prognostičku i prediktivnu vrijednost. Sva istraživanja usmjerena na otkrivanje novih prognostičkih pokazatelja karcinoma dojke u konačnici dolaze do zaključka da su oni samo dodatni pokazatelji, a da klasični patohistološki pokazatelji najbolje odražavaju biološko ponašanje tumora. Nije utvrđena razlika u izražajnosti HER-2 proteina s obzirom na dob bolesnica. Utvrđena je i povezanost steroidnih receptora s povoljnijim prognostičkim čimbenicima.

Naša iskustva u liječenju fulvestrantom bolesnica s metastatskim rakom dojke

Mirjana Pavlović, Mihaela Trajbar, Jerolima Pinjatela, Ljubica Vazdar, Tajana Silovski, Robert Šeparović

KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Fulvestrant je antagonist estrogenih receptora. Prema HZZO-u koristi se u liječenju postmenopauzalnih žena s hormonski ovisnim uznapredovalim rakom dojke koje su prethodno liječene tamoksifenom i inhibitorom aromataze.

Od 06/2010. do 04/2013. u Klinici za tumore liječenje fulvestrantom je započeto u 64 bolesnice. Bolesnice su bile dobi 37-85 godina (medijan 62). Lijek je apliciran prema shemi 0,14,28 dana (prvi mjesec), potom svakih 28 dana do progresije bolesti (250 mg i.m.). 20 bolesnica (31.25%) je imalo koštane metastaze, 16 (25%) parenhimske metastaze, a 5 (7,8%) metastaze u limfnim čvorovima. 23 bolesnice (35.9%) su imale multipla sjela metastatske bolesti. U 10 bolesnica fulvestrant je bio prva linija hormonoterapije za metastatsku bolest (bolesnice adjuvantno liječene tamoksifenom i AI), u 19 druga, u 22 treća, a u 13 četvrta linija liječenja. Prva evaluacija odgovora na liječenje provedena je nakon tri mjeseca terapije. 17.2% bolesnica (11/64) je izgubljeno iz praćenja. Rezultati obuhvaćaju 82.8% (53/64) bolesnica koje su terapiju dobivale duže od tri mjeseca i u kojih je provedena kontrolna obrada (uključene su i bolesnice umrle od bolesti prije prve kontrolne obrade). Medijan praćenja bio je 6 mjeseci (3-22 mjeseca). Klinička dobrobit (CB) je postignuta u 30 (56,6%); pozitivan odgovor na liječenje (kompletna regresija-CR/parcijalna regresija-PR) u 6 (11,32%), stabilna bolest (SD) u 24 bolesnice (45,28%). Medijan vremena bez napredovanja bolesti (PFS) je bio 6 mjeseci (1-22 mjeseca). Podnošenje lijeka je bilo dobro te nije zabilježena nuspojava gradusa 3 i 4.

Iskustveno, fulvestrant se pokazao kao učinkovit i siguran lijek u liječenju uznapredovalog karcinoma dojke.

Bol kod onkološkog bolesnika – jesmo li postigli dovoljno u kontroli?

Tajana Silovski, Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Petra Jurčić, Robert Šeparović

KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Uvod: Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Liječenje boli je temeljno ljudsko pravo. Kod onkoloških bolesnika prisutna je i do 90%, a cilj nam je postizanje prihvatljive razine koja bolesniku omogućuje svakodnevne aktivnosti i zadovoljavajuću kvalitetu života.

Cilj: Utvrditi učestalost i razinu boli kod hospitaliziranih onkoloških bolesnika te njezin utjecaj na kvalitetu života i psihički distres.

Metode: Prema numeričko/verbalnoj analognoj skali procijenjena je razina boli hospitaliziranih od 01.06.-30.08.2013. na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore.

Rezultati: Od ukupnog broja hospitaliziranih (n=223) muških je bilo 115, a žena 108. Prosječna dob bolesnika je bila 58 godina (34-80 godina). Adjuvantno liječenje provedeno je kod 15 (7%) bolesnika, a ostalih 208 (93%) liječeno je zbog metastatske bolesti. Bol je bila prisutna kod 117 hospitaliziranih (52%), od čega kod žena 63%, a muškaraca 43%. Prosječna razina boli kod žena bila je 3/10 prema VAS skali, a nezadovoljavajuća kontrola boli je zabilježena kod 15% bolesnika. Kvaliteta života žena s boli je bila QoL= 6, a bez boli QoL =9. Psihički distres uslijed boli bio je prisutan kod 59% žena. Prosječna razina boli kod muškaraca bila je 4/10 prema VAS skali, dok je nezadovoljavajuća kontrola zabilježena kod 12% bolesnika. Bol nije utjecala na kvalitetu života kod muškaraca QoL=7. Psihički distres uslijed boli bio je prisutan kod 61% muškaraca. Kod palijativnih bolesnika bol je bila prisutna u 83% slučajeva, a nezadovoljavajuća kontrola boli zabilježena je kod 20% bolesnika.

Zaključak: Bol je bila prisutna u preko 50% bolesnika s malignom bolešću, značajno više kod palijativnih, s nezadovoljavajućom razinom kontrole u 20% slučajeva. Bol značajno smanjuje kvalitetu života i povećava psihički distres zbog čega njezina kontrola predstavlja imperativ u svakodnevnom liječenju onkološkog bolesnika.

Palijativni probir - integralni dio onkološke skrbi

Tajana Silovski, Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Iva Badžek, Robert Šeparović

KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Uvod: Palijativna skrb je sveobuhvatna, specijalizirana skrb za osobe oboljele od neizlječive bolesti, a provodi se od trenutka postavljanja dijagnoze do kraja života.

Cilj: Uključivanje palijativnog probira u standard zbrinjavanja onkološkog bolesnika na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore.

Metode: Palijativni probir definiran je prema smjernicama NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i provodi se na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore od 01.06.2013.

Rezultati: Palijativni probir proveden je kod 223 hospitalizirana bolesnika, od kojih je muških bilo 115, a žena 108. Prosječna dob bolesnika je bila 58 godina (34-80). Analiza rezultata provedena je za period od 01.06.-30.08.2013. Adjuvantno liječenje provedeno je kod 15 (7%) bolesnika, a ostalih 208 (93%) liječeno je zbog metastatske bolesti. Primarna sijela metastatske bolesti kod muškaraca prema učestalosti su bila: kolorektum (55%), želudac (8%), glava i vrat (5%). Najčešća primarna sijela metastatske bolesti kod žena su bila: dojka (38%), jajnik (25%), kolorektum (24%). Obzirom na palijativni probir, od aktivnog onkološkog liječenja se odustalo kod 30 bolesnika (14%) uz hospitalnu smrtnost od 3%. Palijativni bolesnik je u prosjeku hospitaliziran 6 puta. Nekontrolirani simptomi su bili prisutni kod 27 bolesnika (90%), prosječno je to bilo 3 simptoma, od kojih su najučestaliji bili bol, anoreksija/kaheksija, dispneja i psihički distres. Kod palijativnih bolesnika (n=30) bol je bila prisutna kod u 83% slučajeva, prosječna razina boli je bila 4/10 prema VAS skali, a bol je bila nezadovoljavajuće kontrolirana kod 20% bolesnika. Prosječna kvaliteta života palijativnog bolesnika je bila QoL 5.

Zaključak: Palijativni probir personalizira liječenje onkološkog bolesnika, definira kriterije za uključivanje palijativnog tima, osigurava kontinuitet zdravstvene zaštite te utječe na kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji.

Uhranjenost hospitaliziranih onkoloških bolesnika na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore

Tajana Silovski, Ljubica Vazdar, Mirjana Pavlović, Robert Šeparović

KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Odjel internističke onkologije

Tjelesno propadanje u sklopu sindroma tumorske anoreksije/kaheksije prisutno je kod velikog broja onkoloških bolesnika. Ovo stanje utječe na ukupno preživljenje, podnošljivost terapije i kvalitetu života onkološkog bolesnika.

Cilj: utvrditi stanje uhranjenosti hospitaliziranih onkoloških bolesnika i potrebu za nutritivnim suportom.

Metode: Procjena stanja uhranjenosti izvršena je na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore prema Nutrition Risk Scoru (NRS 2002) kod hospitaliziranih u periodu od 01.06.-30.08.2013.

Rezultati: Od ukupnog broja hospitaliziranih ($n=223$) muških je bilo 115, a žena 108. Prosječna dob 58 godina (34-80 godina). Adjuvantno liječenje provedeno je kod 15 (7%) bolesnika, a ostalih 208 (93%) liječeno je zbog metastatske bolesti

Prosječni indeks tjelesne mase (BMI) kod muškaraca bio je $26,5 \text{ kg/m}^2$ ($16-37 \text{ kg/m}^2$). BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ bio je kod $n=70$ (61%). BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ kod $n=6$ (5%). Prosječna kvaliteta života kod pothranjenih muškaraca QoL = 5. Prosječni NRS = 2,5 dok je NRS ≥ 3 i potreba za nutritivnim suportom bila prisutna kod 35% muškaraca.

Prosječni BMI kod žena bio je 26 kg/m^2 ($17-39 \text{ kg/m}^2$). BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ bio je kod $n=53$ (49%), a BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ kod $n=9$ (8%). Prosječna kvaliteta života kod pothranjenih žena QoL = 6. Prosječni NRS = 2, dok je NRS ≥ 3 i potreba za nutritivnim suportom bila prisutna kod 33% žena.

Kod palijativnih bolesnika $n=30$ pothranjenost je bila prisutna $n=6$ (20%)

Zaključak: Iako je preko polovice hospitaliziranih bolesnika imalo prekomjernu tjelesnu masu pothranjenost je bila prisutna kod 7%, značajno više kod palijativnih (20%). Više od trećine bolesnika ima potrebu za nutritivnim suportom.

Prognostička vrijednost ki-67 u karcinomima dojke: usporedba metode tkivnog mikropostroja s metodom analize cijelog reza

Natalija Dedić Plavetić ¹, Jasminka Jakić- Razumović ², Marina Barić¹, Ana Kulić ³, Maja Sirotković-Skerlev ³, Damir Vrbanc ¹

¹ Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

² Zavod za patologiju, KBC Zagreb

³ Laboratorij za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Uvod: Antigen Ki-67 je protein stanične jezgre kodiran genom MKI67. Prema dosadašnjim saznanjima razina Ki-67 je dobar pokazatelj proliferacije tumorskih stanica u karcinomima dojke. Protutijelo koje se danas koristi za detekciju Ki-67 zove se MIB-1. Metoda detekcije je jednostavna i jeftina, ali nedostatak standardizacije metode razlog je zašto ASCO smjernice ne uključuju određivanje Ki-67 kao rutinskog biološkog markera. Cilj ove studije bio je usporediti prognostičku vrijednost dvije različite imunohistokemijske metode za određivanje ekspresije gena: metode tkivnog mikropostroja (tissue microarray) i klasičnog parafinskog reza (whole-section).

Materijali i metode: Promatrano je preživljenje bez znakova bolesti, te ukupno preživljenje kod 182 bolesnica s primarno operabilnim karcinomom dojke liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb od rujna 2002. do rujna 2003. Medijan praćenja bio je 95 mjeseci (raspon 7,8 do 107 mjeseci). Adjuvantno liječenje zračenjem, kemoterapijom te hormonskom terapijom je provedeno prema prognostičkim pokazateljima svake pojedine bolesnice. Za metodu tkivnog mikropostroja uzeta su tri uzorka iz originalnog parafinskog bloka, svaki promjera 0,2 cm. Sve uzorke prikupljene objema metodama pregledavao je isti patolog. Ki-67 indeks manji od 15% kategoriziran je kao nizak, 16-30% kao intermedijaran, više od 30% kao visok. Korelacija razine Ki-67 i ostalih kliničko-patoloških faktora analizirana je pomoću ANOVA metode. Za direktnu usporedbu dvije testirane metode korišten je Personov koeficijent korelacije. Prognostički značaj obje metode određen je pomoću Cox modela. Krivulje preživljenja napravljeni su Kaplan-Meierovom metodom.

Rezultati: Zamijećena je statistički značajna pozitivna korelacija razine Ki-67 te histološkog i nuklearnog gradusa tumora, progesteronskog i Her-2 receptora koristeći metodu klasičnog parafinskog reza. Istom metodom utvrđen je trend pozitivne povezanosti razine Ki-67 i veličine tumora, te statusa limfnih čvorova. Koristeći metodu tkivnog postrojenja pozitivna korelacija nađena je samo između razine Ki-67 i histološkog, odnosno nuklearnog gradusa tumora. Za određivanje preživljenja bez bolesti i ukupnog preživljenja bolesnice su kategorizirane u tri podskupine: niskog (<15%), intermedijarnog (16-30%) te visokog Ki-67 indeksa (>30%). Metodom tkivnog postrojenja nije nađena statistički značajna razlika između podskupina u preživljenju bez bolesti niti ukupnom preživljenju. Metodom klasičnog parafinskog reza nađena je statistički značajna razlika u preživljenju bez bolesti između podskupine visokog i niskog Ki-67 indeksa, odnosno podskupine visokog i intermedijarnog Ki-67 indeksa. Statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju koristeći klasični parafinski rez primjećena je samo između podskupine visokog i niskog Ki-67 indeksa.

Zaključak: Rezultati ove studije ukazuju da postoji statistički značajna razlika između uspoređivanih imunohistokemijskih metoda: tkivnog mikropostrojenja i klasičnog parafinskog reza. Metoda klasičnog parafinskog reza je prema dobivenim rezultatima superiorna u određivanju prognostičkog značaja Ki-67 indeksa u preživljenju bolesnica s karcinomom dojke, te još uvijek ne može biti vjerodostojno zamijenjena metodom tkivnog postrojenja.

Indicators of cellular and developmental disorders of multiple tumors

Redžović, I. Pavlović-Ružić, R. Dobrila-Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic

Clinical Hospital Center Rijeka

Introduction: In human organism development is a very complex and highly regulated system that enables the functional balance of each organ in a whole body. In the tumor cell, the major cellular processes are disturbed at the level of genes, chromosomes, signaling pathways, immune system, etc. Disorders present at the level of the genes are point mutations, translocations, deletions and amplification. These changes lead to the appearance of gain or loss of chromosome, microsatellite instability, DNA (deoxyribonucleic acid), mutation in DNK repair mechanisms, telomere maintenance. Disorders and tumor micro-environment weaken host immune system that is not able to recognize the tumor as an unknown body and fight against its uncontrollable forces. Tumor avoids the immune system in a way that promotes immunosuppression and orientation cytokine production towards Th₂ immune responses which are responsible for infection appearances. Some of infectious agents (ex. viruses) can cause oncogene activation and inhibition of tumor suppressor genes. It is also known that oncology treatment can be detrimental to the host immune system. The drugs or radiation can activate different signaling pathways which lead to a vicious circle from which there is no return.

Case report: We present case reports of breast cancer patients with diagnosis of new primary tumors during our follow-up. Among multiple tumors, we detected hematological malignancies (leukemia, lymphoma), and tumors which are associated with infections in immunosuppressed patients (Merkel cell carcinoma, gastric cancer-intestinal type).

Conclusion: Experimental models of tumor biology and molecular events *in vivo* are patients who have multiple tumors diagnosed during life. Such patients confirm the complexity of disorders that occur in the cell and explain all the influences and contributions to developmental tumor cascade.

Key word: multiple tumors, breast cancer, disorders in intracellular signaling pathways, immunosuppression

Expression of p53 in Croatian people with prostate cancer treated with radiotherapy

Eleonora Cini Tešar¹, Sanja Pavlović¹, Gordana Đorđević², Renata Dobrila-Dintinjana¹

1. Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Centre Rijeka

2. School of Medicine University of Rijeka

Background: Prostate cancer is among most common malignant diseases in men and is one of the leading health problems of elderly men. Standard treatment of localized prostate cancer, unexpanded disease is prostatectomy or radiotherapy with adjuvant hormonal therapy. Using Gleason sum and PSA that are standard clinical parameters we still can not assess the degree of aggressiveness prostate cancer and to determine the most appropriate therapeutic strategy. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of prostate cancer varies, disease can stay indolent or it can metastasize and, therefore, there is a clear need for novel molecular markers that are specifically associated with biologically aggressive disease to improve staging, prognostication and also to provide information to facilitate treatment selection. P53 is important step of apoptosis, DNA repair, cell cycle control and all of them are important for answer of cell after radiotherapy. There are also opposite studies about connection p53 and prostate cancer treated with radiotherapy but it is still questionable should a validation of p53 expression be a part of clinical practice.

Material and methods: We conducted the retrospective study at the Department of Radiotherapy and Oncology, Rijeka Clinical Hospital Center and at the Department of Pathology, School of Medicine, University of Rijeka. We selected the group of 76 patients who received treatment with radical radiotherapy (total dose of 60Gy radiation or above) than followed by period of at least 36 months. We divided them in two groups; with and without distant metastases after radical radiotherapy treatment. From their histological material we made tissue microarrays (TMA) on which we evaluated immunohistochemistry expression of p53. We used murine monoclonal antibody M 7001 clone DO-7 for detecting p53 expression.

Results: We entered data into a spreadsheet and analyzed using computer programs Microsoft Excel, MedCalc (version 8.1.0.0) and SPSS (Inc., Chicago, IL, USA). First we evaluated correlation between expression of p53 and Gleason sum, and p53 and PSA using Kendall's tau (τ) coefficient and Pearson Correlation but we did not find statistically significant correlation ($p=0.2271$, $p=0.9871$). Mann-Whitney U test also did not show statistical difference in comparison of p53 expression in group with and in group without disease progression after radiotherapy ($p=0.4704$).

Conclusion: This research did not find any statistically significant importance of immunohistochemistry expression of p53 in subject Croatian prostate cancer group treated with radical radiotherapy.

Discussion: Che et al. RTOG 9202 study and D'Amico and Roch RTOG study 8610 showed connection between immunohistochemical expression p53 and radiotherapy treatment. In contrast, our research as well as studies Incognita and colleagues did not find any statistically significant correlation between the biomarker p53 and radiotherapy.

The research could be continued by determining the status of p53 gene or to prospectively increase the number of patients in testing groups.

Symptoms management in inoperable rectal carcinoma. Single institute experience on short course palliative radiotherapy

Jana Perić, Ira Pavlović-Ružić, Eleonora Cini Tešar, Renata Dobrila-Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic

Clinical Hospital Center Rijeka

Background: Patients bearing inoperable bulky locally advanced rectal cancer usually suffer from pain and bleeding, both impairing their Quality of Life (QoL). Pharmacotherapy is sometimes insufficient for control pain caused by pressure. Endoscopic or surgical procedures are not completely resolving constant or periodical tumor bleeding, that additionally shortens life and its quality.

Aim: This is to present the single institute experience of the possibilities of short course palliative radiotherapy in different presentations of locally advanced bulky inoperable rectal carcinoma in medically unfit, older patients.

MEtods: Three diferent possible presentations (situations) of locally advanced rectal carcinoma are to be presented with the description of radiotherapy prescription, efficacy in symptom control and quality of life.

Results/discussion: In all three scenarios pain control was achived from VAS 7-8 to VAS 1-2 respectivly and with duration of up to sixt months. Bleeding was stopped for more than 4 months in all cases. Patients reassumed their usual physical activity and reduced the use of analgetic drugs. Treatment was well tolerated.

Conclusion: short course or single fraction radiotherapy may play an important role in locally advanced rectal carcinoma symptom management. It is effective, well tolerated and accepted by patients. As a less aggressive approach it should be considered, especially for medicaly unfit or older patients.

Tobacco use and alcohol consumption among patients of Radiotherapy and Oncology Clinic Rijeka

Jana Perić, Arnela Ređović, Ingrid Belac-Lovasić, Renata Dobrila-Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic

Clinical Hospital Center Rijeka

Background: Smoking is a well-recognized risk factor for several cancers including cancers of the lung, bladder, and head and neck. Studies have shown that smoking can adversely affect the outcomes of different modalities of cancer treatment. Significantly increased risks emerged also from alcohol consumption for cancers of oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus.

Aim: aim of this pilot study was to analyze smoking and alcohol consumption (lifestyle) in our hospitalized patients

Methods: We conducted a pilot study on the records of patients who were admitted in our Clinic in the 18 month period. We examined the percentage of smoking and alcohol consumption.

Results: We analysed 450 patients hospitalised in 18 month period. 51,6 % of them were non smokers, 29 % are current smokers, 10 % stopped when they were diagnosed and 9% were previous smokers. Smoking rates and total consumption were highest among those patients with cancers arising in the lung, esophagus and head & neck regions. Alcohol consumption was reported in 15 % of our patients. Alcohol consumption was highest among those patients with cancers arising in esophagus and head & neck regions.

Conclusion: We concluded that too few of our patients stop smoking after diagnosis. Patients are often unaware that smoking and alcohol affect the outcome of treatment and often think that it is too late for them to quit smoking.

Intervention programs are needed to help cancer survivors to quit smoking and alcohol consumption.

TREATMENT OF PATIENT WITH SCLC LIMITED DISEASE – case report

Radojčić Milan, Marušić Jasna, Perić Jana, Tomljanović Irena, Renata Dobrila Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Centre Rijeka

Background: Small cell lung cancer account for approximately 15-20% of lung cancers. It is characterised by aggressive growth and good clinical answer to initial therapy. Five-year survival rate is approximately 10 % for limited-stage disease and less than 1 % for extensive –stage disease. New TNM staging system was developed to better define indication for radical radiotherapy. Using the new staging system limited stage disease is T any, N any, M0; except T3-4 because of multiple lung nodules that do not fit in tolerable radiation field. Limited disease also now includes ipsi and contralateral hilar, mediastinal, scalene and supraclavicular lymphadenopathy. Concurrent chemo/ irradiation is standard in treating locally advanced SCLC (limited disease). It gives 5% better 5- years survival rates in comparison with sequential chemo and radiotherapy. In case of good response prophylactic cranial irradiation is indicated.

Case: A 63 years old man with a history of smoking underwent bronchoscopy ; cytology confirmed small cell lung cancer. PET/CT demonstrated infiltrative lesion in left lung inseparable from conglomerate of lymph nodes in left hilar region and conglomerate of subcarinal lymph nodes. Patient was staged as III b stage-limited disease. We made therapeutic CT, contouring and planning of radiotherapy. With second cycle of chemotherapy, patient started with concurrent chemoradiotherapy. He received four cycles of chemotherapy in total. Patient tolerated therapy very well, he didn't have any side effects and there was no discontinuation in treatment. Due to good reaction to the therapy, prophylactic brain irradiation have been done. Control PET/CT 6 weeks after therapy showed almost complete metabolic regression of primary tumor, lymph nodes and satellite lesions of the left lung. Control CT made eight months after treatment showed stationary finding and our patient is still doing well.

Conclusion: We showed the benefit of concurrent chemo/irradiation in local control of the disease, the importance of carefully contouring and planning of radiotherapy by analysing dose-volume diagrams and isodose distribution to avoid serious side effects. New TNM staging system is more clearly defining a role of radical radiotherapy in treating patients with SCLC. Concurrent chemoradiotherapy should be a first choice in treating patients with SCLC in limited disease. Conformal 3D radiotherapy should be a standard approach when radical radiotherapy is used for treating patients.

Metastatic meningioma-diagnostic and cure; case report

Lana Bolf, Ingrid Belac Lovasić, Ani Mihaljević Ferari, Jasna Marušić, Renata Dobrila Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Centre Rijeka

Introduction: Meningioma are common intracranial tumours and represent 15 to 20% of all primary brain tumors. 10 to 15% of all meningioma are malignant, pathohistologically classified as atypical and anaplastic, thus characterised with bad prognosis. Benign meningioma is more prevalent with women, while anaplastic forms appear more common in men. However, even with the anaplastic meningioma metastases appear rarely. Most common metastatic sites for meningioma are lungs, followed by the bones, skin, liver and subcutaneous tissue. Meningiomas may disseminate through hematogenous, lymphatic, or CSF routes. Metastasis through the CNS via CSF leads to disseminated meningioma. The passage of tumour cells into venous channels allows spread through the right blood circulation into the lungs, liver, and other organs. This explains the high incidence of lung and liver metastasis. Isolated hepatic or renal metastasis may also occur through the vertebral (meningorachidian) venous system, which connects the veins of the skull, spinal canal, and vertebral column to the thoracic and abdominal wall.

Primary treatment includes surgical resection of the tumour and adjuvant radiotherapy and radiosurgery. So far, systemic anticancer treatment has not proved to be effective.

Case presentation: We present the case of a 52-year-old patient who, due to a tumour of temporal and infratemporal regions, underwent craniotomy with tumour reduction. Pathohistological findings pointed to an anaplastic meningioma. Patient was treated with the adjuvant radiotherapy, and later on, because of local relapse with radiosurgery.

Three years later patient present with liver metastases and biopsy finding confirmed the metastases of anaplastic meningioma. Because of the rarity of the tumour and distant metastases, patient liver biopsy was again performed in different Clinical Centre with same result. Combination chemotherapy was applied to patient, but after a 9 month of treatment, due to deterioration of patient condition and progressive disease, treatment was stopped.

Conclusion: Surgery remains the main therapeutic options for anaplastic meningioma. Radiotherapy is recommended as adjuvant therapy. Other modalities such as stereotactic radiosurgery, brachytherapy, IMRT, have all been used with some success. Effective chemotherapy is currently not available.

Chemotherapy- induced toxicity that required hospital admission

Sanja Pavlović¹, Eleonora Cini Tešar¹, Ingrid Belac-Lovasić¹, Renata Dobrila-Dintinjana¹

Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Centre Rijeka

Background: Drug- related toxicities represent a relevant problem in clinical practice and cancer patients often need admission to hospital to recover from clinical complications. The most serious adverse event of chemotherapy that can be life-threatening is febrile neutropenia (FN). FN is a disorder characterized by $ANC < 1 \times 10^9/L$ with a single temperature of $>38.3^\circ C$ or a sustained temperature of $\geq 38^\circ C$ for more than one hour and can lead to sepsis and septic shock. Other chemotherapy-related side effects are emesis, anemia, thrombocytopenia, diarrhea, oral mucositis, hand-foot syndrome etc.

Objective: To evaluate the incidence and clinical features of adverse events in patients admitted to our Clinic in emergency.

Methods: Patients were retrospectively evaluated in an 18- month period. Toxicities were graded as defined by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0.

Results: From March 2012 to October 2013, 90 of 2036 hospitalizations (4,4%) were due to chemotherapy- induced toxicity. 48 (53,3%) of patients were women, and 42 (46,7%) were men, with mean age 60,6 years (range 21-79). 36,7% of patients were older than 65 and 32,2% of patients had a poor performance status (ECOG ≥ 2) in the time of admission. For majority (84,4%) of patients, neutropenia and FN was main reason for admission. 61,1% of patients had neutropenia grade 3, and 40% of patients had neutropenia grade 4. 21 patient (23,3%) present with FN. Thrombocytopenia grade 4 occurred in 11,1% patients and hemorrhage/bleeding occurred in 5,5% of patients. 53,3% of patients were with metastatic disease with lung, breast and colorectal cancers as most common primary tumours. The most common toxicities was produced with platinum compounds (47,8%), followed by taxanes (24,4%), 5-fluorouracil (20%) and anthracyclines (17, 8%). Carboplatin/Etoposide regimen was most common (15,6 % of patients), and 21,4% of them presented with febrile neutropenia. Median duration of hospital stay was 7,5 days (range, 1-31) and the mortality rate was 2,2% (2 patients). One patient died of sepsis and the other died of prolonged severe thrombocytopenia with epistaxis. Both patients had x-ray verified pneumonia.

Conclusions: The most common adverse event was neutropenia, especially in patients receiving platinum compounds. Median duration of hospital stay was 7,5 days (range, 1-31) and the mortality rate was 2,2% (2 patients). Other adverse events were rare (thrombocytopenia) or sporadic (diarrhea, oral mucositis). Chemotherapy induced adverse events were tolerable and good controllable.

Measuring cognitive abilities in cancer patients

Duska Petranovic*, Renata Dobrila Dintinjana**, Davor Petranovic***, Zora Zuckerman****, Toni Valkovic*

*Hematology Department, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia

**Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia

***Polyclinic Medico, Rijeka, Croatia

****Faculty of Philosophy Zadar, Croatia

Introduction: Cancer patients are very vulnerable to neurocognitive dysfunction which may be caused by malignant tumor per se (localisation in the CNS, damage of the neural tissue as a part of paraneoplastic syndrome), tumor therapy, infection, anaemia, metabolic changes, nutritive deficits, combination of the above factors and many other causes. We present our experience measuring cognitive functions in therapy naive cancer patients by computerised psychodiagnostic laboratory different from the standard set instruments

Patients and methods: In Clinical Hospital Center of Rijeka, Croatia about 200 pts with solid and hematologic malignancies were evaluated for cognitive abilities by Complex Reactimeter Drenovac (CRD). Purpose: to evaluate clinical acceptability and sensitivity of CRD tests, in everyday clinical practice in cancer patients.

CRD is based on chronometric approach to the examination of dynamic properties and functional features of the central nervous system. Four electronic instruments of reactimeter sort measures: perceptive abilities (detection, identification, visual orientation, spatial visualisation), memory (short term memory, maze learning, actualisation of memorized contents), thinking (operative thinking, problem solution, convergent thinking), psychomotor reactions (simple and complex), dynamic features of CNS function (excitability, agility, stability, balance, endurance, reliability), attention (attention span, concentration, vigilance) and functional disturbances (rigidity, agitation, perseverance, regression). Previously used in healthy persons (sport medicine, military, professional, school medicine etc.) we applied this method in clinical research in cancer patients.

Results: We measured cognitive abilities in therapy naive patients and statistically correlated them with other factors (sex, age, education, laboratory parameters especially hemoglobin level). Norms and standards were made for cancer patients and were compared with healthy persons.

We found CRD very sensitive, portable, not invasive, little time consuming, with no language, age or educational limitations. So we concluded that measurement of cognitive impairment by computerized psychometric testing CRD equipment could be used for clinical purposes in cancer patients.

Kidney and lung metastasis of submandibular gland adenoid cystic carcinoma: a case report

Irena Tomljanović, Dag Zahirović, Gordana Đorđević* and Renata Dobrila Dintinjana

Radiotherapy and Oncology Clinic, Clinical Hospital Centre Rijeka

*University of Rijeka, Medical Center of Rijeka, Department of pathology

Introduction: Adenoid cystic carcinoma (ACC) is an uncommon form of malignant neoplasm that arises within secretory glands, most commonly the major and minor salivary glands of the head and neck. Due to its slow growth, ACC has a relatively indolent but relentless course. Unlike most carcinomas, most patients with ACC survive for 5 years, only to have tumors recur and progress. Another unusual feature of ACC is that, unlike most carcinomas, it seldom metastasizes to regional lymph nodes. Distant metastasis is the most common presentation of treatment failure. Most common site of metastasis is lung, with the liver being the second most common site. Bone metastases usually indicate a fulminant clinical course.

Case presentation: A 49-year-old Caucasian woman was diagnosed with adenoid cystic carcinoma of submandibular gland. She underwent operation (neck dissection with no positive lymph nodes) followed with adjuvant head and neck radiotherapy. She was controlled by oncologists and neck ultrasound was regularly performed. Ten years after the operation, multiple lesions of lung and kidney were observed and biopsy of kidney confirmed metastatic lesions of adenoid cystic carcinoma of salivary gland. We prescribed to a patient 5 FU as monochemotherapy with precautions due to increased parameters of kidney function. Because of impaired kidney function, she received only two cycles of mentioned chemotherapy. After that MSCT of thoracic and abdominal organs showed progression of disease and taking a risk of potential need for hemodialysis, three months after the previous therapy we started with combination of chemotherapy (cyclophosphamid and adriamycin) mostly based on Lagha et al. as well as Papaspyrou et al. review papers. Our patient received the first cycle of specified therapy and now is in good overall condition, with stabile kidney parameters.

Conclusion: This case report shows how difficult it is to manage rare tumor who presented with metastatic disease after a long silent period. There is no guideliness for treatment of such patients and individual approach with respect for patient's wishes and needs is necessary.



Fig. 1. MSCT of thoracic and abdominal organs (after monochemotherapy) showing multiple hematogenous metastases in the lungs and kidneys almost diffusely permeate hematogenous metastases, which is almost not visible because the examination was made only natively but kidneys are at present of larger dimensions than previously by which indirectly can conclude that there has been a progression in size of metastases.

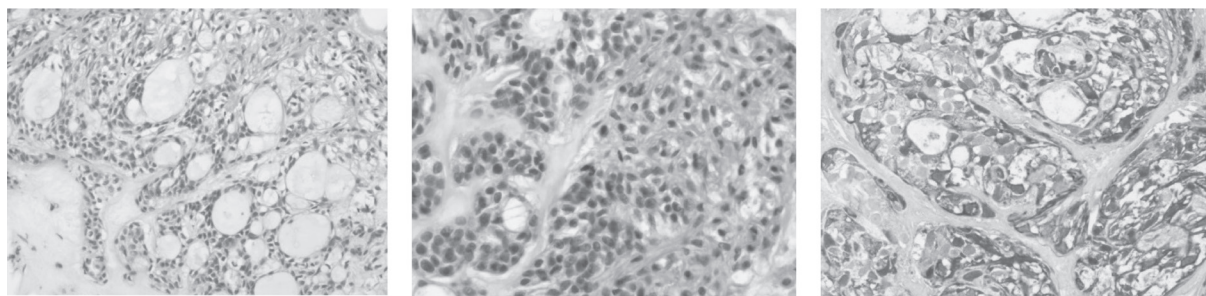


Fig. 2. Histology of the kidney metastasis biopsy specimen. (A) H&E stain with magnification x 200: adenoid cystic carcinoma cells (purple) **(B)** H&E stain with magnification x 400: adenoid cystic carcinoma cells (purple) arranged in a typical cribriform pattern, forming columns around gland-like spaces. **(C)**Calponin stain with magnification x400.

Karcinom bubrega sabirnih (Bellini) kanalića – prikaz slučaja

Milena Gnjidić, KBC Zagreb, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju

Karcinom bubrega sabirnih ili Bellini kanalića je rijetka vrsta karcinoma bubrega na koju otpada 1-3% svih karcinoma bubrega. Vrlo je agresivnog ponašanja i loše prognoze. Izrasta u meduli bubrega i širi se prema korteksu, pokazuje tubulopapilarnu strukturu s dezmoplastičnom reakcijom strome. Obzirom da nastaje u sabirnim kanalićima histološki ima više sličnosti s urotelijalnim karcinomom nego s karcinomom bubrega svijetlih stanica.

Nažalost, ovaj rijetki karcinom je najčešće metastatski u trenutku dijagnoze, ali još nema standardnog sistemskog liječenja. Klasično liječenje imunoterapijom (interferon, IL2) pokazalo se neuspješnim, a nova ciljana terapija (tirozin-kinazni inhibitori, mTOR inhibitori) koja je donijela revoluciju u liječenje karcinoma bubrega nije još dovoljno ispitana u ovoj vrsti karcinoma (mali broj bolesnika s karcinomom bubrega ne-svijetlih stanica se uključuje u studije), iako su retrospektivne male serije bolesnika i pojedinačni prikazi pokazali učinkovitost ciljane terapije. Najviši stupanj dokaza o učinkovitosti pokazuje liječenje kemoterapijom gemcitabin/cisplatina u francuskoj prospektivnoj studiji faze II, na temelju koje se taj protokol danas preporučuje kao standard liječenja.

Ovdje ću prikazati bolesnicu s karcinomom bubrega sabirnih kanalića, kojoj je nakon desnostrane nefrektomije, adrenalektomije i limfadenektomije zaostala bolest u regionalnim limfnim čvorovima zbog čega je liječena sorafenibom, multitirozin-kinaznim inhibitorom, koji se prema stručnim, ali i našim HZZO- smjernicama, može dati kod karcinoma bubrega ne-svijetlih stanica.

Nakon osam mjeseci liječenja sorafenibom došlo je do progresije bolesti na plućima, te u retroperitonealnim i medijastinalnim limfnim čvorovima, zbog čega je započeto liječenje M-VAC (metotrexat, vinblastin, doksorubicin, cisplatina) kemoterapijom kao za urotelijalni karcinom. Obzirom da gemcitabin nije na listi HZZO-a, kod urotelijalnog karcinoma se kod nas još uvijek primjenjuje M-VAC protokol koji je jednako učinkovit kao gemcitabin/cisplatina, ali se teže podnosi. Osim toga, postoje dokazi da su stanice karcinoma sabirnih kanalića kemosenzitivne na topoizomeraza inhibitore kao što je doksorubicin, ali i na paclitaxel, te kombinaciju paclitaxel/karboplatina.

Nakon 4 ciklusa kemoterapije M-VAC došlo je do izvrsne regresije bolesti, skoro kompletne remisije lezija na plućima i u medijastinumu, te parcijalne regresije u retroperitoneumu. Premda je u literaturi M-VAC kemoterapija pokazala dvojbenu učinkovitost u liječenju metastatskog karcinoma bubrega sabirnih kanalića (nije se istraživala veća serija bolesnika s tim protokolom), u ovom slučaju je pokazala izvrstan učinak.

Naravno sada slijedi pitanje što dalje kod ove bolesnice kada znamo da nema puno iskustava u liječenju ovog rijetkog i agresivnog karcinoma.

Multidisciplinarno liječenje bolesnice s metastazom adenokarcinoma desnog atrija: prikaz slučaja

Kukec I¹, Belev B¹, Rešković Lukšić V², Dedić Plavetić N¹, Biočina B³, Jakić Razumović J⁴, Vrbanec D¹

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

2. Klinika za bolesti srva i krvnih žila, KBC Zagreb

3. Klinika za kardijalnu kirurgiju, KBC Zagreb

4. Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb

Prikaz slučaja: Bolesnici NK staroj 69 godina su u listopadu 2011.godine endoskopski odstranjena dva polipa želuca od kojih je jedan bio adenomski polip, dok se u drugom preparatu radilo o neuroendokrinom tumoru želuca (kromogranin A i sinaptofizin pozitivan, Ki 67: 4-8%)

Učinjena je dijagnostička obrada EUS-om, MR-om abdomena i scintigrafijom tertoktidom, kojom se ustanovilo da navedeni tumor želuca nije zahtijevao daljnje onkološko liječenje.

Krajem listopada 2011.godine bolesnica je preboljela akutni infarkt miokarda s učinjenom PCI i LAD et Cx te rekonarografijom u prosincu 2011.godine, tada postavljen stent u RCA i učinjena PTCA Cx.

U veljači 2012.godine bolesnici je učinjena histerektomija i adnektomija uz limfadenektomiju zbog karcinoma endometrija PHD: Ca endometrioides endometrii gradus I, FIGO st. IB. Adjuvantno je provedena brahiradioterapija (5x). U sklopu preoperativne obrade ginekološkog karcinoma u otkrivena je hipertireoza, a kasnije i adenom paratireoidne žlijezde. U svibnju 2012.godine otkrivena je duboka venska tromboza lijeve noge. U studenom 2012. godine tijekom preoperativne obrade zbog planiranog uklanjanja adenoma paratireoidne žlijezde postavljena je sumnja na tromb u desnom atriju temeljem MSCT-angiografije toraksa i transtorakalne ehokardiografije (2,6x3,0cm), te je operativni zahvat odgođen. Započeta je antikoagulantna terapija. Krajem siječnja 2013.godine bolesnica je hospitalizirana zbog sumnje na sindrom gornje šuplje vene. Provedenom dijagnostičkom obradom, transtorakalnom ehokardiografijom, a zatim i MSCT angiografijom toraksa utvrđena je progresija veličine tumorske tvorbe u desnom atriju, dimenzija na aksijalnim presjecima 4.8x3.7 cm, kraniokaudalno 4.3 cm, a širila se prema kranijalno u završni dio gornje šuplje vene. MSCT-om abdomena i zdjelice nije se našlo recidiva, niti metastaza ginekološkog tumora. Na konziliju kardiokirurga, kardiologa i onkologa odlučeno je učiniti eksciziju tumora i dijela slobodne stijenke desnog atrija, PHD: metastaza adenokarcinoma. Po učinjenom kardiokirurškom zahvatu proveden je „staging“ osnovne bolesti s pitanjem i eventualnog primarnog tumora. MSCT-om toraksa, abdomena i zdjelice, endoskopijom probavne cijevi, mamografijom, UZV dojki i vrata, scintigrafijom kostiju se ne nađe novi primarni tumor, ali se zahvaljujući dobroj suradnji s patolozima učini revizija PHD nalaza uzorka iz desnog atrija i uzoraka dobivenih tijekom histerektomije, te se utvrdi kako se najvjerojatnije radi o metastazi adenokarcinoma endometrija radi kojeg je bolesnica recentno liječena. U nalazima onkomarkera u veljači 2013.godine nađene vrijednosti: CEA=1.16[ug/L]CA 125=263.7[kIU/L]CA 19-9=12.39[kIU/L]CA 15-3=13.83[kIU/L]NSE=6.9[ug/L], cromogranin A 493.9.

U ožujku 2013.godine učinjenim PET/CT-om nije nađeno jasnog primarnog sijela, već se opisivalo nekoliko FDG-pozitivnih područja u gornjem i srednjem medijastinumu veličine maksimalno 12x10mm i više sitnih (FDG-negativnih, do 5 mm) u parenhimu pluća.

U travnju 2013. godine započelo se s kemoterapijom prema protokolu za adenokarcinom nepoznatog primarnog sijela, osobito ginekološkog podrijetla, karboplatina+paklitaksel.

Od travnja do srpnja 2013.godine bolesnica je primila 4 ciklusa kemoterapije po navedenom protokolu. U svibnju

2013.godine kontrolnom MSCT angiografijom toraksa - u srcu se vidjela manja tvorba stražnje stijenke DA, 0,5x0,5 cm koja se doimala kao mogući tromb, ožiljak ili rezidua tumora. MSCT-om abdomena i zdjelice - nema vidljive bolesti u skeniranom području. UZV-om srca u lipnju 2013.godine nema tumorske tvorbe u desnom atriju. u laboratorijskim nalazima uvjerljiv je pad CA 125 s 263.7 na 46.31 [kIU/L], a kromogranin A s 493.9 na 18.3 [ug/L]. U srpnju se odlučilo ponoviti MSCT toraksa, abdomena i zdjelice koji je pokazao regresiju veličine i broja umnoženih limfnih čvorova u medijastinumu (maksimalne veličine 9x5mm), u plućima više sitnih nodusa veličine do 4mm. Od 2012. se prati stacionarna veličinom 10x9mm tvorba u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi.

Nastavljena je kemoterapija po istom protokolu karboplatina+paklitaksel, uz redukciju doze od 10% zbog polineuropatije. Od srpnja do listopada 2013. godine bolesnica je primila još 4 ciklusa navedene kemoterapije, ukupno 8 ciklusa. Zadnja onkološka kontrola bila je u listopadu 2013. gkada je bolesnica bila bez znakova progresije bolesti, ECOG 0.

Zaključak: Karcinom endometrija histološkog gradusa I, FIGO stadija IB vrlo rijetko metastazira, a osobito rijetko metastazira u srce.

Vrijednosti tumorskih markera se moraju sagledati u kontekstu šire kliničke obrade, primjerice kromogranin je bio značajno povišen, što nije bilo posljedica prisutnosti neuroendokrinog tumora već vjerojatno uzrokovano drugim potencijalnim razlozima (koronarnom bolesti, terapijom inhinitorima protonske pumpe, kroničnim gastritisom).

Individualni pristup svakom bolesniku i aktivno kardiokirurško liječenje u rijetkim, odabranim slučajevima, može značajno doprinijeti preživljenju i mogućnosti liječenja onkoloških bolesnika.

Patohistološki nalaz i usporedba sa eventualnim ranijim nalazima tumora može biti ključna u određivanju porijekla tumora, a time i u izboru specifične onkološke terapije.

Multidisciplinarni pristup bolesniku omogućuje kvalitetnije donošenje odluka i optimizira liječenje onkoloških bolesnika.

Nuklearni gradus kod bolesnica liječenih od primarno operabilnog raka dojke tijekom 2002.-2003. u KBC Zagreb (prognostički značaj i povezanost s proliferacijskim markerom Ki-67)

Ivan Bilić, Marko Kralik*, Tanja Badovinac-Črnjević, Natalija Dedić Plavetić, Martina Bašić-Koretić, Jasminka Jakić-Razumović**, Paula Podolski, Damir Vrbanec

Department of oncology, University Hospital Center Zagreb, Croatia

*Department of radiology, University Hospital Center Zagreb, Croatia

** Department of pathology and cytology, University Hospital Center Zagreb, Croatia

Uvod: Opis jezgara u ekstirpiranom tumoru neizostavni je dio patohistološke analize bioptata/ekstirpata raka dojke. Ovisno o veličini, obliku i drugim značajkama ustanovljenim mikroskopskim pregledom jezgara tumorskog tkiva, rezultat se izražava u tri stupnja. Dobiveni nuklearni gradus predstavlja nezavisnu varijablu prognostičke važnosti. Premda utječe na histološki gradus (nuklearni gradus je jedna od komponenti skale za histološko gradiranje tumorskog tkiva), proučava se i izražava neovisno, pošto se ne poklapa u potpunosti sa histološkim gradusom. Histološki i nuklearni gradus služe procjeni i semi-kvantitativnom izražavanju diferenciranosti tumora (sličnost s normalnim, ishodišnim tkivom). Pri tome nuklearni gradus ima širu primjenjivost jer se može izraziti i kod ne-invazivnih lezija (za izražavanje histološkog gradusa nužna je invazivna komponenta tumora, odnosno sklonost formiranju tubulima-sličnih formacija).

Ki-67 (ne-histonski jezgreni protein) kao marker proliferacije (izražen kao proliferacijski indeks – udio pozitivnih stanica, 'cut-off' vrijednosti 14%) također ima nezavisni prognostički značaj. Nasuprot spomenutom gradiranju, određivanje Ki-67 imunohistokemijskim tehnikama uz brojanje obojanih stanica, načelno je kvantitativna metoda, manje ovisna o subjektivnoj procjeni analitičara.

Podaci o uzorcima hrvatske populacije bolesnica s primarno operabilnim rakom dojke relativno se rijetko objavljuju te stoga želimo prikazati svoje rezultate određivanja nuklearnog gradusa i čimbenika Ki-67 u kohorti bolesnica liječenih tijekom 2002.-03. u našem centru, čiji je medijan praćenja oko 10 godina.

Materijali i metode: Ukupni broj praćenih bolesnica je 209. Od toga 135 žena bilo je u menopauzi kod dijagnoze. Prevladavale su bolesnice s ranim stadijem bolesti (stadij I i IIa N=130). Nakon operacije i standardne patohistološke i imunohistokemijske analize primijenjena je adjuvantna terapija prema tada važećim smjernicama, uz iznimku trastuzumaba koji u to doba nije bio dostupan na pozitivnoj listi osiguravatelja.

Za pozitivni Ki-67 izražaj uzeta je 'cut-off' vrijednost od 14% (postotak obojanih jezgri na sto tumorskih stanica). Kaplan-Meierove krivulje s log-rank testom te Kruskal-Wallisov i Mann-Whitneyev test s Bonferronijevom korekcijom korišteni su za procjenu statističke značajnosti razlika među pojedinim skupinama.

Rezultati: Nuklearni gradus utječe na ukupno preživljenje (OS, engl. overall survival): nakon 10 godina procijenjeni OS bolesnica s nuklearnim gradusom I iznosi 88,8%, s nuklearnim gradusom II 80,8%, a s gradusom III 56%. (Log Rank $\chi^2 = 13,873$, $P = 0,001$).

Preživljenje bez znakova bolesti (DFS, engl. disease free survival) pokazuje trend produljenja kod manjeg nuklearnog gradusa, no nije doseglo statističku značajnost (gradus I 84,2%, gradus II 70,5%, gradus III 63,8%, Log Rank $\chi^2 = 4,417$, $P = 0,110$).

Proliferacijski indeks (udio Ki-67 pozitivnih stanica) je veći kod tumora većeg nuklearnog gradusa, premda razlika

između gradusa I i II nije dosegla statističku značajnost (srednje vrijednosti Ki67: gradus I 5,033%, gradus II 9,257%, gradus III 16,5%; P(I vs.II) 0,104, (I vs.III) 0,001 i (II vs.III) 0,002).

Ki-67 pozitivni tumori (>14%) bili su značajno brojniji u skupinama višeg nuklearnog gradusa (uz potpuni izostanak Ki-67-pozitivnih tumora u skupini nuklearnog gradusa I).

Zaključak: Nuklearni gradus ima nezavisnu prognostičku vrijednost na OS bolesnica u našoj kohorti, dok razlike u DFS nisu statistički značajne ali pokazuju jasan trend međusobne različitosti (objašnjivo vjerojatno malim uzorkom i različitim stadijima bolesti). Prognostička vrijednost nuklearnog gradusa snažno govori u prilog povezanosti između morfologije i biologije tumora.

Načelno se može govoriti i o korelaciji nuklearnog gradusa i proliferacijskog indeksa (izraženosti Ki-67) odnosno Ki-67 pozitivnosti, ali nuklearni gradus izgleda prognostički informativniji za OS od Ki-67 pozitiviteta (obzirom na relativno veliki broj Ki-67-negativnih tumora u skupini nuklearnog gradusa III).

