

7. SIMPOZIJ I GODIŠNJI SASTANAK

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-A
s međunarodnim sudjelovanjem

7th SYMPOSIUM AND ANNUAL MEETING

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

8. RADNI SASTANAK RADNE GRUPE ZA ONKOLOŠKU FARMACIJU BOLNIČKE SEKCIJE HFD-A

8th WORKING GROUP MEETING OF ONCOLOGY PHARMACISTS – ESOP

KNJIGA SAŽETAKA

14. i 15. studeni 2014. | Four Points by Sheraton, Panorama Zagreb



Personalizirajmo ukupno preživljenje

ERBITUX® produljuje ukupno preživljenje

U prvoj liniji liječenja bolesnika sa RAS divljim tipom metastatskog raka debelog crijeva:

- Medijan ukupnog preživljenja od **33,1 mjesec** lijekom ERBITUX® plus FOLFIRI vs **25,6 mjeseci** u terapijskog grupi bevacizumab plus FOLFIRI*
- Medijan ukupnog preživljenja od **28,4 mjeseca** lijekom ERBITUX® plus FOLFIRI vs **20,2 mjeseca** samo sa FOLFIRI protokolom*

*Primarni cilj studije FIRE-3, značajno poboljšanje ukupne stope odgovora (ORR) u bolesnika sa KRAS (exon 2) divljim tipom tumora, nije postignut.

Merck Serono Oncology | Combination is key™

NAZIV LJEKA: Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju. **MEDUNARODNI NAZIV DJELATNE TVARI:** Cetuximab. Cetuximab je kimerno monoklonsko IgG1 protutijelo proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (Sp2/O) tehnologijom rekombinantne DNK. **ODOBRENE INDIKACIJE:** Erbitux je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji iskazuje receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) s „divljim tipom“ gena RAS • u kombinaciji s kemoterapijom na bazi irinotekana, • u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om, • kao samostalan lijek nakon neuspjeha terapije na bazi oksaliplatin i irinotekana i kod bolesnika koji ne podnose irinotekan. Erbitux je indiciran za liječenje bolesnika s karcinomom pločastih stanica glave i vrata • u kombinaciji sa zračenjem za lokalno uznapredovalu bolest, • u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine za recidivirajuću i/ili metastatsku bolest. **KONTRAINDIKACIJE:** Erbitux je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom teškom (3. i 4. stupanj) reakcijom preosjetljivosti na cetuximab. Kombinacija Erbituxa s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s RAS mutiranim metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) ili kod bolesnika s mCRC za koje nije poznat RAS status (vidjeti također dio 4.4). Prije započinjanja liječenja kombiniranog liječenja moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za istodobno primijenjene kemoterapeutike ili zračenje. **POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA: Reakcije povezane s infuzijom:** Ako bolesnik iskusi blagu ili umjerenu reakciju povezanu s infuzijom, može se smanjiti brzina infuzije. Preporučuje se nastaviti sa smanjenom brzinom infuzije i u svim sljedećim infuzijama. Kod bolesnika liječenih cetuximabom opisane su teške reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.8). Simptomi se obično javljaju tijekom ili do 1 sat nakon početne infuzije, ali mogu se javiti i nakon nekoliko sati ili pri sljedećim infuzijama. Preporučuje se upozoriti bolesnike o mogućnosti takvog kasnog nastupa i uputiti ih da u slučaju pojave simptoma povezanih s infuzijom kontaktiraju svog liječnika. Pojava teških reakcija povezanih s infuzijom zahtijeva trenutni i trajni prekid liječenja cetuximabom i može zahtijevati i hitno liječenje. Preporučuje se obratiti posebnu pažnju kod bolesnika reduciranog općeg statusa i s prethodno postojećom kardio-pulmonalnom bolešću. **Poremećaji disanja:** Opisani su slučajevi intersticijske bolesti pluća, a većina bolesnika bila je iz japanske populacije. Ako se dijagnosticira intersticijska bolest pluća, cetuximab treba ukloniti i bolesnika odgovarajuće liječiti. **Kožne reakcije:** Glavne nuspojave cetuximaba su kožne reakcije koje mogu postati teške, naročito u kombinaciji s kemoterapijom. Povećan je rizik od sekundarnih infekcija (uglavnom bakterijskih), a prijavljeni su slučajevi stafiloкокnog sindroma opće kože, nekrotizirajućeg fascitisa i sepse, u nekim slučajevima s fatalnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Kožne reakcije su vrlo česte te mogu isključiti privremeni ili trajni prekid liječenja. U skladu sa smjernicama o kliničkoj praksi treba razmotriti profilaktičku uporabu oralnih tetraciklina (6 – 8 tjedana) i topikalnu primjenu kreme 1%–nog hidrokortizona s vlaživačem. Topikalni kortikosteroidi umjereni do velike jakosti ili oralni tetraciklini korišteni su za liječenje kožnih reakcija. Ako bolesnik dobije nepodnošljivu ili tešku kožnu reakciju (≥ 3. stupanj; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) liječenje cetuximabom mora se prekinuti. Liječenje se smije ponovno uspostaviti samo ako se kožna reakcija vrati na razinu 2. stupnja. Ako se teška kožna reakcija pojavila prvi puta, liječenje se može nastaviti u istoj dozi. S drugim ili trećim pojavljivanjem teških kožnih reakcija liječenje cetuximabom mora se ponovo prekinuti. Liječenje se može nastaviti manjom dozom (200 mg/m² tjelesne površine nakon drugog pojavljivanja, odnosno 150 mg/m² nakon trećeg pojavljivanja) samo ako se reakcija vratila na razinu 2. stupnja. Ako se teška kožna reakcija pojavi četvrti puta ili se nije vratila na razinu 2. stupnja tijekom prekida liječenja, liječenje cetuximabom treba trajno prekinuti. **Poremećaji elektrolita:** često se javlja progresivni pad razine magnezija u serumu, što može dovesti do teške hipomagnezije. Po ukidanju cetuximaba, hipomagnezija je reverzibilna. Dodatno, kao posljedica proljeva može se pojaviti hipokalemija. Moguća je i pojava hipokalcemije; u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine učestalost teške hipokalcemije može biti naročito povećana. Kontrola elektrolita u serumu preporučuje se prije početka liječenja cetuximabom te periodično, tijekom liječenja. Preporučuje se odgovarajuće nadoknađivanje elektrolita. **Neutropenija i povezane komplikacije radi infekcija:** Kod bolesnika koji primaju cetuximab u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine povećan je rizik od pojave teške neutropenije koja može voditi do daljnjih infekcijskih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija ili sepsa. Preporučuje se pomno praćenje ovih bolesnika, naročito onih koji imaju lezije kože, mukozitis ili proljev koji mogu pogodovati pojavi infekcija (vidjeti dio 4.8). **Kardiovaskularni poremećaji:** Pri liječenju karcinoma pluća nemalih stanica, karcinoma pločastih stanica glave i vrata te kolorektalnog karcinoma opažena je povećana učestalost teških i ponekad smrtnih kardiovaskularnih poremećaja i iznenadnih smrti. U nekim je ispitivanjima opažena povezanost s dobi bolesnika ≥ 65 godina te općim statusom. Kod propisivanja cetuximaba potrebno je uzeti u obzir kardiovaskularni i opći status bolesnika te istovremenu primjenu kardiotskičnih tvari kao što su fluoropirimidini. **Poremećaji oka:** Bolesnici sa znakovima i simptomima koji ukazuju na keratitis kao što su akutna ili pogoršavajuća: upala oka, suženje, osjetljivost na svjetlost, zamrčen

vid, bol u oku i/ili crvenilo oka trebaju odmah biti upućeni specijalisti oftalmologu. U slučaju potvrđene dijagnoze ulceroznog keratitisa liječenje cetuximabom treba privremeno ili trajno prekinuti. U slučaju dijagnosticiranog keratitisa potrebno je pažljivo razmotriti dobrobiti i rizike nastavka liječenja. Cetuximab treba koristiti oprezno u bolesnika s anamnezom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jako suhim okom. Uporaba kontaktnih leća također je čimbenik rizika za nastanak keratitisa i ulceracija. **Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s mutiranim RAS tumorima:** Cetuximab se ne smije koristiti za liječenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom čiji tumori imaju RAS mutaciju ili kod kojih je RAS status tumora nepoznat. Rezultati iz kliničkih ispitivanja pokazuju negativan omjer dobrobiti i rizika kod tumora s RAS mutacijom. Posebice su u tih bolesnika zabilježeni negativni učinci na preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) kad se lijek koristio kao dodatak protokolu FOLFOX4. Slični nalazi prijavljeni su kad se cetuximab davao kao dodatak XELOX-u u kombinaciji s bevacizumabom (CAIRO2). Međutim, u ovom ispitivanju nisu dokazani ni pozitivni učinci na PFS ili OS u bolesnika s tumorima tipa „divljeg tipa“ KRAS. **UČESTALE NUSPOJAVE:** Glavne nuspojave lijeka su kožne reakcije koje se pojavljuju kod više od 80% bolesnika, hipomagnezija koja se pojavljuje kod više od 10% bolesnika i reakcije povezane s infuzijom koje se pojavljuju s blagim do umjerenim simptomima kod više od 10% bolesnika a s teškim simptomima kod više od 1% bolesnika. Hipomagnezija, dehidracija, naročito kao posljedica dijareje ili mukozitisa; hipokalcemija; anoreksija koja može dovesti do pada tjelesne težine. Glavobolja. Konjunktivitis. Proljev, mučnina, povraćanje. Porast razina jetrenih enzima (ASAT, ALAT, AP). Kožne reakcije*. Blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom*; upala sluznice, u nekim slučajevima teška. Upala sluznice može dovesti do epistakse. Teške reakcije povezane s infuzijom*, umor. **DOZIRANJE I NAČIN UPORABE:** Erbitux se mora primijeniti pod nadzorom liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičkih lijekova. Tijekom infuzije, i najmanje 1 sat nakon infuzije, potrebno je pomno pratiti bolesnika. Mora se osigurati dostupnost opreme za oživljavanje. Prije prve infuzije, bolesnik mora primiti premedikaciju antihistaminicima i kortikosteroidima. Ova se premedikacija preporučuje prije svih sljedećih infuzija. Erbitux se kod svih indikacija primjenjuje jednom tjedno. Početna doza je 400 mg cetuximaba po m² tjelesne površine. Sve sljedeće tjedne doze su 250 mg cetuximaba po m². **Kolorektalni karcinom:** Kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, cetuximab se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom ili kao samostalan lijek. Prije početka liječenja Erbituxom potrebno je potvrditi RAS (KRAS i NRAS) status „divljeg tipa“. Mutacijski status mora se odrediti u iskusnom laboratoriju korištenjem validirane metode testiranja za detekciju KRAS i NRAS (eksoni 2, 3 i 4) mutacija. Pri istodobnoj primjeni kemoterapeutika, za njihovo doziranje ili promjenu preporučene doze pogledajte upute za dotični lijek. Oni se ne smiju primijeniti u vremenu kraćem od jednog sata nakon kraja infuzije cetuximaba. Preporučuje se da se liječenje cetuximabom nastavi do progresije postojeće bolesti. **Karcinom pločastih stanica glave i vrata:** Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom pločastih stanica glave i vrata, cetuximab se primjenjuje u kombinaciji sa zračenjem. Preporučuje se liječenje cetuximabom započeti jedan tjedan prije početka zračenja te liječenje cetuximabom nastaviti do kraja zračenja. Kod bolesnika s rekurentnim i/ili metastatskim karcinomom pločastih stanica glave i vrata, cetuximab se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine koji slijedi cetuximab kao terapija održavanja do progresije bolesti. Kemoterapija se ne smije primijeniti u vremenu kraćem od jednog sata nakon završetka infuzije cetuximabom. Erbitux 5 mg/ml primjenjuje se intravenski putem infuzijske pumpe, obične infuzije ili injekcijske pumpe (za upute o rukovanju, vidjeti dio 6.6). Kod početne doze, preporučeno vrijeme infuzije je 120 minuta. Za sljedeće tjedne doze, preporučeno vrijeme infuzije je 60 minuta. Najveća brzina infuzije ne smije premašiti 10 mg/min. **Posebne populacije:** Do danas su istraženi samo bolesnici s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom. Cetuximab nije istraživao kod bolesnika s prethodno postojećim hematološkim poremećajima Kod starijih osoba nije potrebna prilagodba doze, ali ovo je iskustvo ograničeno kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina. **Pedijatrijska populacija:** Djelotvornost cetuximaba kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nisu identificirani novi sigurnosni signali u pedijatrijskih bolesnika prijavljeni u ispitivanju od faze I. Nema relevantne primjene cetuximaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenim indikacijama. **Način izdavanja:** ZA HRVATSKOJ: Merck d. o. o. Andrije Hebranga 32-34, Zagreb. **DATUM REVIZIJE TEKSTA:** 06/2014. Erbitux® je zaštitni znak tvrtke Hrvatskoj: Merck d. o. o. Andrije Hebranga 32-34, Zagreb. **STAVLJANJE LJEKA U PROMET:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Njemačka. **Lokalni zastupnik nositelj odobrenja u Hrvatskoj:** Merck d. o. o. Andrije Hebranga 32-34, Zagreb. **EUROPEJSKI ZASTUPNIK:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Njemačka. **ERBITUX®** je zaštitni znak tvrtke Merck KGaA. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>. Prije propisivanja obavezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstva lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku. **Samo za zdravstvene radnike. Literatura:** 1. Stintzing S et al. ECC 2013. Abstract no. E17-7073. 2. Ciardiello F et al. ASCO 2014. Abstract no. 3506. MSER016/271014.

**SEDMI SIMPOZIJ I GODIŠNJI SASTANAK HRVATSKOG
DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a**

s međunarodnim sudjelovanjem

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, Tihana Govorčinović, Davorin Herceg, Martina Kranjec Šakić,
Sven Kurbel,
Klaus Meier, Vesna Pavlica,
Stjepko Pleština, Marko Skelin,
Robert Šeparović, Dragan Trivanović,
Željko Vojnović, Damir Vrbanc,
Darko Županc

TAJNIK

Dr. sc. Borislav Belev
Zavod za internističku onkologiju
Klinika za onkologiju
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12
10000 Zagreb
Tel.: 01/2388 725 ili 2388 155
Fax.: 01/2376 030
e-mail: borislavbelev@gmail.com

STRUČNE OBAVIJESTI

Prof. dr. sc. Damir Vrbanc
Zavod za internističku onkologiju
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
Tel.: 01/2388 155
Fax: 01/2376 030
e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Uredili: Prof dr Damir Vrbanc, Dr sc Borislav Belev i Mr sc Ivan Bilić

7. SIMPOZIJ I GODIŠNJI SASTANAK

HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a

PETAK 14.11.2014.

08.30-08.35	Pozdravna riječ
08.35-10.35	Novosti u bazičnim istraživanjima u onkologiji Voditelji: Z. Dembić, K. Pavelić, A. Kulić ▪ Uloga i potencijal regulacije imunoloških mehanizama u novim terapijama raka / Z. Dembić, Oslo ▪ Nove paradigme o metastazama / K. Pavelić ▪ Clinical Significance of Circulating DNA and microRNA in the Blood of Cancer Patients / H. Schwarzenbach, Hamburg ▪ Solid tumors, dissemination and tumor stem cells / M. Balić, Graz ▪ Jetrene metastaze kolorektalnog podrijetla – novi pogled na patogenezu / R. Dobrila-Dintinjana ▪ Primjena nanotehnologije i RNA interferencije u onkologiji / D. Županc
10.35-10.50	Pauza za kavu
10.50-11.45	Kongresna izvješća Voditelji: N. Dedić Plavetić, S. Pleština, M. Skelin ▪ ASCO highlights / izvješće s godišnjeg sastanka Američkog društva za kliničku onkologiju održanog u Chicagu / S. Pleština ▪ ECCO / ESMO highlights / izvješće s kongresa Europskog društva za internističku onkologiju održanog u Amsterdamu / N. Dedić Plavetić ▪ 5th World Congress IFHNOS and Annual AHNS Meeting highlights / Z. Rakušić
11.45-12.15	Osobitosti prijavljivanja nuspojava u onkologiji / V. Macolić-Šarinić, D. Krnjić, N. Mirošević – Skverce
12.15-13.10	Satelitski simpozij / Roche /
13.10-14.05	Ručak
14.05-15.00	Satelitski simpozij / Sanofi-Aventis /
15.00-16.00	Sekcija u spomen prim.dr. Rudolfa Tomeka Voditelj: R. Šeparović ▪ Uloga CA 125 u liječenju uznapredovalog raka jajnika / I. Badžek ▪ Hipertenzija povezana s bevacizumabom kao biomarker kod liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva / J. Pinjatela ▪ Neoadjuvantno liječenje solidnih tumora – neopravdano zapostavljen pristup liječenju / T. Silovski
16.00-16.30	Predstavljanje knjige Medicinska /Internistička onkologija / S. Bešlija, D. Vrbanc
16.30-16.50	Pauza za kavu
16.50-17.20	Mini simpozij / Novartis /
17.20-17.45	Dijagnostika i liječenje kardiomiopatija uzrokovanih kemoterapijom / A. Barac, Washington Voditelji: D. Herceg, M. Vidović
17.45-18.30	Nuspojave novih sistemskih terapija ▪ Anti EGF terapija / I. Bilić ▪ Nuspojave TKI / M. Gnjiđić ▪ Nuspojave inhibitora angiogeneze / Ž. Vojnović
	GODIŠNJA SKUPŠTINA
20.15	VEČERA

SUBOTA 15.11.2014.

08.45-10.25 **Novosti u liječenju solidnih tumora**

Voditelji: S. Kurbel, B. Čučević

- Novosti u liječenju melanoma / D. Herceg
- Novosti u liječenju GI tumora / B. Belev
- Novosti u liječenju karcinoma pluća / B. Čučević
- Primjena imunoterapije danas u liječenju solidnih tumora / S. Kurbel
- Update cancer Cachexia / H. J. Seitz, Hamburg

10.25-10.40 Pauza za kavu

10.40-11.35 **Rak dojke**

Voditelj: S. Bešlija

- Lezije bradavice dojke / J. Jakić-Razumović
- Novosti u sistemske terapiji raka dojke / D. Vrbanec
- Prikaz novih smjernica u liječenju raka dojke /ESMO, ASCO / T. Badovinac

11.35-11.55 Biosimilar / B. Belev

12.00-12.15 Onkološka farmacija / K. Meier

12.15-13.10 Satelitski simpozij / Merck /

13.10-14.05 Ručak

14.05-15.00 Satelitski simpozij / Amgen /

15.00-15.50 **Dileme i kontroverze u liječenju GI tumora**

Voditelji: R. Dobrila Dintinjana, D. Županc, Ž. Vojnović

- Adjuvantno liječenje karcinoma želuca / J. Grah
- Mucinozni tumori GI trakta – terapijski pristup / M. Vidović
- Rak rektuma – multidisciplinarni pristup / M. Pavlović

15.50-16.10 Pauza za kavu

16.10-17.30 **Psihosocijalni aspekti u onkologiji**

Voditelji: I. Bilić, Lj. Vazdar

- Psihosocijalni distres kod onkološkog bolesnika / Lj. Vazdar
- Sindrom profesionalnog sagorijevanja u onkologa / R. Šeparović
- Sadašnja i buduća problematika u palijativnoj skrbi – perspektiva hospicija / Z. Lončar
- Okrugli stol: Kontinuitet zdravstvene skrbi onkološkog bolesnika – iskustva iz svakodnevnog rada

Sudionici:

Zoran Lončar (anesteziolog, Klinika za traumatologiju, Hrvatski centar za palijativnu skrb)

Ljiljana Hoić (med. sestra, Mobilni palijativni tim grada Zagreba)

Igor Fedešin-Grahovac (duhovnik, Hrvatski centar za palijativnu skrb)

Vilim Kolarić (dr.med. Bolnica Klenovnik)

Med. sestra za planirani otpust (KZT)

17.30-18.30 **Prikaz izabranih slučajeva liječenja onkoloških bolesnika**

Voditelj: B. Belev

Sudionici : D. Trivanović, D. Opačić, F. Grubišić - Čabo, M. Čonkaš, M. Koršić

Prikaz izabranih postera

Voditelji: S. Kurbel, B. Belev

Zatvaranje sastanka

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

ČETVRTAK 13.11.2014

14.00-18.30 Predkongresna radionica

V. Pavlica, D. Vrbaneć, R. Šeparović, M. Skelin, Ž. Babić:

Kritičko čitanje kliničkih studija

Maksimalni broj sudionika je 36, a za ostale zainteresirane biti će naknadno organizirana radionica.

PETAK 14.11.2014

Program 7. simpozija i godišnjeg sastanka Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a

SUBOTA 15.11.2014.

08.30-11.30 Radionica

Voditelji: Ž. Krznarić, D. Kuruc, R. Šeparović, M. Skelin, T. Govorčinović,

M. Kranjec-Šakić, D. Arbanas, V. Pavlica:

Ljekarničko savjetovanje onkološkog bolesnika vezano uz enteralnu prehranu

12.15-13.10 Satelitski simpozij / Merck /

13.15-14.05 Ručak

14.05-15.00 Satelitski simpozij / Amgen /

15.00-18.00 Voditelji: V. Pavlica, M. Koroman i M. Skelin

- Novi lijekovi u onkologiji / D. Vrbaneć
- Šećerna bolest i karcinom – uzrok ili posljedica / D. Rahelić
- Onkološki ljekarnik član multidisciplinarnog tima: analiza medikacijskih pogrešaka kao rezultat nadzora nad kemoterapijom u svakodnevnom radu / D. Kuruc, V. Pavlica
- Sigurna primjena antineoplastičnih lijekova kao rezultat sustavnog razvoja centralne priprave AL / L. Gajski, V. Pavlica
- Prikaz postupaka za dekontaminaciju prilikom istjecanja citotoksičnih lijekova / A. Toplak
- Dose-dense terapija: definicija i klinička primjena / V. Pavlica, R. Šeparović
- Savjetovanje onkološkog bolesnika vezano uz oralnu primjenu AL i suportivne terapije vezano za bolničko i javno ljekarništvo / M. Koroman, D. Arbanas, S. Antolović-Gavrić, V. Pavlica
- Prikaz studentske prakse onkološkog ljekarništva / V. Pavlica, R. Šeparović, M. Skelin

Zatvaranje sastanka

Uloga i potencijal regulacije imunoloških mehanizama u novim terapijama raka

Zlatko Dembić

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

Metastatski solidni tumori su karakterizirani s deset osobina od kojih je svaka opravdani terapijski cilj. Najčešće su terapije usmjerene prema ograničavanju tumorskih osobina poput: 1) nezavisnog i neprestanog rasta, 2) izbjegavanja apoptoze, 3) pro-angiogeneze, 4) invazivnosti i metastaziranja, dok su rjeđe usmjerene prema smanjivanju: 5) rezistencija na lijekove, 6) poremećaja metabolizma, 7) genetske nestabilnosti, 8) besmrtnosti stanica, ili reakcija tijela protiv tumora poput 9) upale i 10) izbjegavanja napada imunoloških stanica. Terapije uperene u kontrolu potonjeg čimbenika su u porastu. Pretragom internetskog portala za kliničke pokuse ("ClinicalTrials.gov"), početkom novembra 2014, nađeno je 56 prijavljenih studija koje imaju kao glavnu ili adjuvantnu terapiju inhibiciju jedne važne imuno-modulirajuće komponente – "Programmed Death-1" (PD-1) molekule putem antitijela specifičnog za PD-1 ili protiv njenog liganda (PD-L1). Navedene studije su velikom većinom u fazi regrutiranja ispitanika za fazu I (njih 45), a ohrabrene su optimističkim rezultatima prijašnjih, sada već u višim fazama studija (11) skoro svih najvažnijih farmaceutskih tvrtki poput AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, GlaxoSmithCline, Merck & Co, Pfizer, Roche, Serono, kao i nekih novih (CureTech).

PD-1 je inhibitorni receptor na površini aktiviranih T limfocita i interakcija s njenim ligandom PD-L1 (izraženim na tumorskim stanicama) se smatra mehanizmom koji omogućuje raku izbjegavanje ubijanja putem T stanica specifičnih za tumorske antigene, i na tome počiva logika inhibicije njihove interakcije.

Studije u životinjama i ljudima ukazuju da PD-1+ T stanice također izražavaju dodatne inhibitorne receptore poput BTLA, CTLA-4, CD160, CD244, LAG-3, TIM-3 i druge. Zbog toga blokiranje samo PD-1 molekula možda neće biti dovoljno da se vrati funkcija anti-tumorskih T limfocita. Budući da su CTLA-4 i TIM-3 izražene na intra-tumorskim T stanicama kod npr. folikularnog limfoma, sama terapija protiv CTLA-4 (ipilimumab) je već pokazala poboljšanje kliničkih znakova. Vjerojatno je moguće da kombinacijom različitih inhibitora inhibicijskih molekula se može postići još bolji terapijski učinak protiv skoro svih vrsta tumora.

Navedeno povećanje odnosno povratak imunoloških terapija u kliničku praksu najavljuju optimizam za budućnost medicinske onkologije. Nedavno objavljene studije o učincima anti-PD-1 terapije (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) na različite forme solidnih tumora (bubrega, melanoma, raka ne-malih stanica pluća, kolona i folikularnog limfoma) daju nadu za poboljšanje terapija različitih tipova raka u budućnosti.

Nove paradigme metastaziranja

Krešimir Pavelić

Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Proces metastaziranja zaokuplja veliku pažnju znanstvenika. Razlog tome nije samo činjenica da metastaze predstavljaju izravni uzrok smrtnosti preko 90% oboljelih od raka, već i složenost tog procesa tj. staničnih i molekularnih mehanizama koji do danas nisu dovoljno istraženi pa time niti posve razumljivi. Stoga i ne čude pokušaji novih objašnjenja procesa metastaziranja koji se ne temelje isključivo na tezi o izdvajanju stanica iz primarnog sijela i koloniziranja udaljenih područja. S tim u vezi postavljena je i hipoteza prema kojoj je metastaza u određenom broju slučajeva paralelna bolest koja nema veze s primarnim tumorom.

U svojem izlaganju razmotrit ću tri teorije koje su u stanovitim dijelovima i preklapaju: teorija matičnih stanica, teorija fuzije stanica i autofagije i teorija upale. Poseban će naglasak biti stavljen na potencijalne učinke kemo- i radioterapije na formiranje metastaza. Kako se u nekim novim teorijama isprepliću slični mehanizmi, pokušat ću približiti i povezati neke zajedničke čimbenike poput npr. uloge matičnih stanica u nastanku metastaza.

Clinical Significance of Circulating DNA and microRNAs in the Blood of Cancer Patients

Heidi Schwarzenbach

Department of Tumor Biology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany

During cancer development, tumor cells release their nucleic acids into the blood circulation. This process occurs by apoptotic and necrotic cell deaths along with active cell secretion resulting in high levels of circulating DNA and RNA in the blood of cancer patients. As circulating, cell-free tumor nucleic acids may reflect the characteristics of the primary tumor and even of micrometastatic cells, they may be excellent blood-based biomarkers for screening cancer, including the effects of therapeutic interventions.

Here, we show that cell-free DNA circulates predominantly as nucleosomes in human blood. The increased activities of caspases 3 and 7 observed in the blood of breast cancer patients with advanced tumor stages and metastatic disease may contribute to the rise in the serum levels of nucleosomes. We also observed a significant upregulation of protease activities in the blood of these patients substantiating the active role of proteases in tumor progression and metastases. Performing microsatellite analyses of circulating DNA, we found that LOH (Loss Of Heterozygosity) at the tumor suppressor gene Cyclin D2 correlates with a shorter overall survival of breast cancer patients.

In the blood circulation of cancer patients, deregulated levels of microRNAs (miRs) are also detectable. These small non-coding RNA molecules are relatively stable in blood. They inhibit post-transcriptionally the expression of numerous genes (including tumor suppressor genes) by binding specifically to the 3' untranslated-region (UTR) of their target mRNA. We quantified circulating cell-free and exosomal microRNAs in the blood of breast cancer patients, and detected that the increased serum levels of exosomal miR-373 are linked to triple negative and more aggressive carcinomas. Functional analyses showed that miR-373 downregulated protein expression of the estrogen receptor, and inhibited apoptosis induced by camptothecin. Moreover, the differential plasma levels of miR-107 and miR-130a were associated with different breast cancer subtypes, as well as cell proliferation and invasion.

In summary our findings show that the investigation of circulating nucleic acids is particularly suited for the approach of „liquid biopsy“. The identification of genetic alterations of cell-free DNA and the quantification of deregulated levels of cell-free and exosomal microRNAs in the blood of cancer patients may expand our understanding of carcinogenesis and their pathogenic function in carcinoma.

Solid tumors, dissemination and tumor stem cells

Marija Balić

Medizinische Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Onkologie

Recent findings have revealed cancer as a disease with remarkable heterogeneity and complexity. Specifically, intratumoral heterogeneity has been associated with therapeutic failure and drug resistance and poses considerable clinical challenges to finding effective treatment modalities. Assessing tumor heterogeneity is clinically important for developing novel and efficient targeted therapy concepts. Circulating tumor cells have emerged as surrogate biomarkers to study metastasis and assess tumor heterogeneity. Molecular profiling of CTCs may help to identify specific subsets of CTCs with tumorigenic potential and paves the way for developing therapies specifically targeting these cells. In metastatic breast cancer and several other cancers the presence of larger number of CTCs has impacted survival of patients, and moreover, CTCs have been used as a tool to monitor treatment efficacy. Various enrichment methods have been used to detect and characterize CTC, including the size-based microfilter employed in our studies.

Based on retrospective analyses of primary tumor surgery in metastatic patients, few prospective clinical trials in primary metastatic breast cancer have been initiated to evaluate the impact of primary tumor surgery on the outcome of patients. First analyses have suggested that a proportion of patients might benefit from such an approach and for at least a proportion of patients surgery of primary tumors may be deteriorating. ABCSG 28 is an Austrian multicentric prospective study addressing the impact of primary tumor surgery in primary metastatic breast cancer patients. Translational research in this clinical study evaluates the role of breast cancer stem cells and circulating tumor cells and circulating DNA to help identify biomarkers associated with progression.

Colorectal cancer metastases - new insight on pathogenesis

Renata Dobrila Dintinjana

Dpt. for Radiotherapy and Oncology, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia

More than 1.2 million colorectal cancers (CRCs) are diagnosed every year worldwide, accounting for approximately 10% of all cancers and CRCs remains the fourth most common cause of cancer-related death in western countries.

Metastases formation is the principle cause of cancer treatment failure and is responsible for nearly all deaths from CRC. By the time primary CRCs are discovered, subclinical or clinically relevant liver metastases have already occurred through a highly selective and inefficient process in which a subpopulation of cells within a tumor spread to distant organs. Alteration of gene expression in these cells leads to transformation, growth, angiogenesis, invasion, dissemination, survival in the circulation, and attachment in the organ of metastases. After the lymph nodes, liver is the second most commonly involved organ by cancer metastasis. Once the tumor cell has attached in the liver, it must respond appropriately to the new microenvironment, which includes being able to use growth factors and blood vessels from the liver for the benefit of the tumor mass and for further invasion.

A liver malignancy of colorectal origin remains a long lasting clinical problem with dismal and poor prognosis. Most patients with liver metastases will die of their disease; surgical resection offer 50% of 5 year survival to selected patients. Dismal prognosis of liver metastases is due to low resect ability rate and high rate of intrahepatic recurrence due to multifocality of lesions, dormant metastasis, circulating tumor cells (CTCs) and disseminated tumor cells (DTCs). Liver metastases are multiple in about 80% of patients; tumor size varies and that infers that cancer cells might have spread in various time interval. Disseminated tumor cells in bone marrow are usually dormant cells and have a very long survival time (up to 20 years) and in the moment of diagnosis in patients without metastasis they can be detected in large proportion in regional lymph nodes and bone marrow (50-90%). Circulating tumor cells (CTCs) detach from primary tumor in vasculature and under favorable conditions form metastatic foci (only 0,01-0,05% of cells present in vasculature). Because the detection of CTCs is possible only if there is a permanent new afflux of tumor cells, CTCs are sign of tumor progression and can be used as liquid biopsy for detection of early metastasis, prognosis and efficacy of therapy.

In CRC, CTCs are a predictor of high potential for tumor recurrence and 50% of patients with CTCs detected intra-operatively will develop liver metastasis regardless of type of operation.

Hemodynamics and microenvironmental factors in liver provide a favorable milieu to CTCs for the survival and growth through the multistep process which involve microvascular phase (retention and death), angiogenic micrometastasis phase (survival and adhesion) and established hepatic metastasis phase (colonization).

Current therapies directed at metastatic disease of the liver have had minimal impact on outcome and current treatment regimens are unlikely to significantly alter the natural history of liver metastases. Understanding the molecular and biologic mechanisms of liver metastases will possibly direct development of rational therapeutic strategies.

Primjena nanotehnologije i RNA interferencije u onkologiji

Darko Županc

Odjel za internističku onkologiju, Zavod za radioterapijsku i internističku onkologiju, Klinika za tumore Zagreb, Klinički Bolnički Centar Sestre Milosrdnice

Nanotehnologija koja se pojavila kao zamisao sredinom prošlog stoljeća, postala je značajni dio ljudske djelatnosti, te je kao takva našla primjenu u različitim granama industrije i medicine. Nanotehnologijom kreirani nanočestice s inkorporiranim farmakoaktivnim supstancijama našli su svoje mjesto u terapiji i dijagnostici u mnogim područjima medicine pa tako i u onkologiji. Napredak u istraživanju distribucije nanočestica u tumorskom tkivu pokazao je važnost EPR efekta (povećana permeabilnost i retencija) koji omogućuje nakupljanje nanočestica u tumorskom tkivu, no novija istraživanja pokazala su važnost i nekih drugih fenomena koji također utječu na distribuciju. Nanočestice s inkorporiranim citostaticima kao što su lipozomalni doxorubicin i nab-paclitaxel su standardni dio kliničke prakse, a kliničke studije uspoređujući ih sa standardnom kemoterapijom pokazale su ne samo održanu nego i poboljšanu antitumorsku aktivnost uz smanjenje toksičnih nuspojava koje su bile prisutne kada su ti citostatici aplicirani standardno. Kombinirajući lipozomalni doxorubicin i nab-paclitaxel s drugim citostaticima i biološkom terapijom posebno kod Her2 pozitivnog karcinoma dojke dobiveni su dobri rezultati antitumorskog djelovanja uz smanjene toksičnih nuspojava.

Istraživane su i druge nanoplatforme kao što su polimerne micelle, lipozomi s antitijelima na Her2 koji su imali inkorporirani doxorubicin, lipozomi s inkorporiranim siRNA, no uglavnom na tumorskim ksenograftima karcinoma dojke i drugih malignih tumora, no bez kliničke primjene, za sada. Nove spoznaje vezane za tumorski rast i pronalaženje novih mogućih ciljeva terapije kod malignih tumora primjenom nanotehnologijom kreiranih nanočestica s više funkcija pružiti će vjerojatno u budućnosti veću mogućnost personalizacije u terapiji.

Literatura:

1. Gribin J, Gribin M Richard Feynman: A life in science. Dutton. 1997: st. 170.
2. Taniguchi N On the basic concept of nanotechnology. Proceedings of the international conference on production engineering. Tokyo 1974, Part II
3. Harrington KJ, Syrigos KN, Vile RG. Liposomally targeted cytotoxic drugs for the treatment of cancer. J Pharm Pharmacol 2002;54(12):1573-600.
4. Alpay NS, Klostergaard J The EPR Effect as the Critical event in the decathlon of nanoparticle targeting to tumors. JSM Nanotechnol Nanomed 2013;1(2):1011-1013.
5. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15(3):440-9.
6. Deng ZJ et al Layer by layer for systemic codelivery of an anticancer drug and siRNA for potential triple-negative breast cancer. ACS Nano 2013;7(11):9571-84.
7. Xu R, Huang Y, Mai J, Zhang G, et al. Multistage vectored siRNA targeting ataxia-telangiectasia mutated for breast cancer therapy. Small 2013;9(9-10):179-808.

Osobitosti prijavljivanja nuspojava za lijekove protiv zloćudnih bolesti

Viola Macolić Šarinić¹, Nikica Mirošević Skvrce¹, Darko Krnić¹

¹Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, Zagreb

Uvod: Farmakovigilancija jest skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. Farmakovigilancija kod lijekova za zloćudne bolesti predstavlja poseban izazov zbog dobro poznatih karakteristika navedenih lijekova.

Cilj predavanja je osvijestiti kod liječnika važnost kontinuiranog praćenja sigurnosnog profila lijeka i pokazati na koje sve načine mogu doprinijeti sigurnoj primjeni lijekova sudjelujući u farmakovigilancijskim procesima kao što su prepoznavanje i prijavljivanje nuspojava, primjena mjera minimalizacije rizika, praćenje uputa predviđenih edukacijskim materijalima i sl. Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti predstavljaju školski primjer važnosti koncepta „svakodnevnog praćenje omjera koristi i rizika“ u kojem upravo liječnici igraju najvažniju ulogu (u suradnji sa regulatorom - Agencijom za lijekove i medicinske proizvode – HALMED). Predavanje će poslužiti kao praktičan vodič za sve koji se u svakodnevnoj praksi susreću s velikim brojem nuspojava: predavači će dati jasne smjernice na koje nuspojave treba usredotočiti pažnju upoznavajući sudionike s konceptima „ozbiljne nuspojave“, „neočekivane nuspojave“ te „designated medical events“. Predstaviti će se i novi načini prijave nuspojava lijekova kroz korištenje HALMED-ove stranice, portala za zdravstvene radnike, razvoj aplikacija za smartphone i sl.

Ishodi učenja: Nakon predavanja, sudionici će biti upoznat s osnovnim farmakovigilancijskim konceptima. Poseban naglasak stavit će se na načine kojima liječnici kroz svoju svakodnevnu praksu mogu doprinijeti osiguranju sigurnosti primjene lijekova za svoje pacijente.

Uloga CA 125 u liječenju uznapredovalog raka jajnika

Iva Badžek

Klinika za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

Tumorski biljeg CA 125, glikoprotein koji se sintetizira u stanicama jajnika, gušterače, peritoneuma i pleure, prvi put je opisan prije više od 30 godina i od tada se koristi kao pouzdan tumorski biljeg u dijagnostici, praćenju i liječenju raka jajnika. Postoje četiri primarne uloge testiranja CA 125, a to su: prevencija, dijagnoza raka jajnika, praćenje tijeka liječenja te detekcija povrata bolesti nakon terapije. Tumorski se biljeg CA 125 u prevenciji raka jajnika nije pokazao vrlo pouzdanim, obzirom na nisku osjetljivost testa (50%) u ranim stadijima bolesti, kao i zbog velikog broja lažno pozitivnih nalaza. U tijeku liječenja, praćenje CA 125 može igrati važnu ulogu, no pokazalo se, samo u bolesnica koje su prije liječenja imale znatno povišen nalaz. Najvažnija uloga tumorskog biljega u liječenju raka jajnika je u detekciji povrata bolesti nakon provedenog liječenja. Više od polovice bolesnica će nakon provedene terapije imati kompletni odgovor, u vidu normalizacije vrijednosti CA 125 i slikovnom će obradom biti bez znakova bolesti. Porast CA 125 – biokemijski recidiv, obično prethodi kliničkom povratu bolesti za 2-6 mjeseci. Sukladno tome nametnulo se pitanje kada započeti s terapijom, odmah po biokemijskom recidivu ili tek kod kliničkog recidiva. MRC OV05/EORTC 55955 studija usporedila je učinak rane terapije (nakon biokemijskog recidiva) te odgođene terapije tek kod kliničkog recidiva bolesti. Nakon 56,9 mjeseci praćenja, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između bolesnica koje su primile ranu i odgođenu terapiju, štoviše primjena rane terapije pogoršala je kvalitetu života bolesnica. Stoga je preporuka, kod biokemijskog recidiva bolesti, opservacija do pojave kliničkog recidiva, hormonska terapija ili uključanje u studiju. Tek pri pojavi kliničkog recidiva bolesti uputno je započeti sistemsko liječenje.

Hipertenzija povezana s bevacizumabom kao biomarker kod liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva

Jerolima Pinjatela

Klinika za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

Bevacizumab je humanizirano anti-VEGF monoklonalno antitijelo čija je primjena pokazala značajnu kliničku učinkovitost u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega, obzirom da produžuje vrijeme do progresije bolesti i sveukupno preživljenje kada se koristi uz standardnu kemoterapiju. Bevacizumab ne pridonosi povećanoj toksičnosti povezanoj s kemoterapijom i uglavnom se dobro podnosi, ali zabilježene su neke važne nuspojave (proteinurija, hipertenzija, krvarenje, arterijska i venska tromboembolija, perforacija u području gastrointestinalnog trakta) te su ponuđene smjernice za njihovo praćenje i liječenje. Uzrok nastanka hipertenzije nije potpuno jasan. Smatra se da bi hipertenzija mogla biti posljedica smanjene proizvodnje nitrit-oksida (NO) blokiranjem VEGF receptora. Smanjena produkcija NO vodi smanjenom izlučivanju natrija što zajedno može voditi hipertenziji. Klinička implikacija hipertenzije povezane s bevacizumabom još nije sa sigurnošću utvrđena te da bi se ustanovila njena prognostička i prediktivna vrijednost povedeno je i analizirano nekoliko studija na osnovu kojih su doneseni različiti zaključci.

Neoadjuvantno liječenje solidnih tumora – neopravdano zapostavljen pristup liječenju

Tajana Silovski

Klinika za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

Neoadjuvantna terapija je oblik liječenja koji se primjenjuje prije primarne terapije obično kirurškog zahvata. Primjenjuje se kako bi se inoperabilni ili neresektabilni tumori smanjili i doveli u stanje lakšeg kirurškog odstranjenja, a sve s pozitivnim utjecajem na sveukupno preživljenje i preživljenje bez povrata bolesti. U kojem trenutku, u određenog bolesnika, liječenje treba započeti neoadjuvantnom terapijom (kemoterapijom, zračenjem ili združenom kemoradioterapijom), odlučuje se na multidisciplinarnim timovima koji postoje uglavnom samo u tercijarnim centrima, a u kojima se nalaze kirurg, radiolog, citolog/patolog, radioterapeut i internistički onkolog. Primjena neoadjuvantne kemo +/- radioterapije sve je prisutnija u smjernicama za liječenje brojnih solidnih tumora kao što je rak dojke, rektuma, jednjaka, gastroezofagealnog spoja, želuca, mokraćnog mjehura i drugih. Neoadjuvatno sistemsko liječenje bi trebalo razmotriti kod kliničkog stadija IIA i IIB te T3N1M0, a svakako primijeniti kod stadija IIIA (osim T3N1M0) i IIIB raka dojke. Neoadjuvatno kemoradioterapijsko liječenje obavezno bi trebalo provesti u bolesnika s rakom rektuma T3-4 i N0 te u onih s bilo kojim T i N1-2 tumorima. Kod adenokarcinoma jednjaka i gastroezofagealnog spoja (T1b, N+ i T2-4, N-/+) liječenje bi trebalo započeti združenom kemoradioterapijom, dok se kod lokaliziranog raka želuca preferiranim pristupom smatra perioperativna kemoterapija ili postoperativna kemoterapija s kemoradioterapijom. Bolesnike s T2 i T3 tumorima mokraćnog mjehura trebalo bi smatrati kandidatima za neoadjuvantno liječenje kemoterapijom. Nažalost, u Hrvatskoj, inicijalna odluka o individualnom pristupu liječenju onkološkog bolesnika još uvijek se rijetko kad donosi na multidisciplinarnim timovima, čak i u tercijarnim centrima.

Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Management and Role of Cardiac Imaging

Ana Barač

Washington Hospital Center, USA

Research within the field of cardio-oncology has seen substantial growth over the past number of years spanning basic sciences studies defining the mechanisms of disease, translational research efforts to improve upon cardiovascular risk stratification and clinical trials evaluating the effects of cardioprotective strategies. This presentation focuses on the advances in cardiac imaging, echocardiography and cardiac magnetic resonance, and their role in the diagnosis and management of cancer-treatment-related cardiotoxicity. The use of global longitudinal strain by echocardiographic speckle tracking in the detection of subclinical and clinical myocardial injury in cancer patients during or post chemotherapy will be discussed with its potential application in clinical setting. The presentation will include data on the design and status of cardiac safety and prevention clinical trials for patients undergoing cancer treatment with HER2-targeted therapies.

Nuspojave EGFR-inhibitora

Ivan Bilić

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Onkološka terapija je razvojem i primjenom ciljanih, bioloških lijekova dovedena korak bliže idealu personalizirane onkologije – duljem preživljenju uz minimalne nuspojave. Inhibicija tirozin-kinaznih signalnih puteva najeksploatiraniji je farmakodinamski mehanizam među novijim biološkim antineoplasticima. Povijesno, prvi supresori tirozin-kinazne regulacije staničnog rasta razvijeni su upravo na modelu receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR). Nažalost, premda u fazi široke primjene i globalnog praćenja nuspojava imponiraju sigurniji od citostatika, EGFR-inhibitori (EGFRI) unose u kliničku onkološku praksu brojne nove nuspojave, uključivo i mogućnost letalnih reakcija.

Analizirajući profile nuspojava i sigurnosna upozorenja razabiru se neželjeni učinci zajednički čitavoj skupini EGFRI – akneiformni osip i drugi oblici egzantema, fotosenzitizacija, okularni toksicitet (keratitis, konjuktivitis, blefaritis, kseroftalmija) te rijetka pojava intersticijske plućne bolesti.

Izvanstanična EGFR-inhibicija protutijelima (cetuksimab, panitumumab) specifično se može prezentirati infuzijskim reakcijama s obilježjima anafilaksije (hipotenzija, svrbež kože, bronhospazam, sinkopa) uz mogućnost kardiorespiratornog aresta. Osim toga mogu izazvati diselektrolitemije (hipomagnezijemija, hipokalcemija, hipokalemija) i do dva mjeseca nakon prestanka liječenja.

Skupina malih molekula za inhibiciju EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) konzistentnije izazivaju probavne smetnje (proljev, konstipacija, anoreksija), uz već spomenute kožne reakcije. Osim toga, kod unutarstanične inhibicije, moguće su brojne interakcije s lijekovima, na prvom mjestu s varfarinom (zbog sklonosti krvarenju).

Nepredvidljivost toksičnih reakcija na EGFRI obvezuje na pažljivo praćenje, premedikaciju i pravovremenu simptomatsku medikaciju te modifikaciju doze ili prekid tretmana. Poseban oprez obvezatan je kod primjene u bolesnika s preegzistentnim srčanim, plućnim ili jetrenim komorbiditetima, no apsolutnih kontraindikacija nema, osim dokumentirane alergijske preosjetljivosti na aktivnu tvar ili prateće komponente. Oprez je potreban također kod konkomitantne primjene lijekova uz zračenje, zbog moguće pojačane kožne toksičnosti i teških oblika radijacijskih dermatitisa.

Primjena EGFRI zasada je pozicionirana u terapiju metastatskih bolesti, tako da redovito praćenje i primjereno zbrinjavanje odnosno minimiziranje toksičnih učinaka treba kombinirati s ostalim suportivnim metodama liječenja, kako bi se do makimuma iskoristio terapijski potencijal te skupine antineoplastika.

Zbirno gledajući, neželjeni učinci EGFRI otežavaju liječenje i smanjuju kvalitetu života bolesnika, ali ne umanjuju veliki doprinos te skupine lijekova napretku onkološke terapije. Dodatno k tome, najzastupljenija nuspojava - kožne reakcije – mora se validirati uzevši u obzir njihov potencijal pozitivne predikcije odgovora osnovne bolesti na terapiju.

Nuspojave tirozin kinaznih inhibitora

Milena Gnjiđić

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Tirozin kinazni inhibitori (TKI) su novija grupa onkoloških lijekova koji inhibiraju ciljanu molekulu u signalnom putu tumorske stanice odgovornom za rast i širenje tumora. Oni inhibiraju vezno mjesto za ATP na tirozin kinaznom receptoru.

Nakon već više od desetljeća od pojave prvog TKI, imatiniba, svjedoci smo stalnog otkrivanja novih molekula u tumorskoj stanici važnih za preživljenje tumora, koje onda služe kao mete za djelovanje novih lijekova, tzv. ciljane terapija. Neki TKI su danas standard liječenja mnogih tumora, npr. GIST – imatinib, karcinom bubrega – sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, karcinom pluća ne-malih stanica s EGFR mutacijama – erlotinib, gefitinib, ili karcinom pluća s ALK translokacijom – crizotinib, melanom s BRAF mutacijom – vemurafenib, HER-2 pozitivni karcinom dojke - lapatinib.

Lijekovi koji inhibiraju isti signalni put imaju slično djelovanje i slične nuspojave tzv. „class effect“. Osim inhibiranja rasta tumorskih stanica, TKI inhibiraju iste signalne puteve i u zdravim stanicama ili utječu na neke druge molekule i signalne puteve u stanici i tako dovode do neželjenih učinaka.

Najčešće nuspojave su: umor/slabost, kožne promjene - promjena boje, osip, „hand-foot“ sindrom, hematološke - mijelosupresija, gastrointestinalne - stomatitis, mučnina, proljev, endokrinološke - hipotireoza, te kardiovaskularne nuspojave - popuštanje srca, aritmije. Većina nuspojava su blagog do srednjeg stupnja i zato se TKI smatraju relativno dobro podnošljivim lijekovima.

Neke su se nuspojave pokazale kao biomarkeri odgovora na liječenje, kao što su to hipertenzija i hipotireoza kod sunitiniba koje su povezane s dužim preživljenjem.

Za razliku od klasične kemoterapije koja se daje jedno određeno vrijeme, liječenje TKI je često dugotrajno, može trajati i godinama, zbog čega je izuzetno važno prevenirati i liječiti neželjene učinke takve terapije.

Sve se više naglašava važnost dobrog vođenja liječenja kako bi se postigla što veća doza i vrijeme izloženosti lijeku o čemu direktno ovisi dužina preživljenja.

Nuspojave inhibitora angiogeneze

Željko Vojnović

Opća bolnica Varaždin

Antiangiogeni lijekovi, naročito oni u skupini protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), ušli se u klinički armamentarij u liječenju raka. Njihovom primjenom pojavili su se novi oblici neočekivane toksičnosti. Incidencija i ozbiljnost njihovih oblika ima veliku varijabilnost u različitim ispitivanjima. Hipertenzija je jedna od najčešćih posljedica tretmana s anti-VEGF, bilo da se radi o pogoršanju ranije bolesti ili one koja se javlja *de novo*. Zajedno s proteinurijom javlja se temeljem istog patofiziološkog mehanizma. Tromboze i tromboembolijski incidenti u mnogim studijama pokazuju značajno veću učestalost kod primatelja anti-VEGF inhibitora. Rizik kardiovaskularnih događaja značajan je za infarkt miokarda, ali ne i za kardijalno zatajenje ili moždani inzult. Krvarenje predstavlja teže kurabilnu komplikaciju, a najčešća se javlja u vidu epistakse, hemoptize i krvarenja iz probavnog trakta. Postoji mali broj premilinarne podataka koji čine strategiju prevencije navedenih nuspojava.

Melanom danas

Davorin Herceg

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Danas možemo tvrditi bez zadrške da je razvoj novih ciljanih lijekova i imunoterapije u posljednjih nekoliko godina iz temelja promijenio smjernice liječenja metastatskog melanoma (1).

BRAF je ključni član MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) puta, koji regulira tumorski rast i proliferaciju. Mutacije BRAF-a su prisutne kod 50% melanoma i smještene su na kodonu 600, najčešća je (u75%) V600E, koja se rutinski određuje u terapijske svrhe.

Mutacija-specifični inhibitori BRAF vemurafenib i dabrafenib registrirani su velikom broju zemalja, jer su rezultati kliničkih studija s navedenim lijekovima u trenutku objavljivanja predstavljali pravu senzaciju u usporedbi s rezultatima dosadašnjeg liječenja metastatskog melanoma. Vemurafenib pokazuje već u studiji faze I visoki stupanj terapijskog odgovora, a u fazi III (BRIM-3 studija) statistički značajno bolje rezultate od kemoterapije (DTIC-a). Osvježeni rezultati pokazuju ukupno preživljenje 13,9 mj. za vemurafenibsku grupu, u usporedbi za DTIC 9,6 mj. Nuspojave su sasvim drugačije nego kod konvencionalne kemoterapije: prije svega kožne reakcije tipa crvenila (*rash*), fotosenzitivnosti, keratoakantomi, skvamozni karcinom kože (SCC), bradavičaste kožne promjene (2). Nastanak epitelnih tumora tumači se u prisutnosti vemurafeniba, paradoksalnom aktivacijom MAPK puta kod BRAF *wild-type* keratinocita. Drugi mutacija specifični BRAF inhibitor je dabrafenib. Ima u osnovi sličnu efikasnost kao i vemurafenib, ali različite nuspojave, prije svega manje fotosenzitivnosti i kožnih tumora, no češća je vrućica.

Problem ciljane terapije je terapijska rezistencija. Tumači se s više teorija, no može se reći da je rezultat promjene inicijalne mutacije ili aktivacija alternativnih signalnih puteva. Problemu se pokušava doskočiti kombinacijom BRAF i MEK inhibitora, oni bi trebali prevenirati MAPK ovisnu rezistenciju. Druga teorijska prednost kombinacijske terapije može biti smanjenje paradoksalne aktivacije BRAF *wild-type* stanica. Do sada su objavljeni rezultati tri kombinacijske studije faze III.

Prva studija tzv. COMBI-d ispituje kombinaciju dabrafeniba i trametiniba u komparaciji s monoterapijom dabrafenibom. Našlo se za kombinaciju, nakon 9 mjeseci praćenja, signifikantno bolji PFS (HR=0.75; p=0.035), bolji je i ukupni terapijski odgovor (ORR) 67% vs 51%. Rezultati za PFS 9,3 vs 8,8 mj u korist kombinacije su donekle kontroverni i razočaravajući (3).

U studiji COBRIM (vemurafenib+cobimetinib uspoređivan s vemurafenibom) ima sljedeće rezultate: medijan PFS 9,9 za kombinaciju vs 6,2 mj (HR=0.51, P<0.0001) i još nezrele (nakon 9 mj) rezultate za preživljenje; 81.1 vs 72,5% (HR 0.65, P=0.046); povoljnije u korist kombinacije, što znači 49% redukciju rizika progresije i 35% smanjenje rizika smrti u kombinacijskom liječenju. Više je bilo nuspojava trećeg stupnja (gr III) za kombinaciju (65% vs 59%), više retinopatija i više smanjenja EF srca gr II, a manje je bilo kutanih tumora (4).

U trećoj kombinacijskoj studiji COMBI-v komparirana je kombinacija dabrafeniba i trametiniba s vemurafenibom. U ranoj analizi kombinacija poboljšava OS za 31%, a za 44% se reducira progresija bolesti (11.4 vs 7.3 mj). Iste su nuspojave u obje grupe, no manje je kutanih tumora kod kombinacije (4).

Imunoterapija kod liječenja melanoma ima dugu tradiciju, isprva s inteferonom u adjuvantnom liječenju, zatim s interleukinom (IL-2) kod uznapredovale bolesti. Vakcine se zasad nisu pokazale terapijski uspješnima. Noviji

imunoterapijski principi prema svojim rezultatima predstavljaju značajne iskorake u liječenju uznapredovalog i u najmanju ruku su usporedivi, ako ne i bolji u nekim aspektima (duljina trajanja liječenja) s anti BRAF terapijom.

CTLA-4 (citotoksični T-limfocitni antigen 4) uspostavlja kontrolni mehanizam, koji se aktivira za 48 sati nakon aktivacije T-limfocita zbog interakcije B7, koji se nalazi na antigen prezentirajućim stanicama s CD28 na T-limfocitima. CTLA-4 veže se s većim afinitetom za B7 i time prekida aktivaciju T-limfocita. Ista se ponovno uspostavlja, ukoliko se intervenira s protutijelom protiv CTLA-4.

U registracijskoj studiji s ipilimumabom (potpuno humanizirano protutijelo protiv CTLA-4) postiže se poboljšanje OS za 3,6 mj za bolesnike, koji su dobivali ipilimumab u usporebi s kontrolom. Nuspojava liječenja može teoretski biti svaka autoimuna bolest, no najčešće su kožne nuspojave, gastrointestinalne (kolitis, hepatitis), endokrinopatije (hipofizitis, tireoiditis). Nuspojave se liječe kortikosteroidima. U mnogo je slučajeva terapijski odgovor na ipilimumab odložen, javlja se često nakon prolaznog pogoršanja (povećanja lezija). (7) Za respondere, koji je značajno manje nego kod anti BRAF terapije (oko 10%) je zabilježen najduži odgovor od 99 mjeseci.

Drugi način kontrole imunog odgovora je preko PD-1 receptora (*programmed-death-receptora*), koji se nalazi na T-limfocitima, a za njega se veže ligand PD-L1, koji se nalazi na tumoru. Njihovo vezivanje prekida imunološku reakciju na tumorske stanice. Protutijelo protiv PD-1 inhibira navedenu interakciju.

Nivolumab, protutijelo protiv PD-1 receptora u fazi I ima 28% odgovor. Preko pola pacijenata ima dugi odgovor oko godinu dana. Nuspojave lijeka su slične kao kod ipilimumaba, najozbiljnija je pneumonitis, koji je u nekim slučajevima rezultirao smrću (8). Na ESMO 2014. objavljeni su rezultati studije faze III (9), gdje se nivolumab uspoređivao s kemoterapijom po izboru ispitivača, a nakon provedene anti-CTLA-4 imunoterapije. Nakon 5,3 mjeseca terapijski odgovor je bio 32% u usporedbi s kemoterapijom, koja je imala odgovor 11%. Srednje trajanje odgovora terapije nije dostignuto (1,4-10mj.), za kemoterapiju je srednje trajanje bilo 3,6 mj. Jedan je bolesnik imao pneumonitis s fatalnim ishodom.

Konačno treba spomenuti da je u rujnu 2014. registriran u SAD prvi anti-PD-1 lijek: pembrolizumab. Odobrena je ubrzana FDA registracija nakon opsežne studije faze I (173 bolesnika). S obje doze lijeka 2 i 10 mg/kg postignut je isti terapijski odgovor od 26%. 88% bolesnika s terapijskim odgovorom živi bez progresije nakon srednjeg praćenja od 8 mjeseci. Medijan PFS je bio 22 tj. za 2 mg/kg, a 14 tj. za 10 mg/kg. Najčešća nuspojava bila je umor, svrbež, crvenilo kože. Umor je bio jedina gr 3 nuspojava. Očekuje se odobrenje pembrolizumaba i od EMEA-e sljedeće godine (9).

1. Tronnier M i Mitteldorf Ch: Treating advanced melanoma: current insights and opportunities Cancer Managment and Research 2014; 6:349–356.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C i sur.: BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364(26):2507–2516
3. Flaherty KT, Infante JR, Daud A i sur. Combined BRAF and MEK inhibition in melanomas with BRAF V600 mutations. N Engl J Med.2012;367(18):1694–1703.
4. Larkin i sur: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF mutated melanoma. N Engl J Med 2014 Oct (u tisku)

5. Robert C: COMBI-v: A randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. ESMO 2014 Abstract LBA4_PR
6. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A i sur. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. J Clin Oncol 2013;31(26):3182-3190.
7. Grosso J, Horak CE, Inzunza D i sur. Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, CA; Dako North America, Inc., Carpinteria, CA. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO4538). J Clin Oncol 2013;31(Suppl;abstract 3016).
8. Weber J: A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. ESMO 2014 Abstract LBA3_PR
9. Ribas RA i sur: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.

Novosti u liječenju gastrointestinalnih tumora

Borislav Belev

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Nakon dužeg vremena, napokon se događaju pomaci u liječenju **karcinoma gušterače**. Suprotno drugim sijelima tumora gdje se pojavljuju ciljane terapije ili određene genske promjene koje determiniraju terapiju, ovdje se kombinacija dobro poznatih citostatika pokazala vrlo uspješnom u terapiji metastatskog karcinoma gušterače – 5-FU, irinotekan i oksaliplatina (FOLFIRINOX) jest protokol uspoređivan sa gemcitabinom u velikoj multicentričnoj kliničkoj studiji faze III (ACCORD/PRODIGE studija) te se pokazalo značajno duže preživljenje (11,1 prema 6,8 mjeseci) u odnosu na monoterapiju gemcitabinom. Zbog razmjerno visoke toksičnosti, ovaj protokol ima objektivno ograničenja. Treba spomenuti da je od 2009-2012.godine provedena je i randomizirana, multicentrična studija faze III pod nazivom MPACT, koja je uspoređivala primjenu gemcitabina i albumin-vezanog paklitaksela (Abraxane) uz gemcitabin. Radi se o do sada najvećoj studiji faze III u metastatskom karcinomu gušterače koja je pokazala superiornost u Abraxana u kombinaciji sa gemcitabinom u odnosu na gemcitabin, u pogledu ukupnog preživljenja (8,5 prema 6,7 mjeseci), zbog čega je Abraxane registriran i postao jedna od mogućih standardnih opcija u 1.liniji liječenja karcinoma gušterače. Dakle, u kratko vrijeme 2 pozitivne studije faze III koje mijenjaju paradigmu liječenja uznapređovalog karcinoma gušterače.

U liječenju uznapređovalog **karcinoma želuca**, kod kojeg još uvijek nemamo na biomarkeru-selektirano liječenje, također postoje zanimljive novosti. Osobito treba istaknuti imunoterapiju, koja se bazira na djelovanju putem PD-1 i PDL-1. PD-1-receptor-ligande koriste tumori da izbjegnu imunosnom nadzoru. Upravo se to može iskoristiti u liječenju tumora. Pembrolizumab je humanizirano IgG4/kappa isotipno monoklonsko protutijelo dizajnirano da blokira interakciju PD-1 sa ligandima PD-L1 i PD-L2 i tako reaktivira imuni sustav. Od probiranih 162 bolesnika, 39 je bilo PDL-1 pozitivno i uključeno u studiju. Primjena protutijela je bila do 24 mjeseca ili do kompletnog odgovora, progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni cilj je bio stopa ukupnog odgovora (ORR), koji je iznosio 32%. Ispitivanje je faze 1b, toksičnost terapije vrlo prihvatljiva (najčešće hipotireoidizam i slabost). Dobiveni rezultati su vrlo ohrabrujući za nastavak ispitivanja. Kod karcinoma želuca kemoterapijski protokol kapecitabina i cisplatine pokazao je učinkovitost u fazi III kliničkog ispitivanja i smatra se standardnim kemoterapijskim protokolom u neresektabilnog ili metastatskog karcinoma želuca. U fazi I kliničkog ispitivanja kod intraperitonealne bolesti kombiniran je docetaksel kao intraperitonealna kemoterapija u kombinaciji sa XP, sa eskalacijom doze docetaksela kako bi se odredila maksimalno tolerirajuća doza odnosno preporučena doza. Docetaksel se aplicirao intraperitonealno u dozi od 10 mg/m², 1. i 8. dan, kapecitabin u dozi 2x1000 mg/m²/dnevno/14 dana, a cisplatina 60 mg/m² inicijalno, postupno podižući dozu do 80 mg/m². Kombinacija se pokazala sigurnom, slijedi vjerojatno daljnje kliničko ispitivanje. Treba spomenuti da se u posljednje vrijeme pojavljuju i 2 pozitivne studije u 2. liniji liječenja karcinoma želuca: jedna uključuje ramucirumab (studija RAINBOW) koja pokazuje medijan ukupnog preživljenja 8.5 mjeseci u odnosu na 5.9 u grupi sa paklitakselom, na ukupno gotovo 400 bolesnika, a druga tjednu primjenu tjednog paklitaksela pri čemu se tjedni paklitaksel eskalirao doznu u odnosu na standardni (80 mg/m²). Što se tiče **kolorektalnog karcinoma**, provedeno je u zadnje vrijeme određeni broj studija koje se bave terapijom održavanja kod dobrog odgovora ili stabilne metastatske bolesti pri čemu postoje različiti koncepti – terapija održavanja ili kontinuirana. U adjuvantnom liječenju bevacizumab ima negativan

rezultat potvrđen. Što se tiče “head-to-head” usporedbe cetuximaba i bevacizumaba u studiji FIRE-3, pokazano je da je bolje ukupno preživljenje (OS) za cetuximab, ali ne i PFS. Prethodna CALGB-SWOG studija pokazala je bolji PFS i stopu odgovora pak na sve RAS-divlje tipove. Zaključno su ovi protokoli potpuno komparabilni i nema generalnog stave o superiornosti jednog od njih.

Novosti u liječenju NSCLC

Branka Čučević, Marta Koršić, Sonja Badovinac

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac

Era klasične kemoterapije koja se primjenjuje po uhodanim shemama, za sve bolesnike na isti način, pomalo se bliži kraju. Mnoga klinička ispitivanja trude se utvrditi koja od kemoterapijskih kombinacija najbolje odgovara pojedinom bolesniku, uz što manje nuspojava, a što je osobito važno za starije bolesnike i bolesnike s drugim pratećim bolestima. To se osobito odnosi na odluke o primjeni adjuvantne terapije, ili na primjenu kemoterapije u kombinaciji s radioterapijom. Ispitivanja su pokazala da nam u tome može pomoći određivanje farmakogenetskog profila tumora. Tako je na primjer utvrđeno da tumori s visokim razinama ERCC1 (excision repair cross-complementig group 1) slabije odgovaraju na primjenu kemoterapije koja uključuje cisplatinu ili carboplatinu, dok tumori s visokom razinom RRM1 (ribonucleotide reductase subunit 1) slabije reagiraju na primjenu gemcitabina. Istražuju se i mogućnosti primjene takozvane održavajuće (maintenance) kemoterapije. Studije su utvrdile da bolesnici s uznapredovalim NSCLC koji dobro toleriraju kemoterapiju u kombinaciji od dva lijeka (uključujući i lijekove za ciljanu terapiju), bez progresije tumora tijekom terapije, ako nakon 4-6 ciklusa nastave terapiju s pemetrexedom ili s nekom lijekom iz skupine ciljanih lijekova, kao što je erlotinib, mogu očekivati duže preživljenje.

Novija otkrića tumorskih biomarkera pomogla nam je u shvaćanju da terapija tumora mora biti personalizirana, jer je očito da u grupi naizgled istih tumora postoji šarolikost u njihovoj genetici, što ima velikog upliva na odabir ciljanih lijekova. Za sada su najčešći u kliničkoj primjeni lijekovi koji se odnose na mutacije u receptoru EGFR (epidermalnog faktor rasta) što određuju terapijski odgovor na primjenu lijekova poznatih kao inhibitori tirozin kinaze (TKI), kao što su erlotinib, gefitinib, afatinib. Nadalje, u slučaju promjena na ALK (anaplastična limfoma kinaza), povoljan je učinak crizotiniba. Ovaj je lijek aktivan i kod tumora 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 se rezistencija i relaps bolesti, vjerojatno zato što ovi tumori baštine multiple aberantne molekule pa dugotrajnija terapija zahtjeva kombiniranu terapiju individualno prilagođenu pojedinom bolesniku. Skupina lijekova koja djeluje na blokiranje VEGFR molekule (bevacizumab) dodana ITK (inhibitorima tirozin kinaze) kod neskvamoznog NSCLC dovodi do produljenja vremena do progresije bolesti (PFS 14-16 mjeseci). Novi anti VEGFR-2 lijek, ramucirumab dodan docetaxelu kod svih bolesnika NSCLC (uključujući i planocelularni) dovodi do produljenja života.

Što se imunoterapije tiče, mnogo je studija u fazi I-III. Lijekovi koji blokiraju PD-1 i PD-L1 su najviše ispitivani. U ranijim studijama anti PD-1 lijekovi poznati kao nivolumab (BMS-936558) smanjuju tumor u jednog od pet bolesnika, a PD-L1 (poznat kao BMS-936559) smanjuje tumor u jednog od deset bolesnika. Drugi lijekovi kao pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI4736 također smanjuju tumor u bolesnika s karcinomom pluća. U skupinu imunoloških lijekova spadaju i vakcine koje se mogu primjenjivati bez opasnosti od nuspojava. U tijeku su ispitivanja s vakcinama (TG4010 i L-BLP25) koji ciljaju na MUC1 proteine koje nalazimo u nekim tumorima pluća. U grupi bolesnika gdje su primijenjeni u kombinaciji s kemoterapijom pokazali su vrlo dobar učinak, uz značajnije smanjenje tumora ili prestanak njegovog rasta, nego u bolesnika kod kojih je primijenjena samo kemoterapija.

Imunoterapija solidnih tumora

Sven Kurbel, Branka Kristek, Branko Dmitrović

KBC Osijek

Danas uobičajeni pojam imunoterapije različitih vrsta raka u sebi sadrži dva samo donekle povezana entiteta.

Stariji dio imunoterapije tumora je aktiviranje protutumorskog imunog odgovora koje se temelji na ideji imunonadzora FM Burneta iz 60-tih godina XX. stoljeća. Tijekom desetljeća razvoja različitih nespecifičnih ali i tumor-specifičnih metoda pojačanja imunog odgovora, potvrđen je povoljan učinak na tijek bolesti u više jasno definiranih stadija pojedinih vrsta tumora. Upravo ta ovisnost učinka terapije o vrsti i stadiju tumora moguće odražava patogenezu upravo tih tumora.

Mlađi dio imunoterapije tumora nastao je 1974. godine (GJF Kohler i C Milstein) otkrićem tehnologije “hybridoma” koji stvara neograničene količine monoklonskih antitijela jasno definiranog afiniteta. Nakon više desetljeća razvoja antitijela toliko malo imunogenih da su opetovano primjenjivi u iste osobe, pojavila se paleta antitijela za liječenje tumora koja uglavnom interferiraju sa membranskim receptorima parakrinih čimbenika na tumorskim stanicama, posebice receptorima različitih čimbenika rasta.

Akumulirano iskustvo u liječenju tumora navedenim oblicima imunoterapije podupire koncept “karcinomskog fenotipa” u kojem biologiju pojedinog tumora definira mnoštvo epigenetskih promjena uz mutacija bar jednog gena bitnog za poremetnju diobe tumorske stanice. Učinak antitijela na

receptore čimbenika rasta usporediv je s učincima endokrine terapije pojedinih hormonski ovisnih tumora. To jasno ukazuje da postoji dio tumora ovisan o endokrinoj ili parakrinoj stimulaciji vanstaničnim medijatorima. U tumorima u kojima je osnovni poremećaj diobe intrinzičan, neovisan o vanstaničnim glasnicima, učinak antitijela na membranske molekule je razočaravajući.

Update cancer cachexia

H. Joachim Seitz

Institute Med Biochem & Mol Biol, University Medical Center Hamburg Eppendorf.

Cachexia is quite often observed in tumor patients and often is associated with poorer outcomes. The reasons for tumor cachexia are reduced appetite, chronic fatigue, altered taste, nausea, depression, pain, chronic inflammation, disorders of gastrointestinal motility, constipation, medication, aging and others. Consequently a loss of weight but more important loss of muscle tissue with a decrease in muscle strength and therefore mobility is observed. The causes of sarcopenia are multifactorial including changing endocrine functions (eg androgen deprivation), cytokines, insulin resistance, cancer treatment and others.

Recent findings at the cell level will be presented in order to understand current approaches in the treatment of tumor cachexia.

Lezije bradavice dojke

Jasminka Jakić-Razumović

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju

Uvod

Lezije bradavice su zanimljive jer su rijetke i nastaju iz struktura koje se jedino nalaze na toj lokalizaciji u dojci – izlaznim velikim kanalićima dojke i glatkim mišićima. Klinički se prezentiraju simptomima koji mogu pomoći kod postavljanja ispravne dijagnoze. Interpretacija ovih lezija je teška jer se obično radi o fragmentiranom materijalu a pogrešna dijagnoza benignih lezija kao malignih može voditi neadekvatnom agresivnom zahvatu kao što je mestektomija.

Upalne lezije

Pločasta metaplazija velikih mliječnih kanalića (engl. Squamous Metaplasia of Lactiferous Ducts (SMOLD)) – Stanice pločastog epitela kože koje stvaraju keratin nalaze se sasvim površno na mjestu izlaska velikih kanalića dojke (1-2mm). Ako se ove stanice nađu dublje u kanalićima keratin se može akumulirati i zatvoriti izlaz te nastaje zatvoreni cistični prostor. Ukoliko dođe do rupture ovog prostora u okolnom vezivu razvija se upalna reakcija sa stvaranjem divovskih stanica tipa stranog tijela. Bolesnici se prezentiraju sa bolnom, subareolarnom, eritematoznom masom. Ovo stanje se često zamijeni s akutnom bakterijskom infekcijom koja se četo nađe tijekom laktacije, i tretira se sukladno tome incizijom i antibiotskom terapijom. Međutim ovaj tretman ne odstranjuje keratinski čep a antibiotici nisu korisni jer je lezija barem u početku sterilne naravi. Povrati bolesti su česti zbog čega se susreće naziv „rekurentni subareolarni apsces“ a moguće su i sekundarne infekcije anaerobima. Može nastati i fistula koja se otvara na koži bradavice. Pravilan terapijski pristup je kirurško odstranjenje kanalića i fistule. Ove promjene se mogu naći u oba spola bilo koje dobi i postoji povezanost sa pušenjem. Inicijalni uzorci za analizu su mali fragmenti tkiva dobiveni incizijom pa se vide nakupine keratina i orijaških stanica. Premda uzorci tkiva često nisu dijagnostički, dobri klinički podaci uz podatak o lokalizaciji promjene mogu pomoći kod postavljanja točne dijagnoze. Ovo stanje se može zamijeniti sa proširenjem izvodnih kanalića (duct ectasia).

Bakterijski apsces – Najčešće se nalazi tijekom laktacije i posljedica je infekcije stafilokokom, kirurški zahvat gotovo nikad nije potreban.

Granulomatozni lobularni mastitis (GLM) – može se zamijeniti sa SMOLD ali ovo stanje nije smješteno samo retromamilarno. Histološki se nalaze dobro formirani granulomi, često mikroapscesi, te kanalići poremećenog toka.

Duct Ectasia – ovo stanje se češće nalazi u starijih žena. U starijoj dobi dolazi do slabljenja elastičnog tkiva oko izvodnih kanalića a sekret se nakuplja u lumenima kanalića. Ako dođe do pucanja velikih izvodnih kanalića razvije se kronična upala okolnog tkiva. Pacijenti se prezentiraju s bezbolnim, iregularnim tumorom zbog upale i fibroze, mogućom retrakcijom kože i/ili gustim iscjetkom. Nije opasna udruženost s pušenjem.

Neoplastične lezije

Nipple Adenom – Ova lezija nalazi se odmah ispod kože bradavice i prikazuje se kao subareolarna masa. Ako se ne odstrani može narasti i postati izrazito velika i pedunkulirana. Koža iznad lezije je iritirana i podsjeća na Paget-ovu bolest. Ako žljezdana komponenta lezije zamijeni pločasti epitel kože površina može postati ulcerirana. Ova lezija je kompleksne građe, tako se mogu naći područja sa papilarnom slikom, sklerozirajućom adenozom, floridnom hiperplazijom epitela, pločastom metaplazijom te se može zamijeniti sa DCIS ili invazivnim karcinomom. Rubovi su relativno dobro ograničeni (nisu infiltrativni) a mioepitelni sloj je očuvan. Središnja nekroza se može naći u područjima hiperplazije epitela ali nije indikator zloćudnosti. Područja floridne hiperplazije epitela pokazuju pozitivitet za keratine visoke molekulske težine, dok su ADH i DCIS negativni na ove keratine.

Papilom velikih izvodnih kanalića – Papilomi se obično prezentiraju iscjerkom na bradavicu (serozni ili krvavi), ali se mogu vidjeti i mamografski kao lobulirana masa sa ili bez kalcifikata. Papilomi se nalaze u laktiferim sinusima i dublje u odnosu na niple adenom. Interpretacija može biti teška osobito ako dođe do infarciranja lezije zbog okretanja peteljke, kompleksne histologije, pločaste metaplazije, prebačaja epitela na mjesto biopsije bez anatomskih odnosa, i udružene okolne stromalne reakcije. Moraju se razlikovati od inkapsuliranog papilarnog karcinoma.

Siringomatozni tumor – Ove lezije nastaju na izlasku kanalića na bradavicu a prezentiraju se kao zadebljanje bradavice. Tumor ima dva tipa stanica to od pločastih i stanica sličnih luminalnim. Tumor može infiltrirati glatku muskulaturu bradavice a zahvaćanje dubljih dijelova dojke nije uobičajeno. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi tubularni karcinom i pločasti rak niskog gradusa.

Leiomiom – Ovu leziju je prvi opisao Rudolph Virchow 1854. godine. Leiomiomi su rijetki i nastaju od glatke muskulature bradavice. Prezentiraju se kao subdermalna masa često bolna. Liječe se kirurškim zahvatom.

Paget Disease – Sir James Paget je 1874 godine prvi opisao bolesnicu sa ekcemom kože bradavice koja je kasnije razvila karcinom dojke, ali nije znao biološku povezanost između ove dvije bolesti. DCIS koji nastaje u duktalnom sustavu može zahvatiti kožu bradavice preko ušća kanalića na bradavici bez prolaska kroz bazalnu membranu. Tumorske stanice razaraju veze između keratinocita što dovodi do nakupljanja ekstracelularne tekućine na površinu epitela što uzrokuje karakteristični izgled kruste na površini. Paget-ova bolest je HER2 pozitivna u 80% slučajeva. U oko 50% slučajeva može se u dubljim dijelovima dojke naći invazivni karcinom a prognoza takvog tumora ovisi o karakteristikama invazivnog karcinoma. HER2 pozitivni karcinom vjerojatno nisu dobri kandidati za mastektomiju sa čuvanjem bradavice zbog mogućeg zahvaćanja bradavice. U jednoj studiji je pokazano da je 19% lokalnih recidiva bilo povezano s Paget-ovom bolesti (Lohsiriwat). U rijetkim slučajevima može se naći direktna invazija invazivnog karcinoma u kožu (Duan, Sanders). Ako je takav karcinom mali a limfni čvorovi su negativni ovaj tip karcinoma bi trebalo prema TNM sustavu biti označen u T dijelu prema veličini tumora a ne klasificirati kao T4b karcinom zbog zahvaćanja kože. Invazivni karcinom koji invadiraju kožu sa ulceracijom su općenito u lokalno razvijenom obliku. Premda karcinom može bočno invadirati kožu u promjeru od nekoliko milimetara ne radi se o pravoj Paget-ovoj bolesti.

Melanomi se rijetko nalaze na bradavici; puno češće Paget-ove stanice prime melanin iz okolnih melanocita pa mogu nalikovati na prave Paget-ove stanice. Imunohistokemijski može se razlikovati melanom (HMB45, Melan A) od Paget-ovih stanica (CK niske molekulske težine) na temelju imunohistokemijskog bojenja promjene.

Pločasti karcinom kože isto rijetko zahvaća kožu bradavice. Može zahvatiti dio ili cijelu debljinu epidemisa. Pločasti rak kože obično je pozitivan na keratine visoke molekulske težine i p63 dok su Paget-ove stanice pozitivne na keratine niske molekulske težine i HER-2.

Svijetle stanice u koži bradavice unutar pločastog epitela su normalne skvamozne stanice koje su bogate glikogenom u citoplazmama. Jezgre su obično svijetle i male, a stanice su pozitivne na keratine visoke molekulske težine.

Toker-ove stanice je prvi opisao doktor Cyril Toker. Predstavljaju podtip luminalnih stanica koje se nalaze na ušću velikih kanalića u bradavicu (Toker, Martin-Reay). Kao i ostale luminalne stanice Toker-ove stanice su pozitivne na keratine niske molekulske težine i često pozitivne na ER ili PR. Toker-ove stanice su slučajni nalaz i nisu udružene sa kožnim promjenama na areoli. Međutim, važno je istaknuti da bilo koja subdermalna masa (npr. nipple adenom ili leiomiom) može stvoriti iritaciju kože i sumnju na Paget-ovu bolest kod nalaska Tokerovih stanica. Ako stanice imaju svijetle jezgre i negativne su na HER2 treba posumnjati na hiperplaziju Toker-ovih stanica. U rijetkim slučajevima Toker-ove stanice mogu izgledati atipično i pokazivati slabi pozitivitet na HER2. Postoje mišljenja da u tom slučaju ove stanice mogu biti rani slučajevi Paget-ove bolesti u kojima DCIS ili invazivni karcinom nije moguće detektirati u dubljim dijelovima dojke.

Reference

Boecker, W, et al, Origin and differentiation of breast nipple syringoma, *Sci Rep* 2:226, 2012.

Dillon, DA, Lester, SC, Lesions of the Nipple, *Current Concepts in Breast Pathology*, Ed. Laura C. Collins, *Surgical Pathology Clinics* 2:391, 2009.

Duan, X, et al, Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast, *Am J Surg Pathol* 36:1353, 2012.

Kawaguchi, K, Shin, SJ, Immunohistochemical staining characteristics of low-grade adenosquamous carcinoma of the breast, *Am J Surg Pathol* 2012.

Ku, J, Campbell, C, Bennett, I, Leiomyoma of the nipple, *Breast J* 12:377, 2006.

Lohsiriwat, V, et al, Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis, *Ann Surg Oncol* 19:1850, 2012.

Martin-Reay, D, What are Toker cells and who is Toker?, *Dermatology: Practical and conceptual*, <http://www.derm101.com/>

Mequid, M, et al, Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses, *Surgery* 118:775, 1995.

Paget, J, On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland, *St. Bartholomew's Hospital Reports*, 10:87, 1874.

Renshaw, AA, et al, Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli, *Am J Clin Pathol* 136:424, 2011.

Sanders, MA, et al, Paget disease of the breast with invasion from nipple skin into the dermis: an unusual type of skin invasion not associated with an adverse outcome, *Arch Pathol Lab Med* 137:72, 2013.

Taylor, GB, et al, A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis, Pathol 35:109, 2003.

Toker, C, Clear cells of the nipple epidermis, Cancer 25:601-610, 1970. Van Hoesen, KH, et al, Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast, Am J Surg Pathol 17:248-258, 1993.

Virchow, R, Über cavernöse (erectile) Geschwülste und Teleangiectasien, Virchows Arch Pathol Anat 6:525-54, 1854.

Novosti u sistemskoj terapiji raka dojke

D. Vrbaneć

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

Liječenje raka dojke ovisi o svojstvima tumora i domaćina. Na određivanje vrste i načina liječenja stoga utječe niz čimbenika poput: stadija i proširenosti bolesti, simptoma bolesnika, bioloških odnosno patohistoloških i molekularnih osobina tumora (HER2 status i hormonski receptori u raku dojke, histološki gradus, vrste i lokalizacije metastaza i dr.), želje/izbor samoga bolesnika, moguće nuspojave terapije, mogućnosti primjene same terapije, ranije primijenjena terapija, te dužina perioda bez bolesti.

Današnje mogućnosti liječenja bolesnica s rakom dojke uključuju brojne terapijske modalitete poput endokrine terapije u hormonski receptor pozitivnih tumora (tamoksifen, inhibitori aromataze, fulvestrant), kemoterapije (primjerice antracikline, taksane, antimetabolite i dr. uključivo i nove generacije ili oblike citostatika poput nab-paklitaksela i liposomalnog paklitaksela, epotilona/ iksabepilona, eribulina), te nove oblike biološke/ ciljane terapije (prvenstveno anti-HER2 i antiangiogene terapije). Upravo je posljednjih godina napredak u razumijevanju poremećaja u molekularnim procesima koji dovode do raka dojke doveo je do otkrića novih molekularnih ciljeva i razvoja tzv. biološke ciljane terapije. Nažalost zbog razvoja rezistencije bilo primarne ili sekundarne javila se potreba i za drugim novim ciljanim terapijama s snažnom i selektivnom inhibicijom istih ili bliskih molekularnih puteva poput inhibitora angiogeneze, m-TOR inhibitora, PI3-kinaze, IGFR, HSP-90 i dr. Takve kombinacije bi onda u određenih bolesnica i subtipova raka dojke mogle zamijeniti u potpunosti kemoterapiju. Receptor za ljudski epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2, EGFR2) pokazao se izuzetno značajnim terapijskim ciljem u raku dojke. HER2 je umnožem ili pojačano izražen u oko 15% tumora dojke, a povećani izražaj HER2 korelira sa značajno agresivnijom bolesti i prije uvođenja anti HER2 terapije, s lošijom prognozom nego u tumora s normalnih HER2 izražajem. Neki od primjera takve anti-HER2 terapije koje se danas koriste u liječenju su primjerice: monoklonska protutijela trastuzumab i pertuzumab, kombinacija protutijela i citostatika (trastuzumab-DM1), te tzv. "mala molekula" lapatinib (reverzibilni dualni HER1 i HER2 tirozin kinazni inhibitor). Nedavno objavljeni rezultati velike randomizirane kliničke studije faze III (Cleopatra) pokazali su da su bolesnice živjele 15.7 mjeseci dulje ako su primale kombinaciju partuzumaba i trastuzumaba s kemoterapijom, u odnosu na bolesnice koje su primale samo trastuzumab i kemoterapiju.

Prikaz novih smjernica u liječenju metastatskog raka dojke: ESMO/ASCO

Tanja Badovinac Črnjević

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Posljednji je godina u liječenju metastatskog raka dojke postignut značajan napredak, ali je metastatski rak dojke i dalje neizlječiva bolest. Cilj liječenja je palijacija i postizanje što bolje kvalitete života uz što manju toksičnost.

U svrhu poboljšanja kvalitete liječenja, smanjenja nepotrebnih intervencija i bolje kontrole troškova liječenja, danas postoje brojne smjernice za liječenje raka dojke. 2009. godine prvi puta su objavljene posebne smjernice za liječenje metastatskog raka dojke (1), a 2014. objavljeno je novo izdanje (2). Spomenuti ćemo samo neke najvažnije preporuke.

ER pozitivan rak dojke

Hormonska terapija se preporuča kao prvi izbor, pa i kod visceralih metastaza. Preporučena 1. linija hormonske terapije su inhibitori aromataze, tamoxifen i fulvestrant 500 mg. Kod rezistencije na hormonsku terapiju, mTOR inhibitor everolimus sa nesteroidnim inhibitorom aromataze značajno poboljšava vrijeme do progresije.

HER2 pozitivan rak dojke

Objavljeno je nekoliko kliničkih studija koje su značajno promijenile tijek bolesti i liječenje HER2 pozitivnog raka dojke.

U prvoj liniji terapija izbora je taxan sa trastuzumabom. CLEOPATRA je pokazala fascinantne rezultate kombinacije pertuzumab+trastuzumab+docetaxel sa 15.7 mjeseci boljim ukupni preživljenjem u odnosu na granu bez pertuzumaba.

U drugoj liniji, uz dosadašnju preporuku capecitabin i lapatinib, terapija izbora je trastuzumab emtanzin (TDM-1). TDM-1 je konzistentno pokazao bolje rezultate u drugoj i višim linijama liječenja.

Trostruko negativan rak dojke

Nema značajnih promjena niti novih preporuka u liječenju ove vrste raka dojke. Bolesnicama koje su nosioci BRCA mutacije, nakon progresije na antracikline i taksane, preporuča se primjena derivate platine. Sve ostale preporuke su iste kao i preporuke za ostale podvrste raka dojke.

Zaključak

Bolesnice moraju biti uključene u svaki korak oko odlučivanja o njihovom liječenju. Važno je omogućiti pristup adekvatnim informacijama koje su lako razumljive i sveobuhvatne. U procesu odlučivanja o najboljoj strategiji liječenja potrebno je uzeti u obzir heterogenost metastatskog raka dojke, ali i pacijenata. Konačno, u donošenju odluke ništa ne može nadomjestiti prosudbu i iskustvo liječnika.

Literatura:

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). The Breast 2012;21(3):242-252
2. Cardoso F , Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guideline for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncology 2014; 25:1871-1888.

Biosimilarari

Borislav Belev

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Biološki lijekovi unazad 10-ak godina imaju sve značajniju ulogu u suvremenoj medicini, pa tako i u onkološkom liječenju. To su lijekovi proizvedeni iz živih organizama metodama rekombinantne DNA tehnologije. Načelno, biološki lijekovi su daleko kompleksniji po svojoj građi od malih molekula, pa je i vrijeme potrebno dok se pojave na tržištu dulje. Zbog toga je i njihova cijena značajno viša što predstavlja sve veći zahtjev za zdravstvene sustave širom svijeta. Stoga se pojavila potreba za proizvodnjom biosimilarara ili biosličnih lijekova, koji su dizajnirani da budu visoko slični postojećim biološkim lijekovima, ali su cijenovno bitno dostupniji što bi ih trebalo učiniti dostupniji bolesnicima, odnosno financijski prihvatljivijim za zdravstvene sustave. Cilj je razvoja biosimilarara da pokažu adekvatnu i dostatnu sličnost u kemijskom sastavu, biološkoj aktivnosti i farmakokinetici. Stoga se još uvijek izrađuju regulatorni okviri za osnovne principe korištenja biosimilarara u Europi od strane EMA (European Medicines Agency), zatim WHO (World Health Organization), kao i FDA (Food and Drug Administration). U tom smislu su nastali i određeni zakonski akti kojima je cilj prilikom licenciranja biosimilarara ispuniti određene standarde sigurnosti i učinkovitosti. Sredinom 2013. godine EU je dala pozitivno mišljenje za Remsimu i Inflectru, biosimilare infliximaba, što je prvo bioslično monoklonalno protutijelo odobreno u EU.

U onkologiji, kao i u nekim drugim područjima kliničke medicine, biosimilarari postaju sve značajniji. Biosimilarari u onkologiji imaju ne samo terapijski učinak i mogućnost poboljšanja ishoda liječenja tumora, već se koriste i u suportivnoj terapiji. U suportivnom liječenju to su, primjerice, eritropoetin i filgrastim, za liječenje anemije i febrilne neutropenije. Budući da predregistracijsko testiranje ne može otkriti sve moguće štetne učinke, potrebna je evaluacija kliničke sigurnosti i postregistracijski. Stoga je EMA obvezatnim postavila plan farmakovigilancije kako za biološke lijekove tako i biosimilare. Postoje još uvijek debate oko zamjenjivosti (engl. interchangeability) jednog biosimilarara biološkim lijekom i obrnuto, što je ostavljeno regulatornim tijelima pojedinih država EU, kao i oko ekstrapolacije. Premda su EMA i WHO ekstrapolirali indikacije ukoliko je mehanizam djelovanja isti, oko ovo pitanja postoje i dalje određene rezerve u stručnim krugovima. Na kraju, glavnu ulogu u budućoj integraciji biosimilarara u kliničku praksu imaju liječnici i bolesnici. U njihovu stavu važnu ulogu ima edukacija, što će pomoći donošenju odluka na temelju objektivnih informacija.

Adjuvantno liječenje karcinoma želuca

Josip Grah

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Karcinom želuca je još uvijek značajan uzrok smrtnosti u zapadnim zemljama. Prema podacima iz 2010.g. incidencija raka želuca iznosila je 892 novih slučajeva (538 muškaraca i 354 žene). Lokalizirana bolest otkriva se u svega 16% bolesnika, a znatno češće se postavlja dijagnoza bolesti sa prisutnim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima (33,5%) i sa udaljenim metastazama (27,5%).

Kirurško liječenje je dugi niz godina smatrano jedinom učinkovitom terapijom. Ipak, petogodišnje preživljenje bolesnika koji su samo kirurški tretirani je relativno nisko; 34% za stadij II, 20% za stadij IIIA i samo 8% za stadij IIIB. Radikalniji kirurški zahvati ne doprinose boljem preživljenju i povezani su značajnijom pojavnosti teških komplikacija.

Provedene su opsežne studije primjene adjuvantne kemoterapije u liječenju raka želuca, posebice sa 5-fluorouracilom, aktivnim citostatikom u liječenju tumora probavnog sustava. Meta-analiza 11 randomiziranih studija (Hermans 1993.) nije pokazala poboljšanje preživljenja nakon primjene kemoterapije u bolesnika sa reseciranim karcinomom želuca.

Analiza obrasca pojavljivanja lokoregionalnog recidiva bolesti nakon kirurške resekcije sugerirala je primjenu radioterapije u adjuvantnom liječenju, posebice stoga što se doze zračenja potrebne za kontrolu subkliničke bolesti (45 – 50 Gy) mogu sigurno aplicirati u predjelu gornjeg abdomena. Napretkom radioterapijskih tehnika (3D-CRT i IMRT) toksičnost radioterapije na zdrave organe (jetra, bubrezi, tanko crijevo) svodi se na minimum te se danas standardno primjenjuju u radioterapiji raka želuca.

Radijacijski učinak značajno se unaprijeđuje u kombinaciji sa citostaticima kao što je 5-fluorouracil (radiosenzitivizacija), koji istovremeno djeluju i sistemski. Na taj se način smanjuje pojavnost recidiva bolesti ne samo u predjelu sijela primarnog procesa želuca i regionalne limfne drenaže, nego i udaljeniji intraperitonejski recidivi.

Na temelju rezultata studije INT 0116 (Gastric Surgical Adjuvant Trial, MacDonald i sur. 2001.) koji su pokazali statistički manju pojavnost lokoregionalnog recidiva ($p < 0,0001$) i bolje preživljenje ($p = 0,01$), adjuvantna radiokemoterapija uspostavljena je kao standardni integralni dio adjuvantnog liječenja reseciranog visokorizičnog karcinoma želuca (T3,4 i/ili pozitivni limfni čvorovi).

Mucinozni tumori gastrointestinalnog trakta – terapijski pristup

Marina Vidović

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Mucinozni tumori su skupina epitelnih neoplazmi čije stanice produciraju mucin, koji se nakuplja u stanicama i ekstracelularnom prostoru. Da bi tumorska tvorba bila patohistološki klasificirana kao mucinozna nužno je da ekstracelularna komponenta mucina čini više od 50% tumorske mase. Mogu nastati u bilo kojem dijelu probavnog trakta, a najčešće se javljaju u području kolorektuma gdje čine 10-15% svih karcinoma. Najčešće su lokalizirani u području desnog kolona i rektuma, u trenutku dijagnoze su višeg T i N stadija u odnosu na adenokarcinome, odnosno češće se otkriju u kliničkom stadiju III i IV te posljedično imaju lošiju prognozu.

Ne postoje studije faze III na osnovu kojih bi bile dane nedvojbene preporuke za adjuvantno i neoadjuvantno liječenje kao i za liječenje metastatske bolesti. Pojedine retrospektivne analize i serije bolesnika pojedinih ustanova imaju kontradiktorne rezultate što se prije svega odnosi na generalni stav da mucinozni karcinomi slabije reagiraju na kemoterapiju.

Epitelni tumori u području apendiksa čine oko 1% svih tumora probavnog trakta, a nalaze se u oko 0.5-1% apendektomija. Histološki se najčešće radi o karcinoidu (50%), mucinoznom adenokarcinomu, „intestinalnom“ (klasičnom koloničkom) adenokarcinomu, karcinomu prstena pečatnjaka. Bolest lokalizirana u apendiksu može biti slučajno otkrivena (apendektomije učinjene kod laparotomija iz drugih razloga) ili se prezentira kliničkom slikom akutnog abdomena ili kronične bolnosti u desnom donjem kvadrantu. Uznapredovala bolest je obično posljedica perforacije tumora što se naziva pseudomixoma peritonei (PMP) ili direktnog invazivnog rasta tumora i zasijavanja tumorskih stanica po peritonemu - mucinozna peritonealna karcinomatoza.

Standardna terapija za simptomatski PMP su opetovani operativni zavati s ciljem redukcije tumorske mase i posljedičnim smanjenjem produkcije mucina i simptoma kompresije. Ovaj način liječenja nije kurativni.

Agresivniji pristup terapiji PMP obuhvaća radikalnu citoreduktivnu kirurgiju (CRS) u kombinaciji sa hipertermijskom intraperitonealnom kemoterapijom (HIPEC). Serije bolesnika nekoliko vrhunskih centara pokazuju zavidne rezultate, 5 – godišnje preživljene kreću se od 70-86%. Ne postoje randomizirane studije, a dobar učinak terapije vjerojatno je posljedica kombinacije odlične kirurške tehnike u visokospecijaliziranim centrima i stroge selekcije bolesnika.

Ista kirurška tehnika i lokalna kemoterapija (CRS + HIPEC) koriste se u terapiji mucinozne peritonealne karcinomatoze, no sa znatno slabijim rezultatima (3- i 5- godišnje preživljenje 53-67%), zbog brzog povrata bolesti na peritoneumu, metastaza u limfnim čvorovima ili ekstraperitonealnih metastaza. Najbolji rezultati postižu se kod asimptomatskih bolesnika kada je zahvaćen mali dio peritoneuma.

Sistemska kemoterapija za metastatski karcinom apendiksa i PMP nije dovoljno istražena te ne postoje jasne preporuke. Jedina publicirana studija faze II pokazala je da kombinacija kapecitabina i mitomicina ima učinka u skupini visokoselekcioniranih bolesnika. U praksi se najčešće događa da se u metastatskoj bolesti, sukladno učinku terapije kod metastatskog adenokarcinoma kolona, koristi kemoterapija po FOLFOX ili

FOLFIRI protokolu. Učinak biološke terapije (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) u ovim entitetima je potpuno nepoznat.

Kod tumora lokaliziranih na apendiksu apendekromija je terapija izbora za benigne mukokele, cistadenome i neke cistadenokarcinome (ograničeni na mukozu, dobro diferencirani koji ne prodiru dublje od submukoze). Desnostrana kolektomija je indicirana kod cistadenokarcinoma s pozitivnim limfnim čvorovima, širenja na okolne organe (T4), nejasnih ili pozitivnih resekcijskih rubova.

Uloga adjuvantne kemoterapije je u potpunost neistražena, jer ne postoje randomizirane studije. Stav većine onkologa je da adjuvantnu kemoterapiju temeljenu na 5-FU treba dati bolesnicima sa histološkom slikom „intestinalnog“ (koloničkog) adnokarcinoma i pozitivnim limfnim čvorima.

Rak rektuma – multidisciplinarni pristup liječenju

Mirjana Pavlović

Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Liječenje raka rektuma se kroz godine dramatično mijenjalo. Prema literaturnim podacima 70% bolesnika sa nemetastatskim rakom rektuma se prezentira sa T3 tumorom ili N pozitivnom bolešću što implicira da bi najviše truda trebalo usmjeriti upravo prema traženju optimalnog algoritma liječenja lokalno uznapredovale bolesti. Strategija liječenja danas je bazirana na usklađivanju rezultata preoperativne procjene stupnja proširenosti bolesti (staging), točnosti procjene odgovora bolesnika na liječenje (re-staging) i odabira terapijskih opcija koje mogu biti ponuđene bolesniku. Unazad dvadesetak godina se bilježi produljenje preživljenja bolesnika što se može zahvaliti upravo interdisciplinarnoj suradnji kirurga, onkologa, radiologa i radioterapeuta, odnosno multimodalnom pristupu liječenju. Do danas postoje brojne kontroverze i razlike u dijagnostičkom postupku i procesu liječenja između država i pojedinih ustanova unutar iste države, kao što je to vjerojatno slučaj i u nas. U tijeku su kliničke studije kojima se pokušavaju izdiferencirati optimalne dijagnostičke i terapijske metode i donijeti uniformni stav o liječenju lokalno uznapredovalog raka rektuma.

Psihosocijalni distres kod onkološkog bolesnika

Ljubica Vazdar

Klinika za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

Psihosocijalni distres ima visoku prevalenciju i raznolikost u svim fazama skrbi za onkološkog bolesnika. 20-40% onkoloških bolesnika imaju neku razinu patnje i tjeskobe vezanu uz bolest i njezino liječenje. Nažalost, ovo stanje je najčešće podcijenjeno i manje od 10% onkoloških bolesnika dobije adekvatan stručni tretman. NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) definira distres kao neugodno emocionalno iskustvo psihološke, društvene i duhovne prirode koje ometa učinkovito nošenje s bolešću i liječenjem.

Obzirom na veliko značenje ovoga stanja u svakodnevnom liječenju i kvaliteti života onkološkog bolesnika utvrđene su smjernice za upravljanje distresom koje uključuju inicijalni probir pomoću distres termometra (DT, raspon 0-10), evaluaciju stanja i adekvatni tretman. U inicijalnom probiru definiramo razinu distresa od umjerenog (DT: 1- 4) do ekstremnog (DT: 10), a bolesnici s razinom od 5 i više zahtijevaju psihološku, psihijatrijsku, socijalnu ili duhovnu pomoć.

Nakon probira potrebno je prepoznati fizičku i psihološku dimenziju distresa. Fizička dimenzija uključuje bol, umor i ograničenu pokretljivost, a psihološka ima svoj slijed od promjena raspoloženja, tjeskobe, tuge, straha, depresije, anksioznosti do suicidalnosti. Prevalencija psihijatrijskih poremećaja u onkoloških bolesnika iznosi oko 50%. Najviša razina distresa bilježi se pri dijagnozi te na početku i na kraju liječenja.

Osim narušavanja kvalitete života, stres u onkološkog bolesnika utječe na ishod liječanja te preživljenje mijenjajući adrenalni odgovor uz porast razine kortizola, smanjenje imunološkog odgovora, porast sekrecije VEGF uz posljedičnu izraženiju angiogenezu i sklonost metastaziranju. Prepoznavanje i adekvatno liječenje distresa u onkološkog bolesnika značajno smanjuje njegovu tjeskobu, utječe na suradljivost i podnošljivost onkološkog tretmana te utječe na kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji.

Sindrom profesionalnog sagorijevanja u onkologa

Robert Šeparović

Klinika za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

Premda u Republici Hrvatskoj nemamo podatke o učestalosti i značaju sindroma profesionalnog sagorijevanja u populaciji bolničkih liječnika, svakako se može povući poveznica s podacima razvijenih zemalja. Prema rezultatima ankete provedene u organizaciji Medscape-a, američki onkolozi su pozicionirani u donjoj polovini ljestvice izloženosti sindromu sagorijevanja. Međutim, onkolozi su se najviše žalili na probleme s administracijom, dugotrajnim ostajanjem na poslu i osjećajem umora koji nastaje kao rezultat suosjećanja s izloženošću specifične problematike onkološke populacije bolesnika. Upravo je navedeni specifični osjećaj umora naveden kao najvažniji uzročnik problema i u populaciji djelatnika hitne medicine što se ne vidi u drugim specijalnostima koje nisu u „prvoj liniji“ pružanja brige o bolesnicima. Umor je izraženiji među ženskom populacijom liječnika, pogotovo ukoliko imaju djecu.

Sindromu profesionalnog sagorijevanja najviše je izložena populacija onkologa u dobi od 46-55 godina. U tumačenju rezultata svakako treba uzeti u obzir da je u SAD-u godišnje plaćeno 13 dana godišnjeg odmora, za razliku od zemalja Europe ili Japana gdje je taj broj slobodnih dana godišnjeg odmora 2-3 puta veći. Unatoč činjenici da im osjećaj umora kvari kvalitetu života, onkolozi provode slobodno vrijeme i pro-bono klinički rad na isti način i u istom obimu kao i njihovi kolege koji nemaju problema sa sindromom profesionalnog sagorijevanja. Ne postoji niti značajna razlika u količini konzumiranog alkohola na dnevnoj i godišnjoj razini u odnosu na kolege koji nemaju problema sa sindromom profesionalnog sagorijevanja. Zanimljivo je da na odnos prema sindromu profesionalnog sagorijevanja značajnu ulogu u procjeni onkologa ima i količina ušteđenih financijskih sredstava, tj onkolozi koji imaju više sredstava rjeđe procjenjuju da obolijevanju od sindroma pretjeranog profesionalnog sagorijevanja

Sadašnja i buduća problematika u palijativnoj skrbi – perspektiva hospicija

Zoran Lončar

Klinika za traumatologiju KBC Sestre milosrdnice

Hrvatski centar za palijativnu skrb

Strategija razvoja palijativne skrbi RH predstavlja dobar instrument mobilizacije ne samo zdravstvenog sektora već i svih socijalnih čimbenika koji participiraju u palijativnoj skrbi kao brizi o neizlječivo bolesnima i članovima njihovih obitelji od perioda dijagnoze do kraja procesa žalovanja zbog gubitka člana. Uspješnoj integraciji palijativne medicine u zdravstveni sustav pridonijeti će adekvatna zakonska regulativa i održiv financijski model, integracija u zdravstveni sustav kao trećeg ravnopravnog člana uz preventivu i kurativu, sigurnost i dostupnost opioidnih analgetika uz formiranje liste nužnih lijekova za palijativnu skrb i na kraju edukacija zdravstvenih radnika i drugih profesionalaca, bolesnika i cjelokupne populacije. Postojeći resursi zdravstvenih ustanova na primarnoj i sekundarnoj razini trebaju biti temelj za formiranje subjekata mreže servisa palijativne skrbi.

Vodeći principi palijativne skrbi jesu i ostaju eliminacija boli i drugih simptoma, promicanje života i pogled ka smrti kao normalnim procesima, uključivanje psihološkog i spiritualnog, otvorenost prema potrebama i bolesnika i članova obitelji, unapređivanje kvalitete života do kraja. Generalna strategija bila je i ostala učinkovita integracija palijativne skrbi u zdravstveni sustav što će omogućiti najbolju moguću kvalitetu života bolesnika i obitelji, definiranje standarda u palijativnoj skrbi, prilagodba regulative, informiranje i senzibiliziranje svekolike javnosti, formiranje specijaliziranih jedinica i odjela kao i referalnog koordinacijskog centra (jednog ili više sukladno regionalnoj podjeli), formiranje liste esencijalnih lijekova u palijativi, uvrštavanje palijativne skrbi u program medicinskog fakulteta i zdravstvenih veleučilišta, standardizacija i akreditacija programa edukacije za sve sudionike u palijativnoj skrbi te mobilizacija svih zainteresiranih.

Alveolarni soft-part sarkom pluća (ASPS) liječen ciljanom terapijom – prikaz slučaja

Dragan Trivanović

Head of Internal Medicine and Oncology Departments, General Hospital Pula

Prikazujemo slučaj bolesnice T.L. koja je u dobi od 25 godina obolila od alveolarnog soft-part sarkoma pluća (ASPS). Bolesnica je zbog desnostrane grudne boli nakon dijagnostike operirana je te verificirano postojanje ASPS sa sinhronim pulmonarnim metastazama (pT1N0M1) u IV stadiju bolesti.

Bolesnici je ponuđena standardna terapija ove bolesti kombiniranim kemoterapijskim protokolom koju je ona odbila te je u nastavku liječena sunitinibom, everolimusom te crizotinibom.

Kao opcije nastavka liječenja ponuđeno joj je sudjelovanje u kliničkoj studiji u Velikoj Britaniji sa Cediranibom ili izvan kliničke studije liječenje pazopanibom. U nastavku je liječena pazopanibom do 2014.godine kada nastupi letalni ishod.

U prikazu slučaja biti će prikazani odgovori na terapiju kao i nuspojave te klinički i socijalni problemi sa kojima su se bolesnica, obitelji i medicinsko osoblje susreli.

Prikaz dosadašnjeg tijeka liječenja bolesnice s recidivom inoperabilnog karcinoma dojke (HR-neg., HER.-poz.), te pridruženom phlegmasiom ceruleom dolens

Filip Grubišić-Čabo

OB Šibenik

Bolesnica rođena 1936. godine javila se na prvi onkološki pregled u listopadu 2011. godine, nakon učinjene operacije dojke. Učinjena je mastektomija lijeve dojke te evakuacija aksile. Postavljena je dijagnoza – Dg. Carcinoma ductale invasivum mammae l.sin.operata f. 26.9.2011. Op. Mastectomia l. sin. cum evacuationem axillae (T3, pN2 (Ly 8/12), M0) HR-neg., HER-poz., Ki-67- 20%. Preoperativno tumorski markeri CEA i CA 15.3. nisu određivani, a postoperativni su bili u granicama normale! Inače boluje od kronične fibrilacije atrijske te se liječi, i Martefarinom, po kardiologu. Adjuvantno je liječena sa 6 ciklusa kemoterapije po CMF protokolu, radikalnom radioterapijom te imunoterapijom Herceptinom kroz godinu dana.

Na redovitim kontrolama stanje je bilo zadovoljavajuće, do kontrole u lipnju 2014. godine kada se pojavljuje otok tipa limfedema lijeve ruke. Preporučena je žurna obrada! Bolesnica ubrzo biva, preko hitne službe, hospitalizirana zbog daljnje progresije otoka ruke, uz pojavu bolnosti u ruci te cijanoze prstiju šake. Pri prijemu ultrazvukom se dokazala i pridružena flebotromboza vene aksilaris, unatoč tome što je INR bio u terapijskim granicama. Nastala phlegmasia cerulea dolens se liječila u bolnici terapijskom dozom niskomolekularnog heparina, martefarinom te acetilsalicilnom kiselinom. Učinjen je CT grudnog koša koji pokaže lokalni inoperabilni recidiv u području lijevog prsišta, uz metastatske promjene u plućima, a tumorski markeri su ostali negativni.

Započeto je liječenje kemoimunoterapijom (Paklitaksel+Herceptin), a kada se bolesnici kliničko stanje poboljšalo otpustila se nakon mjesec dana bolničkog liječenja kući, na nastavak liječenja u ambulantnim uvjetima!

Do dan danas bilježi se vrlo dobar terapijski odgovor, uz dobro podnošenje terapije. Po otpustu iz bolnice, a nakon što se klinička slika poboljšala, nastavljeno je liječenje sukladno pozitivnim propisima osnovne liste lijekova HZZO-a (Paklitaksel+ Herceptin+Martefarin).

Akutni koronarni sindrom uzrokovan kapecitabinom – prikaz slučaja

Čonkaš M.

Županijska bolnica Čakovec, Onkologija i hematologija

Uvod: kapecitabin je peroralni predlijek 5-fluorouracila, čija je farmakokinetika slična intravenskom 5-fluorouracilu. Unazad nekoliko godina evidentira se znatan porast njegove primjene u nizu dobro znanih indikacija u liječenju solidnih tumora. Za razliku od dobro poznatih kardijalnih događaja povezanih sa primjenom 5-fluorouracila, kapecitabinom inducirana kardiotoksičnost do sada je tek rijetko opisivana u literaturi. U radu je prikazana pacijentica sa metastatskim rakom dojke koja se prezentirala kliničkom slikom akutnog koronarnog sindroma nastalim nakon početka liječenja kapecitabinom.

Prikaz slučaja: šezdesettrogodišnja pacijentica sa metastatskim rakom dojke zaprimljena je u koronarnu jedinicu 12 sati nakon epizode jake boli u prsištu nastale 4 dana po uvođenju terapije kapecitabinom, 2 dana nakon početka terapije bilježe se dvije kraće epizode umjerene retrosternalne boli. Učinjenom obradom prate se jasni biokemijski parametri razvoja akutnog koronarnog sindroma, uz diskretne promjene u EKG-u, a ultrazvukom je prikazan u cijelosti hipokinetičan septum uz očuvanu globalnu sistoličku funkciju. Tijekom hospitalizacije je liječena standardnom medikamentoznom terapijom, hemodinamski i ritmički stabilna, uz dobar klinički oporavak.

Zaključak: mogući kardijalni događaji povezani s primjenom kapecitabina nalažu oprez u liječenju, posebno u početku primjene lijeka. Potrebno je evaluirati prisutne faktore kardiovaskularnog rizika i upozoriti pacijenta na moguću pojavu simptoma akutnog koronarnog sindroma. Obzirom na nejasnu učestalost kardiotoksičnosti inducirane kapecitabinom i nedovoljno poznate mehanizme njezina nastanka potrebna su daljnja istraživanja u tom području.

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

Sažeci predavanja

Kritičko čitanje kliničkih studija

Robert Šeparović¹, Vesna Pavlica², Žarko Bajić³, Marko Skelin⁴, Damir Vrbanc⁵

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

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

³Biometrika Healthcare Research

⁴Opća bolnica Šibenik, Ljekarna Stjepana Radića 83, Šibenik

⁵KBC Zagreb, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Kišpatićeva 12, Zagreb

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

Rezultati kliničkih ispitivanja koriste se za registraciju lijeka u različitim zemljama svijeta, u znanstvene svrhe te za unapređenje smjernica liječenja bolesti. Upravo zbog navedenih razloga je bitno da zdravstveni radnici znaju rezultate kliničke studije dobro interpretirati i pravilno implementirati u svakodnevni rad.

Cilj radionice je kroz interaktivni pristup sudionike upoznati sa pojmovima vezanima za kliničke studije kao i prikazati mane koje mogu dovesti u pitanje kliničku značajnost određenih studija. Bit će prikazano 6 kliničkih studija od kojih svaka ima svoje osobitosti na kojima će sudionici moći imati dobar uvid pojmove vezane za kliničke studije kao i pravilnu interpretaciju njihovih rezultata. Na kraju radionice će biti održano nekoliko kratkih predavanja u kojima će sudionici još jednom moći utvrditi znanje iz pojmova koji se koriste za interpretaciju rezultata kliničkih studija.

Sudionici radionice će biti randomizirano podijeljeni u grupe od kojih će svaka dobiti svoju studiju na analizu koju će poslije morati prezentirati ispred ostalih sudionika radionice. Poslije svake prezentacije slijedi rasprava.

Ishodi učenja: Nakon sudjelovanja u radionici, sudionici će dobiti jasniji uvid u kritičko čitanje kliničkih studija što bi im moglo koristiti u njihovom svakodnevnom radu.

Ljekarničko savjetovanje onkološkog bolesnika vezano uz enteralnu prehranu

Željko Krznarić¹, Darija Kuruc², Robert Šeparović³, Marko Skelin⁴, Tihana Govorčinović⁵, Martina Kranjec Šakić⁶, Dahna Arbanas⁷, Vesna Pavlica⁸

¹KBC Zagreb, Klinika za internu medicinu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

²Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“, Ljekarna, Željka Selinger bb, Koprivnica

³KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju, Ilica 197, 10000 Zagreb

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

⁵Hrvatska Ljekarnička komora, Martićeva, 10000 Zagreb

⁶KBC Sestre milosrdnice, Ljekarna, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

⁷Karlovačka Ljekarna, Kralja Tomislava 19a, Karlovac

⁸KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Ljekarna Ilica 197, 10000 Zagreb

Uvod: Onkološki bolesnik je bolesnik s tumorom koji se u cilju izlječenja podvrgava operacijskom zahvatu, liječenju antineoplastičnim lijekovima i suportivnoj terapiji, zračenju ili kombinaciji navedenih načina liječenja, oštećenog imunostava, što dodatno opterećuje organizam i dovodi do smanjenja tjelesne težine. Osnovna obilježja takvog bolesnika je kaheksija i nedostatak imuniteta. Pojačani gubitak tjelesne mase izazvan tumorskom bolešću je loš prognostički znak. Taj gubitak tjelesne mase onemogućava provođenje planiranog liječenja, utječe na povećanje broja nuspojava, povećava mortalitet i smanjuje kvalitetu života. U bolesnika se javlja nedostatak apetita (anoreksija), slabost i klonulost i to uglavnom zbog razgradnje proteina, propadanja tkiva, disfunkcije organa i slabljenja imunosti. Nutritivna potpora jedan je od prvih izbora liječenja.

Onkološki ljekarnik kao dio multidisciplinarnog tima ima značajnu ulogu u optimizaciji nutritivne terapije. To se ne odnosi samo na bolničkog ljekarnika, već i u velikoj mjeri i na javnog ljekarnika.

Cilj radionice je kroz prikaz slučaja onkološke bolesnice i kroz interaktivan pristup, sudionike upoznati s kemoterapijskim protokolom i načinom primjene nutritivne terapije. Sudionici će razraditi plan ljekarničke skrbi i plan savjetovanja bolesnika vezano uz enteralnu prehranu sastajališta bolničkog i javnog ljekarnika.

Ishodi učenja: nakon sudjelovanja u ovoj radionici sudionici će razumjeti na koji način i zašto liječnik propisuje određeni protokol i enteralnu prehranu, razumjeti na koji način ljekarnik u praksi postaje dio multidisciplinarnog tima te na koji način bolnički i javni ljekarnik trebaju surađivati.

Literatura:

1. Merckmanuals. Cachexia in Cancer. Metabolic and nutritional aspects of cancer. Last full review/revision: July 2013 by Chabner B.A., Chabner Thompson E. Content last modified September 2013
2. Krawczyk J., Kraj L. Metabolic and nutritional aspects of cancer. Journal Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014 Aug 22;68:1008-14.
3. Fairfield K.M., Askari R. Overview of perioperative nutritional support. UpToDate. Last full review/revision: September 2014. Content last modified: February, 2014.

Novi lijekovi u onkologiji

Damir Vrbaneć

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

Djelujući znatno selektivnije protiv tumorskih stanica, molekularna ciljana (biološka) terapija pruža mogućnost bolje učinkovitosti i manje toksičnosti ako se uspoređuje sa standardnom kemoterapijom. Molekularna karakterizacija tumorskih stanica omogućila je s jedne strane novu klasifikaciju tumora, a s druge strane nove principe liječenja. Maligni tumori se više ne klasificiraju na temelju lokalizacije i histološkog nalaza već se dijele u različite molekularne podtipove koji se razlikuju po ključnim molekularnim poremećajima. Tako primjerice u raku pluća, tumori koji imaju mutaciju ALK (u oko 4% slučajeva) ili EGFR (u oko 10% adenokarcinoma) imaju specifičnu kliničku sliku i mogućnosti liječenja.

Postoji nekoliko skupina lijekova koji se primjenjuju u ciljanom liječenju, no većina su ili monoklonska protutijela ili takozvane «male molekule». Većina monoklonskih protutijela koje se danas koriste su IgG1 molekule koje djeluju injicirajući komplement posredovanu citotoksičnost i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima što dovodi do lize stanice. Monoklonska protutijela mogu djelovati i direktno kada vezivanje protutijela aktivira ili koči signalne stanične puteve. Za razliku od monoklonskih protutijela, male molekule prolaze kroz staničnu membranu i djeluju na citoplazmatsku domenu staničnih receptora i na različite unutarstanične signalne molekule koje reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Tako male molekule blokiraju unutarstaničnu receptorsku tirozin-kinaznu domenu, sprečavajući tako fosforilaciju i aktivaciju signalnih puteva (poput PI3K/Akt/mTOR), te djeluju na enzime bitne za održanje stabilnosti genoma (PARP inhibitori) i druge značajne unutarstanične molekule (primjerice HSP90 inhibitori engl. heat shock protein90). Za učinak ciljane terapije nužno je postojanje tzv. ciljne molekule u tumorskoj stanici. To mogu biti proteini prisutni u tumorskoj stanici poput HER2 receptorskog proteina pa se onda primjerice u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke standardno koriste inhibitori HER2 receptora trastuzumab, lapatinib, a u najnovije vrijeme i pertuzumab i trastuzumab-DM. Druge ciljne molekule su primjerice EGFR receptori ili vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF), pa se primjerice u gastrointestinalnoj onkologiji koriste monoklonska protutijela (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept i trastuzumab) ili male molekule koje djeluju upravo na te ciljeve. Danas su upotrebljava cijeli niz različitih lijekova koji se ubrajaju u ciljane lijekove uključujući hormonsku terapiju (dojka i prostata), inhibitore signalne transdukcije, modulatore genske ekspresije, induktore apoptoze, inhibitore angiogeneze, te imunoterapiju.

Šećerna bolest i karcinom – uzrok ili posljedica?

Dario Rahelić

Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb

Uvod: povećana učestalost karcinoma gušterače, kolorektalnog karcinoma, jetre, bubrega, dojke, mokraćnog mjehura, endometrija i non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 dokazana je u brojnim studijama objavljenih u posljednjih nekoliko godina. Šećerna bolest tipa 2 i karcinom dijele mnoge rizične čimbenike kao i patofiziološke mehanizme. S druge strane, brojni lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti također imaju utjecaj na učestalost karcinoma. Neki od njih povećavaju rizik od karcinoma dok drugi smanjuju. Metformin je učinkoviti lijek u regulaciji glikemije i smanjenju inzulinske rezistencije. Rezultati brojnih studija upućuju na pozitivan utjecaj metformina na smanjenje rizika od pojedinih karcinoma.

Cilj predavanja: prikazati učestalost karcinoma u bolesnika sa šećernom bolešću i moguću povezanost patogeneze šećerne bolesti i karcinoma. Nadalje, tijekom predavanja bit će prikazana najnovija saznanja o povezanosti karcinoma i lijekova za liječenje šećerne bolesti.

Ishodi učenja: nakon predavanja, sudionici će imati jasan uvid u povezanost šećerne bolesti i karcinoma, kao i lijekova koji se koriste u liječenju šećerne bolesti i rizika od razvitka karcinoma. Međutim, dugotrajne multicentrične randomizirane kliničke studije su potrebne kako bi odgovorile na brojna pitanja vezana uz povezanost šećerne bolesti i karcinoma, kao i lijekova za liječenje šećerne bolesti i karcinoma.

Onkološki ljekarnik član multidisciplinarnog tima: analiza medikacijskih pogrešaka kao rezultat nadzora nad kemoterapijom u svakodnevnom radu

Vesna Pavlica¹, Darija Kuruc², Robert Šeparović¹

¹KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Ilica 197, Zagreb, Hrvatska

²Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“, Željka Selinger bb, Koprivnica, Hrvatska

Uvod: Zdravstvena skrb onkološkog bolesnika izrazito je zahtjevna i složena. Antineoplastični lijekovi imaju uski terapijski indeks i nizak sigurnosni profil u odnosu na druge lijekove. Osim toga, kemoterapijski protokoli su kompleksni te se doze lijekova bitno razlikuju za različite tumorske bolesti. Sve navedeno može dovesti do medikacijske pogreške.

Cilj izlaganja je upoznati sudionike s djelatnošću bolničkog ljekarnika ali i čitavog zdravstvenog tima u praćenju, identifikaciji te prevenciji medikacijskih pogrešaka. Provedena je analiza kemoterapijskih protokola i medicinske dokumentacije Zavoda za internističku onkologiju u razdoblju od 26. lipnja 2014. godine do 31. kolovoza 2014. godine u Klinici za tumore Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Bilježena je zastupljenost kemoterapijskih protokola, opravdanost primjene antiemetika (prema smjernicama National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) i druge medikacijske pogreške. U analizu je uključeno 695 bolesnika (542 žene i 153 muškarca), prosječne starosti 59 godina. Najčešće su indikacije za kemoterapiju karcinom dojke te karcinomi probavnog sustava. Od ukupno 1915 aplikacija, 1293 se primjenilo u dnevnoj bolnici, a 622 na odjelu internističke onkologije. Najzastupljeniji su kemoterapijski protokoli: monoterapija trastuzumaba (17%), dvojna terapija ciklofosfamida i doksorubicina (16,8%), monoterapija paklitaksela (11 %) te kombinirani protokoli FOLFIRI (6 %) i FOLFOX (5%). Analizirala se upotreba antiemetika kod visoko emetogenih kemoterapijskih protokola sukladno smjernicama.

Zaključak: Navedena analiza pokazuje kako učestalost medikacijskih pogrešaka nije visoka, ali može ozbiljno ugroziti zdravlje bolesnika i povećati troškove liječenja. Potreban je multidisciplinarni pristup kako bi se omogućilo optimalno liječenje svakog bolesnika.

Uloga centralne pripreme citostatika na sigurnu primjenu lijekova

Lidija Gajski

Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska

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

Svrha izlaganja: Nadzorom nad propisanim lijekovima, dozama, otopinama, kako i pravilnoj pripremi i naputcima za pravilnu primjenu klinički farmaceuti mogu u velikoj mjeri pridonijeti sigurnoj primjeni lijekova u bolnicama, a time i smanjiti medikacijske pogreške. Lijekovi koji ulaze u sastav kemoterapije nekog bolesnika pripremaju se po uputama sažetaka opisa svojstava lijeka engl. Summary of product characteristics (SPC). Zbog individualnih razlika bolesnika, te potrebe prilagodbe kemoterapije koristimo se i drugim referentnim literaturnim podacima. Lijekovi za kemoterapiju, pripremaju se u mikrobiološki validiranom prostoru aseptičkim radom. Sterilnost pripravaka, (kemoterapija) iznimno je važna jer su onkološki bolesnici često imunokompromitirani zbog nuspojava koje su posljedica kemoterapije.

Zaključak: Organizacijom cjelokupnog postupka od zaprimanja i kontrole zahtjeva za kemoterapiju, procesa predpripreme, pripreme, vizualne kontrole izrađenih pripravaka, pakiranja kemoterapija, te njihove primjene na odjelima uspostavljen je sustav višestruke kontrole prije aplikacije. Na taj način nastojala se smanjiti mogućnost neželjenih događaja koji bi mogli ugroziti zdravlje bolesnika i povećati troškove liječenja.

Prikaz postupaka za dekontaminaciju prilikom istjecanja citotoksičnih lijekova

Ana Toplak

OB Varaždin, Bolnička ljekarna

Citotoksični lijekovi spadaju u skupinu opasnih lijekova zbog svojeg kancerogenog, mutagenog i reprotoksičnog djelovanja, CMR lijekovi. Kontaminaciju osoblja koje rukuje takvim lijekovima, u našem slučaju u bolničkim uvjetima, treba svesti na minimum.

Postupnici za čišćenje i dekontaminaciju prilikom nehotičnog izlivanja lijeka moraju biti dostupni na svim mjestima gdje se rukuje takvim lijekovima. Ta mjesta su: prijem robe, skladištenje, priprema lijekova, primjena na pacijentu (bolnički odjel, ambulanta), odlaganje otpada. Obavezna je oprema i pribor za čišćenje prolivenih citotoksika koji su kompletirani u tzv. SPILL KIT- odobren od ESOP- a (Europska udruge ljekarnika – onkologa) i koji uvijek mora biti kompletiran. Oprema se koristi za manje količine prolivenih citotoksičnih lijekova u obliku prašaka ili otopine.

Prilikom incidenta, na prvom mjestu je zbrinjavanje osoblja, zatim ako se radi o prostorima koji su slobodno dostupni stranim osobama, kao što su sobe za pacijente, ordinacije, prijem lijekova u ljekarnama, treba prvenstveno spriječiti širenje prolivenog citotoksičnog lijeka i zatim pravilno obilježiti znakom upozorenja o opasnosti: „NE ULAZI“.

Upute moraju biti napisane jasno i nedvosmisleno. Upute se odnose na postupanje u slučaju dodira s kožom, sluznicom, očima i površinom. Kod površina, upute za postupanje se moraju odnositi na: uklanjanje stakla, tekućina, praškaste supstancija i otpad. Svaki incident mora biti dokumentiran.

Veoma je važna edukacija osoblja koje rukuje citotoksičnim lijekovima. Edukacija i uvježbavanje postupaka trebalo bi održati jednom godišnje.

Za samu dekontaminaciju pojedinog lijeka koja bi se provela nakon čišćenja nema jedinstvenih uputa i postoje mnoge metode. U bolnicama se koristi mnogo različitih citotoksičnih lijekova, ali niti jedno sredstvo nije učinkovito kod dekontaminacije svih lijekova. Za neke lijekove mogu se naći podaci u uputi o lijeku.

Koriste se Na-hipoklorit 1-5%-tna otopina, Na-hidroksid 10-20%-tna otopina, octena kiselina, ovisno da li se radi o lipofilnim ili hidrofilnim lijekovima.

Vršena su mnoga ispitivanja dekontaminacije. Dobre rezultate je pokazao postupak po kojem se prvo primjenjuje 0,05M Na OH a zatim Isopropilni 98%-tni alkohol. Na temelju tih rezultata ESOP u svojim smjernicama QUAPOS 4, preporučuje dekontaminaciju na taj način.

DOSE-DENSE TERAPIJA: DEFINICIJA I KLINIČKA PRIMJENA

Robert Šeparović¹, Vesna Pavlica²

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

²KBC Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Ljekarna, Ilica 197, 10000 Zagreb

Uvod: Kod primjene dose-dense kemoterapijskog protokola interval između pojedinih uzastopnih ciklusa se smanjuje u usporedbi sa standardnim protokolom. Lijekovi u dose-dense protokolu primjenjuju se su u istoj dozi svaka dva tjedna za razliku od standardnog protokola koji se primjenjuje svaka dva tjedna. Dose-dense kemoterapija također podrazumjeva smanjenje razdoblja primjene kemoterapije. Zbog povećane učestalosti primjene, postoji mogućnost pojave povećane toksičnosti lijekova. Jedna od njih je i febrilna neutropenija. Febrilna neutropenija je stanje praćeno povišenom temperaturom (preko 38.5 °C) kad je broj bijelih krvnih zrnaca smanjen na nivo ispod $0.5 \times 10^9/L$. U ovakvom stanju postoji ozbiljan rizik od nastanka infekcije. Liječenje se sastoji od primjene antibiotika širokog spektra i faktora rasta bijelih krvnih zrnaca (G-CSF).

Cilj izlaganja: Upoznati sudionike s osnovnim karakteristikama doze-dense kemoterapijskog protokola. Ukazati na povećanu toksičnost vezanu uz febrilnu neutropeniju i lijekove koji se u tom slučaju koriste.

Zaključak: Dose-dense kemoterapijski protokoli koriste se u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke mlađih bolesnica, a zbog povećane toksičnosti lijekova zastupljenih u protokolu vezano uz pojavu febrilne neutropenije važno je primjenjivati faktora rasta bijelih krvnih zrnaca (G-CSF).

Ljekarničko savjetovanje onkološkog bolesnika vezano uz oralnu primjenu antineoplastičnih lijekova i suportivnu terapiju u vanjskoj ljekarni

Dahna Arbanas¹, Vesna Pavlica²

¹ Karlovačka ljekarna, Kralja Tomislava 19a, Karlovac

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

Uvod: Pojam onkološke farmacije uglavnom se povezivao uz bolničko ljekarništvo jer se i većina antineoplastičnih lijekova primjenjivala u bolničkim ustanovama. Razvojem oralnih oblika antineoplastičnih lijekova, onkološko ljekarništvo širi se i na područje javnih ljekarni. Ljekarnik u vanjskoj ljekarni svakodnevno dolazi u kontakt s onkološkim bolesnikom i njegovom obitelji te ih savjetuje vezano uz terapiju i suportivnu terapiju.

Cilj izlaganja: Ovo izlaganje ukazuje na koji način javni ljekarnik provodi skrb onkološkog bolesnika, koje bez novih znanja, vještina, te suradnje s drugim zdravstvenim djelatnicima ne bi mogao sprovesti.

Kroz prikaz slučaja onkološke bolesnice kojoj je propisana terapija kapecitabinom prikazat će se način na koji javni ljekarnik provodi ljekarničku skrb za onkološkog bolesnika. To se u prvom redu odnosi na kontrolu doze lijeka, provjere adherencije, edukaciju bolesnika ili člana obitelji vezano uz njegovu toksičnost, nuspojave (mučnina, povraćanje, gubitak kose, opstipacija, umor, mukozitis, dijareja,...), te kako iste spriječiti, odnosno kako ih ublažiti i na koji način se lakše s njima nositi. Uvidom u bolesnikovu terapiju (e-karton, koji za sada nije dostupan javnom ljekarniku) i podatke koji se mogu dobiti od liječnika obiteljske medicine i specijalista moguće je uočiti i izbjeći interakcije lijekova i medikacijske pogreške.

Ishodi učenja: Provodeći ljekarničku skrb u svakodnevnom radu, javni ljekarnik utječe na ishode liječenja, sigurnost bolesnika, kvalitetu njegovog života i na smanjenje troškove liječenja.

Ljekarnička skrb za onkološkog bolesnika u javnoj ljekarni

Vesna Pavlica¹, Dahna Arbanas², Sanja Antolović-Gavrić³

¹ KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore, Ilica 197, Zagreb

² Karlovačka ljekarna, Kralja Tomislava 19a, Karlovac

³ ZU Ljekarne Pablo, Ilica 191c, Zagreb

Uvod: Statistički podaci koji ukazuju na porast onkoloških bolesti (prema podacima Registra za rak objavljenim 28.4.2014. u 2011. godini dijagnosticirano je 21 011 novih bolesnika od raka; rak je 2. najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki 4. stanovnik.) jasno govore o tome kako je sve više bolesnika oboljelih od karcinoma, koji nakon bolničkog liječenja dolaze u javne ljekarne gdje se nastavlja zdravstvena skrb za onkološkog pacijenta.

Cilj izlaganja: Kroz prikaz slučaja iz svakodnevnog rada ljekarnika u javnoj ljekarni – bolesnik koji prima klorambucil i prednizon te ima pridružene bolesti dijabetes tip 2 i hipertenziju, biti će prikazana uloga ljekarnika u nastavku ljekarničke skrbi. Budući e-karton nije dostupan, veliki izazov s kojim su danas suočeni ljekarnici javnih ljekarni odnosi se na aspekt praćenja nad pridržavanjem terapijskog protokola od strane bolesnika, sprječavanje mogućih interakcija propisanih lijekova u terapiji, sprječavanje mogućih interakcija propisanih lijekova s OTC-preparatima, dodacima prehrani i biljnim lijekovima, koje bolesnici koriste uz propisanu terapiju te konačno, dupliranje terapije kupnjom OTC-preparata uz propisanu terapiju kao i posljedično manifestiranje nuspojava i moguća toksičnost lijekova.

Uvid u e-karton omogućio bi bolju ljekarničku skrb bolesnika.

Ljekarničko savjetovanje onkolškog bolesnika vezano uz primjenu antineoplastičnih lijekova i suportivnu terapiju - bolničko ljekarništvo

Maja Koroman 1, Vesna Pavlica 2

1 Opća bolnica Pula, A. Negri 6, Pula

2 KBC «Sestre Milosrdnice», Klinika za tumore, Ljekarna, Ilica 197, Zagreb

Uvod: U predavanju će se prikazati ljekarnička skrb i savjetovanje bolesnice s metastatskim karcinomom dojke liječene po kemoterapijskom protokolu koji se sastoji od lijekova docetaksela i kapecitabina. Primjena ovog kemoterapijskog protokola započinje u dnevnoj bolnici intravenskom primjenom docetaksela, te se kroz četrnaest dana nastavlja primjenom oralnog oblika lijeka kapecitabina kod kuće. Provjera interakcija lijekova koje bolesnica koristi, zatim razgovor s bolesnicom o kemoterapijskom protokolu koji prima, upozorenje na moguće nuspojave, te savjetovanje o načinu primjene oralnog oblika lijeka, čine osnovu ljekarničke skrbi ove bolesnice.

Cilj izlaganja: Plan ljekarničke skrbi nastaje uvidom u medicinsku dokumentaciju, te uzimanjem farmakoterapijske anamneze koja je dobivena u razgovoru s bolesnicom. Kroz prikaz slučaja dobit će se uvid u ljekarničku skrb te što je iz nje proizašlo.

Ishodi učenja: Uvid u moguće neželjene učinke kemoterapijskog protokola te njihova prevencija ili ublažavanje. Korištenje medicinske dokumentacije i razgovor s bolesnikom kao bitni i neisključivi alati u izradi ljekarničke skrbi.

SAŽECI POSTERA

Uloga LDH u praćenju bolesnica s metastatskim HER2+ rakom dojke

Petra Jurčić¹, Marija Perić²

¹KBC Sestre Milosrdnice, Klinika za tumore, Zavod za radioterapijsku i internističku onkologiju.

²KBC Sestre Milosrdnice, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju.

Uvod: Duljina preživljenja bolesnice s metastatskim HER2+ rakom dojke ovisi o stupnju diseminacije bolesti, broju sijela, zahvaćenosti parenhimnih organa, histopatološkim karakteristikama tumora te statusu i dobi bolesnice.

Metode: Retrospektivno smo analizirale medicinske podatke 50 bolesnica s HER2+ metastatskim rakom dojke liječenih trastuzumabom bilo u monoterapiji nakon najmanje 2 linije kemoterapije koje su sadržavale antracikline i taksane, bilo u kombinaciji s taksanima. Bolesnice su podijeljene u dvije skupine. Prvu skupinu su činile bolesnice koje su imale jetrene i osealne metastaze, a drugu skupinu bolesnice s metastazama u druga sijela. Statistička analiza je učinjena softverskim statističkim programom STATISTICA verzija 12 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). Razlike između ispitivanih skupina su ustanovljene χ^2 testom za kategoričke varijable te studentovim t-testom ili Mann-Whitney U testom za kvantitativne varijable. Opća diskriminantna analiza je učinjena za testiranja prediktora visokih LDH vrijedosti. Vrijednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Rezultati: Prosječna dob bolesnica u prvoj skupini bila je 55,36 godina (SD 11,36), odnosno drugoj skupini 60,24 godina (SD 9,80). Srednja vrijednost veličine tumora bila je 33,00 mm, odnosno 14,60 mm. Prosječan broj metastaza u prvoj skupini je bio 2,24, a u drugoj 1,48. Prosječna vrijednost AST u prvoj skupini je 26,60 U/L, odnosno 20,71 U/L. Prosječna vrijednost LDH u prvoj skupini je 281,35 U/L, odnosno 178,90 U/L u drugoj. Utvrđena je statistički značajna razlika između dvije skupine za parametre veličine tumora, ukupnog broja metastaza, AST i LDH ($p < 0.05$ za sve, Mann-Whitney U test). U multivarijantnoj analizi statistički značajan utjecaj na povišeni LDH imaju kreatinin, pozitivni estrogenski receptori te jetrene metastaze, dok je povišeni LDH u univarijantnoj analizi statistički značajno povezan s povišenim AST i povišenim kreatininom.

Zaključak: Biokemijski marker LDH može biti čimbenik praćenja liječenja bolesnica s metastatskim karcinomom dojke, pogotovo kod sumnje na hepatalnu ili osealnu progresiju.

Immunohistochemical cancer phenotype variants in a consecutive series of 1180 patients with invasive ductal tumors

Dmitrović Branko, Marjanović Ksenija, Kristek Branka, Kurbel Sven

Osijek University Hospital, Osijek, Croatia

Model of cancer-associated epigenetic changes (Kurbel S. Tumour Biol. 2013;34:2011-7) proposed that beside in ER+PgR- tumors, the emergence of dysfunctional estrogen receptors is probable in ER+PgR+ cancers with weak PgR expression. This model is tested in a single population series of 1180 ductal cancer patients, treated from 2004 to 2012 at Osijek University Hospital in east Croatia, EU (patients presented in: Theor Biol Med Model. 2014;11:29; Virchows Archiv 2014;465(Suppl. 1):S98.; J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e22084)).

Methods: ER and PgR positivity are classified in four groups: “0”: no positive cells; “1+” <10% positive cells; “2+” 11-30% positive cells; and “3+” 31-100% positive cells, HER2 ranges from 0 to 3+. Ki-67 values are considered high if >20%, tumors are large if wider than 2 cm and patients older if more than 55.

Results: Ki-67 values depended on age ($0.01 < p < 0.05$) in ER+PgR+ tumors, in not-HER2 over expressed tumors and in triple negatives. More high Ki-67 values were found in younger than in older triple negative patients ($p=0.037$). Ki-67 values were higher ($p<0.05$) in larger tumors of all phenotypes, except the triple-negative and pure HER2 tumors. Larger tumors have more high Ki-67 values if ER or PgR are expressed. ER+ and HER2 3+ tumors have more high Ki-67 values in comparison to ER- and HER2 3+ tumors ($p<0.001$). Interpretation: Contradictory influence of HER2 over expression in ER+ and in ER- tumors is possibly revealing different paths of cancerogenesis. In triple-negative tumors, an age dependent and possibly premenopausal mechanism might have increased Ki-67 values in younger patients. Results support heterogeneity among ER+PgR+ tumors. Survivals need to be compared among semiquantitative ER+PgR+ tumor phenotypes to determine whether ER/PgR phenotype features impact the endocrine treatment outcome.

Rabdomioliza kao nuspojava terapije trabektedinom: Pregled literature i prikaz slučaja

Josip Kuharić ¹, Natalija Dedić Plavetić ², Davorin Herceg ², Luka Simetić ², Belev Borislav ², Bilić Ivan ², Damir Vrbanc ²

¹ *Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb*

² *Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb*

Trabektedin (Yondelis) je sintetički citotoksični lijek izvorno izoliran iz Karipskog plaštenjaka *Ecteinascidia turbinata*. Trenutno je odobren u više od 70 zemalja širom svijeta za liječenje sarkoma mekih tkiva za drugu liniju liječenja nakon neuspjeha ili nepodnošljivosti antraciklina i ifosfamida, te za liječenje relapsa cisplatina senzitivnog raka jajnika, u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Po svom kemijskom sastavu izokinolonski alkilirajući citotoksični agens, djeluje značajno drugačije nego navedena grupa citostatika, specifično se veže na manju brazdu DNA, modulira gensku ekspresiju, interferira s mehanizmima popravka DNA, inhibira transkripciju. Smatra se da djeluje i na tumorski mikrookoliš i angiogenezu.

Uporaba trabektedina u obliku monoterapije ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima nije bila povezana s kumulativnom toksičnošću, a najčešće nuspojave trabektedina su neutropenija (47% pacijenata) i prolazni porast jetrenih transaminaza (47% pacijenta), zatim mučnina, anemija, trombocitopenija, umor, gubitak apetita.

Rabdomioliza je klinički sindrom u kojem dolazi do oštećenja i nekroze skeletnih mišića, što dovodi do oslobađanja unutarstaničnog sadržaja miocita. U težim slučajevima to može dovesti do ekstremnog povećanja serumskih razina mišićnih enzima, što za posljedicu može imati elektrolitsku neravnotežu, zatajenje bubrega i smrt. Rabdomioliza je izuzetno rijetka komplikacija citotoksične kemoterapije, a prema pregledu literature rabdomioliza kao nuspojava primjene trabektedina ima ukupnu incidenciju od 0,7 %, s incidencijom smrtnih ishoda povezanih s rabdomiolizom od 0,3 %.

U našem osvrtu želimo, uz pregled literature o povezanosti primjene trabektedina i rabdomiolize, prikazati i do sada objavljene prikaze slučajeva te slučaj smrtnog ishoda rabdomiolize povezane s primjenom trabektedina u bolesnika liječenog u KBC Zagreb.

Izražaj biljega proliferacije u surogatnim biološkim podtipovima raka dojke

Natalija Dedić Plavetić ¹, Marina Barić ¹, Marko Kralik ², Ana Kulić ³, Maja Sirotković-Skerlev ⁴, Milena Gnjidić ¹, Marina Vidović ¹, Jasminka Jakić-Razumović ⁵, Damir Vrbanec ¹

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

² *Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb*

³ *Klinička jedinica za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb*

⁴ *Katedra za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

⁵ *Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb*

Uvod: Brojni prognostički čimbenici pomažu nam odrediti koliko je agresivan pojedini tumor, odnosno koliko brzo taj tumor raste. Stoga ih nazivamo biljezi proliferacije tumora. Oni se ekstenzivno istražuju kao potencijalni novi prognostički čimbenici koji nam ukazuju na metastatski potencijal tumora i koreliraju s progresijom tumora. U našem istraživanju ispitivali smo izražaj aurora-A kinaze, survivina, B-Myb-a, te ciklina B1 kao biljega proliferacije tumora, te uspoređivali izražaj pojedinog biljega u surogatnim biološkim podtipovima raka dojke određenih uz pomoć „klasičnih“ imunohistokemijskih biljega: estrogenskih i progesteronskih receptora, Her2/neu, te proliferacijskog biljega Ki-67.

Materijali i metode: U istraživanju su se koristili arhivirani parafinski blokovi uzastopnih uzoraka tumorskog tkiva dojke 215 bolesnica operiranih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) u razdoblju od 2002.-2003.godine. Proliferacijske biljege određivali smo imunohistokemijski koristeći se metodom tkivnog mikročipa (eng. tissue microarray; TMA). Surogatni biološki podtipovi su određeni prema St. Gallen konsenzusu

Rezultati: U 215 uzoraka tkiva raka dojke nađene su sljedeće vrijednosti proliferacijskih biljega: B-Myb: median 12, Min 0, max 90, aurora-A: median 4, Min 0, Max 28, CYCLIN: median 3, min 0, max 35, SURVIVIN: median 50, min 0, max 100. Prikazane su razlike u izražaju svakog pojedinog proliferacijskog markera u 5 podtipova, od čega su prema Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U testu statistički značajno razlikuju izražaj survivina u 1. i 5. podtipu, te ciklina B1 u 1. i 3. podtipu.

Zaključak: Izražaj biljega proliferacije aurora-A kinaze, survivina, B-Myb-a, te ciklina B1 razlikuje se u pojedinim biološkim podtipovima raka dojke. Određivanje biljega proliferacije u tkivima karcinoma dojke može doprinijeti spoznajama o agresivnosti tumora, a time i boljem određivanju prognoze bolesti, što može imati utjecaja i na promjene u terapijskim postupcima u liječenju bolesnica s karcinomom dojke.

Kronična diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate

Ljubica Vazdar¹, Tajana Silovski², Robert Šeparović³, Ana Tečić Vuger⁴, Mirjana Pavlović⁵

^{1,2,3,4,5} Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

Diseminirana intravaskularna koagulacija je kliničko-patološki sindrom disregulirane koagulacije i fibrinolize. Ključni medijator ovog procesa je oslobađanje tkivnog faktora (TF) kao odgovor na izloženost citokinima, endotoksinima i faktoru nekroze tumora (TNF) čime se pokreće vanjski put koagulacije dok je za pokretanje unutrašnjeg puta važna aktivacija faktora koagulacije FXII. Prokoagulantno stanje uz slabost prirodnih inhibitora koagulacije rezultira stvaranjem intravaskularnih tromba, potrošnjom trombocita i faktora koagulacije, krvarenjem i ishemijom organa. U kroničnom DIK-u najčešće nema teških krvarenja već su prisutne laboratorijske alteracije u koagulacijskom sistemu, dok se akutni DIK manifestira hemoraškim šokom, zatajenjem funkcije bubrega, neurološkim deficitom i komom. Kronični DIK javlja se češće u metastatskom raku želuca, gušterače i prostate u odnosu na druga sjela bolesti.

Prikazujemo slučaj 66-godišnjeg bolesnika koji je zaprimljen zbog hematoma po tijelu i abnormalnosti u nalazu koagulograma, s ranije dijagnosticiranim adenocarcinomom prostate i multiplim meta promjenama kostiju. Citološki nalaz punktata koštane srži pokazao je prisustvo malignih stanica. U bolesnika je provedeno suportivno liječenje koncentratima trombocita uz svježu smrznutu plazmu (SSP), vit. K i analgetika. Provedena je androgena deprivacijska terapija (ADT) uz LHRH agonist, a tri dana po aplikaciji LHRH agonista je zabilježena početna regresija hematoma. Nakon 3 mjeseca ADT-e bolesnik je bez tegoba, nema hematoma.

Zaključno, primjena ADT kod bolesnika s kroničnim DIK-om i diseminiranim rakom prostate uz infiltraciju koštane srži predstavlja racionalnu i efektivnu terapiju izbora.

Trastuzumab u adjuvantnom liječenju HER-2 pozitivnog raka dojke: višegodišnje praćenje - naša iskustva

Ljubica Vazdar¹, Tajana Silovski², Robert Šeparović³, Ana Tečić Vuger⁴, Mirjana Pavlović⁵

^{1,2,3,4,5} Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

Trastuzumab, humanizirano monoklonalno antitijelo za ekstracelularnu domenu HER-2 receptora predstavlja standard u liječenju ranog i metastatskog HER-2 pozitivnog raka dojke. Jednogodišnje adjuvantno liječenje HER-2 pozitivnog raka dojke reducira progresiju bolesti i produžuje ukupno preživljenje. Studije u kojima je trastuzumab primjenjen sekvencijski nakon 6-godišnjeg praćenja imale su ukupno preživljenje 90% u HERA studiji i 84% u NCCTG N9831, a 80% bolesnica u obje studije nije imalo povrat bolesti.

Cilj istraživanja je utvrditi klinički benefit trastuzumaba u adjuvantnom liječenju HER-2 pozitivnog raka dojke nakon višegodišnjeg praćenja u korelaciji s internacionalnim kliničkim studijama.

Učinjena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije bolesnica kod kojih je provedeno 1-godišnje adjuvantno liječenje trastuzumabom u periodu od 01.01.2007.-31.12.2014. Sve bolesnice su nakon operacije primile neki od adjuvantnih kemoterapijskih protokola. Nakon kemoterapijskog liječenja trastuzumab je apliciran sekvencijski u trotjednim intervalima tijekom godine dana. Vrijeme praćenja definirano je vremenom od aplikacije prvog ciklusa kemoterapije do listopada 2014.

Učinjenom obradom podataka je potvrđen klinički benefit dokazan u internacionalnim kliničkim studijama sekvencijskog liječenja (HERA i NCCTG N9831). Nakon 6-godišnjeg praćenja 86% bolesnica nije imalo povrata bolesti (DFS), a živih je bilo 88%.

Brza progresija raka dojke nakon adjuvantnog liječenja trastuzumabom

Mirjana Pavlović¹, Ana Tečić Vuger², Tajana Silovski³, Ljubica Vazdar⁴, Robert Šeparović⁵

^{1,2,3,4,5} *Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju*

Trastuzumab je monoklonalno antitijelo koje se veže na HER2/neu receptor stanica karcinoma dojke. Lijek se koristi u sklopu adjuvantne kemoimunoterapije bolesnica oboljelih od HER pozitivnog karcinoma dojke kroz ukupni period od godinu dana. U literaturi se malo spominju slučajevi brze progresije bolesti uz adjuvantni trastuzumab i koliko nam je poznato do sada nema objavljenih studija u kojima su sistematski analizirane takve bolesnice.

U periodu od 2007. do 2013. godine u Klinici za tumore smo zabilježili ukupno 27 slučajeva bolesnica čija je bolest napredovala u tijeku imunoterapije, odnosno u periodu unutar godine dana od završetka imunoterapije trastuzumabom.

Za svaku bolesnicu smo retrospektivno analizirali i zabilježili podatke o BMI, menopauzalnom statusu, stadiju bolesti, histološkim i imunocitokemijskim karakteristikama tumora, tijeku liječenja, broju apliciranih terapija trastuzumabom, odnosno vremenu do progresije bolesti te sijelu metastaza.

Učinjena je detaljna analiza podataka kojom nismo uspjeli jasno izdiferencirati parametar koji bi bio pokazatelj povećanog rizika od brze progresije bolesti. Parametar koji se pokazao kao mogući rizični faktor za brzu progresiju bolesti jest BMI koji je u 21 bolesnice (77.7%) bio veći od 25 te je ukazivao na povećanu tjelesnu težinu. Od 21 navedene bolesnice 10 bolesnica je bilo pretilo (BMI>30).

Obzirom na mali uzorak za sada nije bilo moguće donijeti konkretne zaključke o stvarnim faktorima rizika za brzu progresiju HER2 pozitivnog karcinoma dojke, no daljnim prikupljanjem podataka postavljamo dobar temelj za daljnje istraživanje.

Analiza učestalosti faktora reproduktivne anamneze kod bolesnica s karcinomom dojke

Rožica Krnjak¹, Jerolima Pinjatela², Robert Zorica³

^{1,2,3} *Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju*

Različiti čimbenici reproduktivnog ciklusa utječu na pojavnost karcinoma dojke. U ovom prikazu, analizirano je 200 nasumce odabranih bolesnica, koje se liječe ili su se liječile na Odjelu internističke onkologije Klinike za tumore. Prikupljeni podaci odnose se na prvu menstruaciju, dužinu trajanja ciklusa i trajanju krvarenja, izmjenu spolnih partnera, korištenje kontraceptiva, podatke o trudnoćama, broju poroda, komplikacija u trudnoći, broju spontanih i induciranih pobačaja, menopauzi te redovitosti uzimanja hormonske terapije za karcinom dojke. Pokušalo se povezati učestalost ovih čimbenika kod bolesnica sa karcinomom dojke.

Uporaba opioida i sedativa u posljednjim trenucima života terminalnog bolesnika s malignom bolešću na odjelu internističke onkologije Klinike za tumore KBC SM

Mirjana Pavlović¹, Ana Tečić Vuger², Tajana Silovski³, Ljubica Vazdar⁴, Robert Šeparović⁵

^{1,2,3,4,5} Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju

Uporaba opioida i sedativa kao najčešće simptomatske terapije u posljednjim danima života terminalnih bolesnika ozbiljno je poljuljana pretpostavkom kako kombinacije ovih lijekova skraćuju život bolesnika. Etički se takva pretpostavka opravdava doktrinom dvostrukog učinka, kada se nuspojava štete koja je predvidiva prihvaća u svrhu postizanja benefita. Istraživanja na tu temu nisu dala dokaza kako primjena ovih lijekova za ublažavanje simptoma u terminalnih bolesnika zaista uvjetuje skraćenje života.

Istražili smo uporabu opioida i sedativa u posljednjim danima života maligno oboljelih bolesnika preminulih na našem odjelu. Retrospektivnom analizom podataka istražili smo kako i koliko su se upotrebljavali opiodi, jesu li se doze mijenjale u posljednja 24h pred smrt, te postoji li značajna razlika u vremenu od prijema na odjel do smrti u skupini bolesnika na opioidnoj terapiji i onih koji istu nisu primali. Također smo istražili je li primjena sedativa utjecala na duljinu preživljenja u toj skupini bolesnika.

Dobiveni rezultati pokazali su da uporaba opioida i sedativa nije značajnije utjecala na skraćenje posljednje hospitalizacije, odnosno nije uvjetovala kraće preživljenje u toj skupini bolesnika. Činjenica je da su podaci dobiveni opažanjem u nekontroliranim uvjetima, no izvođenje kontroliranog istraživanja za odgovor na to pitanje etički je neizvediv.

Ostaje međutim pitanje iznalaženja snažnog dokaza u prilog tezi da navedena terapija, ukoliko je adekvatno primjenjena, ni na koji način ne utječe na preživljenje. Time bi se suzbila opasnost ustezanja od davanja izrazito potrebne simptomatske terapije terminalno bolesnima, koje je još uvijek uvjetovano strahom od pogreške u primjeni tih lijekova.

Primjena kemoterapije u terminalnoj fazi maligne bolesti na odjelu internističke onkologije Klinike za tumore KBC Sestre Milosrdnice

Mirjana Pavlović¹, Ana Tečić Vuger², Tajana Silovski³, Ljubica Vazdar⁴, Robert Šeparović⁵

^{1,2,3,4,5} *Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Klinika za tumore, Odjel za internističku onkologiju*

Apliciranje kemoterapije u terminalnoj fazi maligne bolesti pitanje je bez nedvojbenog odgovora. Takav aktivan pristup u liječenju može uzrokovati više štete nego koristi po bolesnika, obzirom da je u palijativnoj situaciji cilj ublažavanje simptoma. U studijama svjetskih autora na ovu temu opaža se upravo porast agresivnosti u pristupu terminalnom bolesniku. Istražili smo kako mu se pristupa na našem odjelu, kroz podatke o broju maligno oboljelih koji su u posljednjim tjednima života primili kemoterapiju.

Retrospektivnom analizom podataka istražili smo koliko je bolesnika u terminalnoj fazi maligne bolesti preminulih na odjelu internističke onkologije u svojim posljednjim tjednima života primalo kemoterapiju, te ukoliko jesu, je li kemoterapija u tom trenutku bila nastavak ranije započetog procesa liječenja ili se radilo o novozapočetom kemoterapijskom protokolu.

Pristup zbrinjavanju terminalno oboljelog od maligne bolesti na našem odjelu smatramo umjereno agresivnim, obzirom da je 21,1% od ukupno analiziranog broja terminalnih bolesnika primalo kemoterapiju u posljednja 4 tjedna života, od čega samo njih 8,8% u posljednja dva tjedna života. Činjenica da se ta primjena kemoterapije odnosi češće na nastavnu aplikaciju ranije započetog kemoterapijskog liječenja, nego na novozapočeti kemoterapijski protokol upućuje na ipak manje agresivan pristup u toj fazi skrbi za bolesnika i dobar probir bolesnika kod kojih je indicirano sistemsko kemoterapijsko liječenje.

Prikaz bolesnika s dijagnozom neoplazme nepoznatog primarnog sijela (engl. *cancer of unknown primary*, Sy CUP) liječenih u zavodu za internističku onkologiju, Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb, od 2004. do 2014. godine

Ladenhauser T., Simetić L., Dedić Plavetić N., Belev B.

Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Sindrom neoplazme nepoznatog primarnog sijela (sy.CUP) je naziv za tumorske bolesti koje se očituju presadnicama, a provedenom dijagnostičkom obradom se ne verificira lokalizacija primarnog sijela bolesti. Od sveukupnog broja novodijagnosticiranih malignoma, oko 3-5% se ubraja u navedenu skupinu. U 15-25% slučajeva čak ni *post mortem* obdukcijom analizom nije moguće naći primarno sijelo. Međutim, obdukcijske studije su pokazale da su gušterača i pluća najčešća primarna sijela kod CUP-ova. Prema dostupnoj literaturi, medijan ukupnog preživljenja se kreće od 11 tjedana do 11 mjeseci. Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi svega 11%. Prema životnoj dobi, tumori primarno nepoznatog sijela se podjednako javljaju i u muškaraca i žena, najčešće između 59 i 66 godina života.

Klinička slika kod CUP-a je raznolika i primarno je određena sijelom presadnice. Najčešće se radi o kliničkoj slici limfadenopatije (10-15%), zatim simptomima zahvaćenosti kostiju ili pluća (10-20%) te manje od 10% simptomima vezanima uz središnji živčani sustav. Histološki (biopsijom presadnica), najčešće se radi o adenokarcinomu ili o nediferenciranom karcinomu (40%), zatim o planocelularnom karcinomu (do 15%), melanomu (2%) te limfomima, tumorima zametnih stanica, neuroendokrinim karcinomima.

Terapijski postupak kod bolesnika s tumorima nepoznatog primarnog sijela ovisi o proširenosti presadnica te histološkim karakteristikama. Stoga se primjenjuju različiti kirurški, radioterapijski i kemoterapijski protokoli. Kemoterapijski protokoli se uglavnom temelje na preparatima platine i taksanima.

U ovoj prezentaciji bit će prikazano 36 bolesnika s dijagnozom tumora nepoznatog primarnog sijela koji su liječeni u Zavodu u periodu od 2004.-2014. godine. Radi se o 20 žena i 16 muškaraca. Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza bolesti iznosi 60 godina. Najmlađi bolesnik je imao 26 godina kod postavljanja dijagnoze, a najstariji 80. Najčešća sijela prezentacije bolesti u navedenoj skupini su: limfni čvorovi (36% pacijenata), jetra (30% pacijenata), kosti (27% pacijenata) te pluća (25% pacijenata). U patohistološkim preparatima dominiraju adenokarcinomi (48% uzoraka) te slabo diferencirani karcinomi (20% uzoraka). U liječenju su se najčešće koristili kemoterapijski protokoli bazirani na etopozidu, preparatima platine i taksanima, a rjeđe ostali protokoli ovisno o uvriježenoj kliničkoj praksi.

Ukupno preživljenje kod bolesnika s CUP-om je vrlo skromno. U većini slučajeva vrijeme od postavljanja dijagnoze do smrti iznosi do godinu dana.

Dermatomiozitis kao rana manifestacija diseminirane maligne bolesti- prikaz bolesnika

Perić M (1), Škerk V (2), Jurman D (3), Markeljević J (4)

(1-3) KBC Sestre milosrdnice, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju

(4) Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, KBC Sestre milosrdnice, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju

Uvod: Dermatomiozitis (DM) je u okviru spektra različitih kliničkih očitovanja paraneoplastičnih sindroma značajno učestaliji u bolesnika s malignim bolestima, osobito s karcinomom pluća.

Prikaz bolesnika: BP, 54 g, dugogodišnji pušač, hospitaliziran je zbog kliničke slike DM koji je objektiviziran temeljem nalaza CPK; EMNG-a i PDH-a biopsije mišića. Rezultati tada učinjenih dodatnih pretraga nisu potvrdili sumnju na paraneoplastički sindrom (CT toraksa, UZV abdomena, tumorski markeri su bili uredni). Dva mjeseca nakon otpusta iz bolnice, bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog klinički evidentnog pogoršanja DM uz razvoj hipotrofije mišića, flacidne paraplegije, plegije lijeve ruke, ispada osjeta; inkontinencije, gubitka od 20kg na tjelesnoj težini; te porasta razine CK, LDH, AST, ALT i CRP-a. Tumorski markeri su bili povišeni (CYFRA 21-1 8,7ng/mL, NSE >150g/L, uz feritin 1357μg/L), na CT-u toraksa postavljena je sumnja na neoplastični proces bronha, a na MR kralješnice su objektivizirane difuzne osteolitičke lezije i spinalna infiltracija (CT abdomena i zdjelice; MR mozga bili su uredni). Bronhoskopija nije bila učinjena zbog klinički izrazite progresije bolesti. Provedena je palijativna radioterapija uz analgetsku, antiedematoznu i kortikosteroidnu dekompresivnu terapiju, no bolesnik je ubrzo preminuo.

Zaključak: Navedeni prikaz bolesnika je značajan jer je razdoblje od pojave DM do kliničkog očitovanja diseminirane neoplazme bilo iznimno kratko, oko 10 tjedana, što je kontradiktorno podacima iz literature i upućuje na neophodnu detaljnu i redovitu kliničku i laboratorijsku obradu u slučaju klinički suspektne okultne neoplazme.

„Rechallenge” koncept liječenja s gefitinibom nakon provedenog liječenja kemoterapijom: prikaz slučaja

M Koršić¹, S Badovinac¹, S Smojver-Ježek², B Čučević¹

¹Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

²Klinička jedinica za pulmološku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju, KBC Zagreb

Značajan terapijski napredak u liječenju bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica (NSCLC) i pozitivnim aktivirajućim mutacijama receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) postignut je uvođenjem ciljane terapije inhibitorima tirozin kinaze (TKI). U europskoj populaciji oko 10 % NSCLC ima pozitivnu mutaciju EGFR. Kod njih se već u prvoj liniji liječenja postiže bolji učinak liječenjem inhibitorima tirozin-kinaze u odnosu na liječenje standardnom kemoterapijom, sa srednjim preživljenjem do 27 mjeseci. Gefitinib je selektivni TKI indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica s aktivirajućim mutacijama EGFR-TK. Unatoč odličnom odgovoru na liječenje s TKI većina bolesnika razvija rezistenciju na lijek unutar 1,5 godine, obično pojavom nove mutacije – najčešće T790M koja se javlja u više od 50% slučajeva što rezultira progresijom bolesti. Tada je indicirana promjena diferentnog liječenja, odnosno nastavak liječenja II linijom kemoterapije.

Ovdje je prikazan slučaj tridesetjednogodišnjeg bolesnika s dijagnosticiranim adenokarcinomom pluća stadija bolesti IV, s pozitivnom EGFR mutacijom (delecija ekson 19). Kod bolesnika se započelo s liječenjem gefitinibom u prvoj liniji, a sekundarizmi u mozgu tretirani su „gamma knife radioterapijom” (GKRT). Uz primjenjenu terapiju prati se parcijalni odgovor sa značajnom redukcijom tumorske mase, no nakon 15 mjeseci dolazi do razvoja rezistencije na gefitinib i progresije bolesti koja se manifestirala pojavom novih sekundarizama u CNSu zbog čega se ponovno provela GKRT. Dijagnostičkim PET CTom nađen je intratorakalno operabilan primarni proces, bez novonastalih sekundarizama u CNSu. Učinjen je operativni zahvat - resekcija srednjeg režnja uz ekstirpaciju limfnih čvorova te resekcija pleure i perikarda. Obzirom na intraoperativni nalaz lokalno uznapredovale bolesti, nastavilo se liječenje standardnom kemoterapijom pemetreksedom, a potom kombinacijom paklitaksela i karboplatine ali bez povoljnog odgovora. Kontrolnom obradom prati se daljnja progresija bolesti koja se manifestirala pojavom sekundarizma u limfni čvor natključne jame desno i desnostranim malignim peluralnim izljevom. Učinjeno je retestiranje na EGFR mutaciju – i dalje prisutna delecija eksona 19. U terapiju je ponovno uveden gefitinib – tzv „rechallenge” TKI uz što se prati parcijalni odgovor, a sada nakon 12 mjeseci terapije, klinički i radiološki prisutna je stabilna bolest.

Rezistencija na liječenje TKI u bolesnika s NSCLC i pozitivnim mutacijama EGFR obično je rezultat stečenih inhibirajućih mutacija EGFR. Nakon provedenog liječenja standardnom kemoterapijom jedna od opcija nastavka liječenja je i tzv. „rechallenge” TKI ukoliko se retestiranjem nakon progresije bolesti ponovo dokaže EGFR mutacija.

Reference:

1. Becker A, Crombag L, Heideman DA, Thunnissen FB, van Wijk AW, Postmus PE, Smit EF. Retreatment with erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2603-6
2. Oh IJ, Ban HJ, Kim KS, Kim YC. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer*. 2012 Jul;77(1):121-7

Erlotinib u liječenju planocelularnog karcinoma pluća: prikaz slučaja

K.Radoš¹, S.Badovinac², M.Koršić², L.Pavlović², M.Roglić²,

¹ Opća bolnica „dr.Ivo Pedišić“, Sisak

² Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Karcinom pluća vodeći je uzrok smrti među bolesnicima oboljelih od malignih bolesti. Oko 80% karcinoma pluća ima obilježja karcinoma nemalih stanica (NSCLC), u čiju skupinu ubrajamo i planocelularni karcinom koji je zastupljen 25-30% s prosječnim 5 -godišnjim preživljenjem oko 16%. Učinci standardnog citostatskog liječenja kemoterapijskim protokolima NSCLC posljednjih godina postigli su plato, no otkriće novih necitotoksičnih lijekova kao »ciljane« terapije, donijelo je nove pomake u kvaliteti života i preživljenju ovih bolesnika. Ciljana, molekularna, terapija usmjerena je na inhibiranje specifičnih molekula u tumorskom rastu i progresiji. Jedan od primjera ove terapije je erlotinib koji je inhibitor tirozin kinaze receptora za epidermalni faktor rasta indiciran za liječenje lokalno uznapređovalog ili metastatskog karcinoma pluća ne malih stanica.

Ovo je prikaz slučaja 61-godišnjeg bolesnika s planocelularnim karcinomom terminalnog dijela intermedijarnog bronha i bronha za desni donji režanj, stadija bolesti IIIA. Obzirom da se radilo o inoperabilnom procesu indiciralo se sistemsko citostatsko liječenje te je provedena kemoterapija prve linije u kombinaciji gemcitabin i platina. Kontrolnim PET/CT-om nađeno je patološko nakupljanje FDG-a u tumoru desnog donjeg režnja s propagacijom u medijastinalne limfne čvorove, te je provedena radioterapija primarnog tumora i medijastinuma (60 Gy), a potom druga linija kemoterapije docetakselom.

Nakon završetka liječenja radio i kemoterapijom prati se daljnja progresivna dinamika primarnog procesa te se započinje terapija erlotinibom u trećoj liniji. Kontinuirano se prati stabilizacija bolesti. Reevaluacijom bolesti nakon 14 ciklusa, nalaz PET/CT-a pokazuje tumorsku tvorbu desnog donjeg režnja, bez metaboličke aktivnosti, kao i bez metaboličke aktivnosti u medijastinalnim limfnim čvorovima te se uz konzultaciju torakalnog kirurga postavi indikacija za torakokirurški zahvat. Učinjena je desna donja bilobektomija s medijastinalnom limfadenektomijom, nakon čega je bolesnik klinički stabilno.

Primjenom inhibitora tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta, u multimodalitetnom liječenju lokalno uznapređovalog planocelularnog karcinoma pluća postignut je dobar odgovor na terapiju s regresijom do potpune operabilnosti tumora.

Corellation between lung carcinoid tumor size and Ki-67 labeling index

B. Budimir¹, S. Kukulj¹, B. Čučević¹, L. Brčić², L. Opašić², M. Serdarević¹.

1. *University Clinic for lung disease Jordanovac, KBC Zagreb*

2. *University of Zagreb School of Medicine, Institute of Pathology*

Background: This study intended to determine difference of Ki-67 labeling index (LI) between typical (TC) and atypical lung carcinoid (AC) in our population, and to correlate clinical parameters with percentage of Ki-67 in TC and AC.

Materials: A total of 49 specimens of TC and AC between year 2007 and 2009. were retrieved from our archive. Minimum follow-up period was 5 years. Sufficient material for immunohistochemical analyses and all clinical data were available for 49 patients.

Methods: PHD staining was made with standard hemalaun-eosin. Immunohistochemical staining for Ki-67 was made using DAKO-Denmark antibodies. The clinical parameters included gender, tumor size. Ki-67 was evaluated in the areas of highest positivity, and expressed as percentage of 400 tumor cells.

Results: Atypic carcionoid Ki-67 LI median 17,1 (min 1,5, max 61,5). Typical carcinoid Ki-67 LI median 3,8 (min 0,3, max 16). Mann-Whitney U test $Z=3,06$, $P=0,002$. There's no difference in distribution Ki-67 LI between man and woman. Median (w) is 3.75(min 1,5, max 26,3) Median (m) 6,5 (min 0,3, max 61,5). Mann-Whitney U test $Z=0,74$, $P=0,46$. There's no difference in tumor size distribution among woman and man . Median (W) 3 cm, (min 0,8, max 7) median (m) 2,2 cm (min 0,7, max 17). Mann-Whitney U test $Z=-0,3$, $P=0,97$.

Conclusion: Ki-67 LI was higher in AC than in TC patients ($p=0.002$). Although there is statistical difference in an average tumor size between AC and TC ($p=0.02$), there was no correlation between tumor size and Ki-67 expression.

Bolesnica s ROS-1 pozitivnim adenokarcinomom pluća – prikaz slučaja

Drpa G, Smojver-Ježek S, Kukulj S, Budimir B

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Uvod: Posljednjih godina otkriven je velik broj mutacija povezanih s karcinomom pluća. Iako je ROS1 poznat kao onkogen već dugi niz godina, njegova uloga u nastanku raka pluća i moguća ciljana terapija intenzivno se istražuju tek zadnjih nekoliko godina. Učestalost ROS1 u oboljelih od NSCLC je oko 2%, a kliničke karakteristike pacijenata su vrlo slične onima s ALK translokacijom. Najčešće obolijevaju mlađi pacijenti, nepušači ili blagi pušači, a karcinom obično pokazuje diferencijaciju u adenokarcinom. Budući da je crizotinib ciljana molekula za ALK translokaciju, počeo se primjenjivati i kod pacijenata s ROS1 mutacijom, a prvi rezultati su ohrabrujući.

Prikazujemo našu prvu pacijenticu s ovom rijetkom mutacijom i vjerojatno prvu otkrivenu u našoj zemlji.

Prikaz slučaja: Četrdesetpetogodišnja žena, nepušač, primljena je na Kliniku zbog dugotrajnog suhog kašlja i zaduhe. Rutinskom radiološkom obradom verificirana je medijastinalna limfadenopatija. Bronhocitološki je dokazan adenokarcinom u lijevom glavnom bronhu, a iz biopsije limfnog čvora na vratu metastatski adenokarcinom plućnog porijekla. Dodatnom obradom nađen je hematogeni rasap u kosti. Bolest je klasificirana u IV stadij. Pacijentica je primila 6 ciklusa kemoterapije u kombinaciji paklitaksela i karboplatine s dobrim terapijskim odgovorom i vrlo malim ostatnim tumorom na plućima. Zbog koštanog rasapa paralelno je primala pamidronat. U međuvremenu je u Beču određen status mutacija te je nađena ROS1 mutacija. Bolest je bila stabilna 6 mjeseci. Nakon progresije pacijentica je primala crizotinib u trajanju od nepuna dva mjeseca, ali je zbog izrazitih nuspojava i daljnje progresije bolesti, lijek ukinut. Nastavljeno je liječenje pemetreksedom ali bez uspjeha te je ostatak života pacijentica bila na suportivnoj terapiji. Umrula je godinu dana nakon postavljene dijagnoze.

Zaključak: ROS1 je vrlo rijetka mutacija adenokarcinoma pluća kod koje se moguća ciljana terapija još istražuje. Iako dosadašnja istraživanja govore u prilog učinkovitosti crizotiniba i produljenju preživljavanja pacijenata oko godinu dana, kod naše pacijentice lijek nije polučio učinak.

Principi liječenja prve epizode akutne tromboembolije u bolesnika oboljelih od solidnih zloćudnih tumora

Robert Grubišić-Čabo, Ante Samodol, Filip Grubišić-Čabo

Interni odjel - OB Šibenik

Niskomolekularni heparini predstavljaju antikoagulanse izbora za liječenje bolesnika koji boluju od solidnog zloćudnog tumora, a prvi put su razvili tromboembolijsku komplikaciju, i to kako tijekom liječenja u bolnici tako i za dugotrajno ambulantno liječenje (1). Ukoliko se ne pojave kontraindikacije liječenje antikoagulansima ovih bolesnika se preporuča provoditi tijekom 3-6 mjeseci. Antagonisti vitamina K predstavljaju bolji terapijski izbor u odnosu na dabigatran, odnosno rivaroksaban, ukoliko se ovi bolesnici ne liječe niskomolekularnim heparinima. Asimptomatske bolesnike kod kojih je tromboembolija nađena kao slučajni nalaz, na temelju ekstrapoliranih podataka iz opće populacije, uobičajava se liječiti na jednaki način. Liječenju akutne tromboembolije kod oboljelog od solidnog zloćudnog tumora, treba ipak različito pristupiti u odnosu na liječenje akutne tromboembolije kod bolesnika koji ne boluje od solidnog zloćudnog tumora!

Literatura:

- 1) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141: e419S.

Anticoagulation therapy in patients with brain tumors

Robert Grubišić-Čabo, Ante Samodol, Filip Grubišić-Čabo

Department of Internal Medicine - General Hospital Šibenik

Patients with primary or metastatic brain tumors, as well as malignancies at other sites, have a latent hypercoagulable state which predisposes to thromboembolism. It is particularly true in the postoperative period. But the possibility of inducing bleeding within the tumor, causing neurologic deterioration, raises concerns about the use of anticoagulants in patients known to have brain tumors. Assessing the risk of this possible complication is made more difficult by the possibility of spontaneous tumor hemorrhage, that may vary significantly among different tumor types. Brain metastases from melanoma, choriocarcinoma, thyroid carcinoma as well as renal cell carcinoma have particularly high propensities for spontaneous hemorrhage (1). Pituitary adenomas are primary benign brain tumors especially prone to spontaneous intratumor hemorrhage (2). Today for the treatment of VTE (venous thromboembolism) all patients with brain tumors should be adequately anticoagulated, except those that have a high rate of intracranial hemorrhage (ie. metastases from melanoma, choriocarcinoma, thyroid carcinoma, renal cell carcinoma or primary pituitary adenomas). The incidence of complications with IVC filters is much higher than originally thought, and the risk of hemorrhage secondary to anticoagulation is not as high as originally feared. VTE in patients with low-grade gliomas and/or benign brain tumors should be treated for three to six months. Long-term anticoagulation is recommended for malignant gliomas (3).

Literature:

- 1) Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 1982; 10:437.
- 2) Mandybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977; 27:650.
- 3) Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:299.

Prikaz slučaja: sinkroni difuzni B-velikostanični limfom stadija IVB i metastatski, hormon-ovisni rak dojke

Iva Kardum Fucak ¹, Natalija Dedić Plavetić ², Sandra Bašić Kinda ³, Marina Vidović ², Snježana Dotlić ⁴, Iva Brčić ⁴, Damir Vrbaneć ²

¹ Odjel gastroenterologije, hematologije i onkologije, Služba za internističke djelatnosti, OB „Dr T. Bardek“ Koprivnica

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

³ Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

⁴ Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb

Pojava metakrone maligne bolesti dobro je opisana, dok su istovremene, sinkrone ili simultane maligne bolesti do sada znatno rjeđe prijavljivane. U literaturi je zajednička učestalost sinkronih i metakronih malignih bolesti oko 1-2 %, dok je u „stagingu“ malignih limfoma PET-CT-om učestalost sinkronih malignih bolesti 2.9%.

Prikazati ćemo slučaj pedesettrogodišnje bolesnice koja je u Zavodu za hematologiju KBC Zagreb hospitalizirana u kolovozu 2013 godine s B simptomima te nespecifičnim intraabdominalnim tegobama koje traju otprilike mjesec dana. Obradom je verificiran difuzni B-velikostanični limfomom (GC podtipa), inicijalno zahvaćenih svih regija limfnih čvorova, sa splenomegalijom te infiltracijom bubrega, a bez infiltracije koštane srži, kliničkog stadija IVB. Imunohistokemijski je CD20+, CD10+, Bcl6+, MUM1-, CD3-, bez ostataka folikularne dendritičke mreže dokazivog bojenjem na CD21. Istovremeno je verificiran i multicentrični ekspanzivni proces u lijevoj dojci, mamografski stelatna sjena spikuliranih rubova veličine 2.3 x 2 cm uz dodatne dvije promjene u GLK lijevo 1.9 cm i 0.9 cm, otvorene etiologije. Ultrazvučno nalaz odgovara malignoj promjeni, te je iz najvećeg tumora širokom iglom uzet materijal za PHD analizu. Nalaz je bio u prilog dukalnog invazivnog karcinoma, NOS, , nuklearnog gradusa II, s ER pozitivnim u 100% stanica, PR pozitivnim u 5% stanica, Her2/neu negativan; molekularnog podtipa - Luminal B. U nalazu punktata pleuralnog izljeva citološki su nađene maligne stanice epitelnog tipa. Obradom nisu verificirane presadnice u solidne organe ili kosti.

Obzirom da se radilo o malignom limfomu visokog rizika započeta je kemoterapija po protokolu R-CHEOP 14 (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposide, vincristine). Već nakon provedena tri ciklusa prati se dobra parcijalna remisija, a dalje u nastavku, nakon provedenih 8 ciklusa, kompletna remisija s redukcijom veličine tumorske mase i bez metabolički aktivne ostatne bolesti. Također se prati i dobar odgovor primarnog tumora lijeve dojke i povlačenje malignog pleuralnog izljeva. Obzirom na imunohistokemijske karakteristike tumora nakon kemoterapije nastavljeno je liječenje hormonskom terapijom (letrozol 2.5 mg dnevno) te započet redovni program praćenja. Na kontrolnoj obradi prati se dodatno smanjenje veličine primarnog tumora dojke te stacionarne vrijednosti onko- markera. Operacija primarnog tumora lijeve dojke nije indicirana s obzirom na činjenicu da se radi o metastatskom karcinomu dojke.

U ovom trenutku, 10 mjeseci od završetka kemoterapije po shemi R-CHEOP obje maligne bolesti su u kliničkoj remisiji. U tijeku je hormonska terapija aromataznim inhibitorom kao 1. linija liječenja hormonski ovisnog metastatskog karcinoma dojke, koju bolesnica odlično podnosi.

Clinical approach to cancer patients with terminal phase disease in Clinical Hospital Centre Rijeka; our experience

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

Radiotherapy and Oncology dept. Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia

Introduction: The number of patients receiving aggressive chemotherapy at the end of their life is increasing. Up to 43% of patients with incurable cancer are treated with palliative chemotherapy in the last month of their lives and at least 20% of them receive chemotherapy within 2 weeks of dying. At least 30% to 50% of cancer patients are dying in an acute care hospital; 3-4% of them are receiving chemotherapy in the last 14 days of life and 2.2% had an Intensive Care Unit admission during the last 30 days of life.

Aim: We sought to determine the proportion of our admitted patients in terminal phase of illness who received some kind of active oncological therapy. We conducted a pilot study on the records of patients who died in the University Hospital. We assessed the percentage of mortality, a therapeutic approach in terms of treating the underlying disease, and access to palliative treatment.

Results: Of 5567 patients (pts) hospitalized in the Clinical Hospital Center Rijeka Department of Radiation Therapy and Oncology during 4 years (2010-2013), 117 (2,1%) pts died. The most common primary sites of cancer in patients who died were the lungs and the breast. 26 (22.2%) patients were admitted exclusively to receive palliative care, while others (91 -78,8%) were admitted for planned active chemo- and/or radiotherapy administration. Within three months before death, 48(41%) patients underwent chemotherapy treatment.

Conclusion: The number of patients hospitalized due to providing palliative care is low, which could indicate a good supply of out-patient treatment of cancer patients in the terminal stage of the disease. High percentage of patients to whom was tried or provided oncology treatments in the three months before his death makes us concerned about possibility of disthanasia.

84

86

