

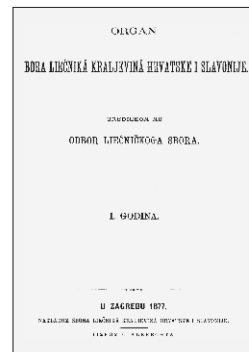
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>
<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača

ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik

BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora

Željko Ferenčić

Tajnica redakcije

Draženka Kontek

Naslovnica

KONTRAST

Tehnički urednik

Goran Vlahović

Slog

„Gredice“ – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb, 2022.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Tajnik

Miroslav Hromadko

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padijen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austrija) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) – Jamin Kashwa (London, Engleska) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) – Semir Vranic (Doha, Katar)

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj



Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.

Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

LIJEČNIČKI VJESNIK

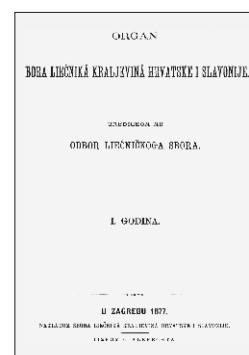
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877



<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/>

<https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik>



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrcak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher

CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher

ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief

BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board

Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office

Draženka Kontek

Front Page

KONTRAST

Technical Board

Goran Vlahović

Typesetting

"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Web page

Alen Babacanli

Zagreb 2022

ADVISORY BOARD

President

Mladen Belicza

Secretary

Miroslav Hromadko

Members

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukančić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički vjesnik* in 1877. *Liječnički vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process. All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR



HDIO

Hrvatsko društvo za
internističku onkologiju



14. KONGRES Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a

Rovinj, Hotel Lone
13 – 16. 10. 2022.

UREDNICI

STJEPKO PLEŠTINA

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ

DORA TOMEK HAMZIĆ

Urednici ne odgovaraju za jezičnu i sadržajnu ispravnost članaka i sažetaka.

ORGANIZATOR

Hrvatsko društvo za internističku onkologiju Hrvatskog liječničkog zbora

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Predsjednik: Stjepko Pleština

Tajnica: Tajana Silovski

Članovi: Borislav Belev, Anuška Budisavljević, Natalija Dedić Plavetić, Milena Gnjidić, Filip Grubišić-Čabo, Davorin Herceg, Tatjana Ladenhauser, Sanja Pleština, Juraj Prejac, Ana Tečić Vuger, Ljubica Vazdar, Željko Vojnović

ZNANSTVENI ODBOR

Renata Dobrila Dintinjana, Marko Jakopović, Robert Šeparović, Dragan Trivanović, Damir Vrbanec, Eduard Vrdoljak, Darko Županc

POKROVITELJ

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

TEHNIČKI ORGANIZATOR: Penta d.o.o., I. Kršnjavoga 25, 10000 Zagreb

Tel: (01) 45 53 290, fax: (01) 45 53 284, <http://www.penta-zagreb.hr>

TEME

- Novosti i kontroverze u liječenju bolesnika s:
 - rakom pluća
 - rakom dojke
 - tumorima probavnih organa
 - urogenitalnim tumorima
 - mezenhimalnim i rijetkim tumorima
 - melanomom
 - tumorima središnjeg živčanog sustava, glave i vrata
 - ginekološkim tumorima
- Potporno i palijativno liječenje – sveobuhvatna skrb o onkološkom bolesniku
- Mogućnosti i značaj genskog profiliranja tumora
- Novosti s ASCO i ESMO 2022.. koje imaju utjecaj na našu kliničku praksu
- Pandemija SARS-CoV-2 i onkologija
- Gdje smo s reformom zdravstva i Nacionalnom strategijom borbe protiv raka?

Sadržaj / Contents

Uvodna riječ / <i>Introductory word</i>	XII
Program / <i>Programme</i>	XIII

14. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

Sažetci liječničkih predavanja | Physicians lectuar abstracts

Šekerija M., Čukelj P.

Epidemiologija raka i Europski registar nejednakosti u području raka	1
<i>Cancer epidemiology and the European cancer inequalities registry</i>	1

In extenso rad u prilogu | In extenso article attached

Kelemenić-Dražin R., Budisavljević A.

Uključivanje sekvenciranja nove generacije (NGS) u rutinsku kliničku praksu – trenutni izazovi i pogled u budućnost	2
<i>Implementation of next-generation sequencing (NGS) into routine clinical practice – current challenges and a view to the future</i>	3

SEKCIJA TUMORI SZS, GLAVE I VRATA / *CNS, HEAD & NECK SESSION* 3

Kocić L.

Neoadjuvantna kemoterapija uznapredovalog karcinoma larinksa	3
<i>Neoadjuvant chemotherapy of advanced laryngeal cancer</i>	4

Soče M.

Primarna kemoradioterapija lokoregionalno uznapredovalog karcinoma larinksa	5
<i>Primary chemoradiotherapy for locoregionally advanced laryngeal cancer</i>	5

Vazdar LJ.

Standardi i novosti u liječenju tumora glave i vrata	6
<i>Standards and new approaches in the treatment of head and neck tumors</i>	7

SEKCIJA RAK PLUĆA / *LUNG CANCER SESSION* 8

Trivanović D.

Imunoterapija u raku pluća u kliničkoj praksi – koji su isključni kriteriji izvan kliničkih studija?	8
<i>Immunotherapy in lung cancer in clinical practice – what are exclusion criteria out of clinical trials?</i>	8

SEKCIJA RAK DOJKE / *BREAST CANCER SECTION* 9

In extenso rad u prilogu | In extenso article attached

Nalbani M.

Pregled novosti u liječenju raka dojke – SABCS, ASCO, ESMO	9
<i>Overview of news in breast cancer – SABCS, ASCO, ESMO</i>	10

<i>Kardum Fucak I., Mladinović M.</i>	
Rani rak dojke – kemoterapija da ili ne?	11
<i>Early breast cancer – chemotherapy yes or no?</i>	12
<i>Mladinović M., Kardum Fucak I., Silovski T.</i>	
Prikaz slučaja bolesnice s ranim rakom dojke – kemoterapija da ili ne?	13
<i>Case report of a patient with early breast cancer – chemotherapy yes or no?</i>	14
<i>Križić M., Jazvić M., Dedić Plavetić N.</i>	
Optimalna sekvencija u liječenju metastatskog hormonski ovisnog, HER2 negativnog raka dojke	15
<i>Optimal sequence of treatment in metastatic hormonal positive/ HER2 negative breast cancer</i>	16
SEKCIJA TUMORI PROBAVNIH ORGANA / GASTROINTESTINAL TUMORS SECTION	18
<i>Balen M.</i>	
Molekularno profiliranje u gastrointestinalnim tumorima	18
<i>Molecular profiling in gastrointestinal tumours</i>	18
<i>Šošić Horvat S.</i>	
HCC – mijenja li se paradigma dosadašnjeg sustavnog liječenja?	19
<i>HCC – is there a change in present systemic treatment paradigm?</i>	20
<i>Librenjak N.</i>	
Bilijarni karcinom – na pragu novih promjena sustavne terapije	20
<i>Billiary carcinoma – on the pathway of new systemic treatment implementation</i>	21
<i>Trivanović D.</i>	
Tumori nepoznatog primarnog sijela u vremenu tekućinskih biopsija i umjetne inteligencije	22
<i>Tumors of unknown primary origin in the era of liquid biopsies and artificial intelligence</i>	22
SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI / UROGENITAL TUMORS SECTION	23
<i>Grubišić-Čabo F., Jajac Bručić L.</i>	
Što je novo u liječenju metastatskog hormon-senzitivnog raka prostate (MHSRP)	23
<i>What is new in metastatic hormone-sensitive prostatic cancer (MHSPC) treatment?</i>	24
<i>Vičić I., Belev B., Grubišić-Čabo F.</i>	
Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate – prikaz slučaja	24
<i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer – case report</i>	25
<i>Dogan K., Antunac Golubić Z.</i>	
Kako poboljšati liječenje urotelnog karcinoma?	26
<i>How to improve the treatment of urothelial cancer?</i>	26
<i>Matanić I., Čonkaš M., Antunac Golubić Z.</i>	
Nuspojave imunoterapije. Jesu li uključeni drugi specijalisti?	27
<i>Immunotherapy side-effects. Are all other specialists involved as well?</i>	28
<i>Bušelić Š., Gnjiđić M.</i>	
Izazov: liječenje karcinoma testisa loše prognoze – prikaz slučaja	29
<i>Challenge of poor prognosis testicular cancer treatment – case report</i>	30
SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA / YOUNG ONCOLOGISTS SECTION	31
<i>Jakšić P.</i>	
Utjecaj lijekova za zaštitu želučane sluznice na učinkovitost i toksičnost onkoloških lijekova	31
<i>Impact of gastric barrier protection drugs on effectivity and toxicity of oncology drugs</i>	31

<i>Mladinović M., Kovač Peić A.</i>	
Utjecaj lijekova za zaštitu želučane sluznice na učinkovitost i toksičnost onkoloških lijekova – prikaz slučaja	32
<i>Impact of gastric barrier protection drugs on effectivity and toxicity of oncology drugs – case report</i>	33
<i>Linarić P.</i>	
Primjena opioidnih analgetika u liječenju boli onkoloških bolesnika	34
<i>Use of opioid analgetics in pain management in cancer patients</i>	35
<i>Tomek Hamzić D.</i>	
Onkološka bolesnica s kompleksnim bolnim sindromom	36
<i>Cancer patient with complex pain syndrome</i>	36
SEKCIJA MEZENHIMALNIH I KOŽNIH MALIGNIH TUMORA / MESENCHIMAL AND SKIN CANCERS SESSION	37
<i>Herceg D.</i>	
Naglasci iz kongresa Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) i Europskog društva za internističku onkologiju (ESMO) 2022. godine za sarkome i melanom	37
<i>Highlits from the 2022. Congresses of the American of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology (ESMO) for sarcoma and melanoma</i>	37
<i>Međugorac K., Blažičević K., Herceg D., Simetić L.</i>	
Bolesnica sa stadijem III melanoma	38
<i>Patient with stage III melanoma</i>	39
<i>Blažičević K., Simetić L.</i>	
Prikaz bolesnika s retroperitonealnim sarkomom	39
<i>Treatment of retroperitoneal sarcoma – a case report</i>	40
<i>Simetić L., Jurlina M.</i>	
Prikaz bolesnika sa sarkomom glave i vrata	40
<i>Case report – patient with head and neck sarcoma</i>	41
SEKCIJA POTPORNO LIJEČENJE I PALIJATIVNA SKRB / SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE SESSION	41
<i>Vučinić D., Dobrila-Dintinjana R.</i>	
Imunonutricija – ključan saveznik imunoterapije?	41
<i>Immunonutrition – key partner in immunotherapy?</i>	42
<i>Kovačević T.</i>	
Uloga specijaliste palijativne medicine u eri multidisciplinarnog pristupa liječenju bolesnika sa malignom bolesti	43
<i>The role of palliative medicine specialist in the era of multidisciplinary approach in malignant treatment</i>	43
<i>Kukec I.</i>	
Best of MASCC 2022	44
<i>Best of MASCC 2022</i>	45
Sažetci sestričkih predavanja Nurses lecture abstracts	
<i>Uroić M., Marin Popović M., Bilić B., Sever M.</i>	
Uloga medicinske sestre/tehničara u palijativnoj skrbi kod onkoloških pacijenata	46
<i>The roll of nurses/medical technician in palliative care of oncology patients</i>	46

<i>Bilanović Ž., Crljenjak K., Viljevac J., Kralj Škoc V.</i>	
Komplikacije kemoradioterapijskog liječenja u bolesnika s tumorima glave, vrata i gornjeg probavnog trakta	47
<i>Complications of chemoradiotherapy treatment in patients with tumors of the head, neck and upper digestive tract</i>	47
<i>Malović Novak V., Novak M.</i>	
Zdravstvena njega bolesnika s dekubitusom – prikaz slučaja	48
<i>Nursing care of patient with pressure ulcer – case report</i>	48
<i>Jurišić D., Demšer M., Miličević J.</i>	
Uloga medicinske sestre u skrbi pacijenata s ugrađenim port-a-chat kateterom	49
<i>The nurses role in the care of patients with an indwelling port-a-chat catheter</i>	49
<i>Čurdija A., Dedić Plavetić N., Diković B.</i>	
Seksualnost bolesnica oboljelih od karcinoma dojke	50
<i>Sexuality of patients with breast cancer</i>	50
<i>Poljak I.</i>	
Tehnike relaksacije	51
<i>Relaxation techniques</i>	51
<i>Ilijašić B., Kos M., Zlodi Đ.</i>	
Kemoterapija u trudnoći	52
<i>Chemotherapy in pregnancy</i>	53
<i>Margitić B., Horvat M.</i>	
Rehabilitacija žena i psihosocijalni problem za vrijeme onkološkog liječenja	53
<i>Rehabilitation of women and psychosocial problems during oncological treatment</i>	54
<i>Zubatović-Đundenac I., Marinić I.</i>	
Nuspojave nivolumaba-prikaz slučaja	55
<i>Side effects related to nivolumab – case report</i>	56
<i>Karabatić S., Šajnić A., Miličević J., Pleština S., Jakopović M.</i>	
Što je ključ za implementaciju skrbi usmjerene na pacijenta	57
<i>What are the key factors in implementing patient centered care?</i>	57

Sažetci postera | Poster abstracts

<i>Priselac S., Mežnarić LJ., Prejac J., Dedić Plavetić N., Pleština S.</i>	
Usporedba učestalosti pojave visokog opterećenja tumora mutacijama u tumorima s visokom mikrosatelitnom nestabilnošću i nedostatnošću homologne rekombinacije	59
<i>A comparison of high tumor mutation burden incidence in tumors with high microsatellite instability and homologous recombination deficiency</i>	60
<i>Jović Zlatović J., Bevanda M., Skelin M., Grubišić-Čabo F., Krečak I., Marijanović I., Telesmanić Dobrić V., Čurić Z., Omrčen T.</i>	
Incidencija i ishodi venskih tromboembolijskih događaja u kohorti ambulatnih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s dokazanim mutacijama u RAS i BRAF genu: retrospektivno-prospektivna multicentrična studija	61
<i>Incidence and outcomes of venous thromboembolism in a cohort of ambulatory patients with metastatic colorectal cancer with RAS and BRAF genes mutation. A retrospective-prospective multicenter study</i> ..	62
<i>Novosel L., Ivica Sjekavica I., Bolanča Čulo K.</i>	
Inicijalna iskustva s perkutanom CT-om vođenom krioablacijom za terapiju tumora bubrega, kosti i pluća	63
<i>Initial experience with percutaneous CT guided cryoablation therapy for kidney, bone and lung tumors</i>	64

Golčić M., Jerković I., Skočilić I., Zahirović D., Marušić J., Špondreht M., Beg A., Polić N., Golčić G., Dobrila-Dintinjana R., Mikolašević I.

Utjecaj doba dana primjene pembrolizumaba na preživljenje u pacijenata s metastatskim melanomom	64
<i>Influence of the time of day of pembrolizumab application on survival in patients with metastatic melanoma</i>	65
<i>Dilber I., Jović Zlatović J., Curić Z., Nalbani M., Bilić Knežević S.</i>	
Utjecaj COVID-19 pandemije na bolesnike s novootkrivenim kolorektalnim rakom u Općim bolnicama (OB) Zadar, Šibenik i Dubrovnik.	66
<i>Impact of the COVID-19 pandemic on patients with newly diagnosed colorectal cancer in the General Hospitals (GH) of Zadar, Sibenik and Dubrovnik</i>	66
<i>Miletić M., Brčić H., Franceschi D., Prgomet Sečan A., Murgić J., Jazvić M., Fröbe A.</i>	
Klinička vrijednost određivanja kinetike omjera neutrofila i limfocita (NLR) kao biomarkera odgovora i toksičnosti na imunoterapiju u bolesnika s uznapredovalim urotelnim karcinomom: analiza jednog centra	67
<i>Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) kinetics as a biomarker of clinical benefit and toxicity of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced urothelial cancer: a single institution exploratory analysis</i>	68
<i>Radojčić M., Smilović Radojčić Đ., Skočilić I., Špondreht M., Polić N.</i>	
Uloga 3D konformalne radioterapije u palijativnoj terapiji bolnih koštanih metastaza	68
<i>Role of 3D conformal radiation therapy in palliative treatment of the patient with thoracic bone metastases</i>	69
<i>Adžić G., Tomek Hamzić D., Kekez D., Librenjak N., Goršić I., Prejac J., Pleština S.</i>	
Dugotrajno praćenje pacijenta kompletne remisije pacijenta s hepatocelularnim karcinomom liječenim sorafenibom – prikaz slučaja	70
<i>Long-term follow-up of complete remission in a patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a case report</i>	71
<i>Gudelj D., Čular K., Toula L., Vičić I., Dedić Plavetić N., Popović M., Križić M., Pleština S., Silovski T.</i>	
Implementacija neantraciklinskih protokola u neoadjuvantno liječenje HER2 pozitivnog raka dojke	71
<i>The implementation of non-anthracycline based regimens in neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer</i>	72
<i>Jerković I., Golčić M., Dobrila-Dintinjana R., Zahirović D., Skočilić I., Mikolašević I., Špondreht M., Beg A., Bešvir Džubur A., Polić N., Simetić L., Herceg D.</i>	
Izazovi u liječenju desmoidnih tumora – prikaz slučaja	73
<i>Challenges in desmoid tumor management – case report</i>	73
<i>Jakšić P., Vazdar LJ., Linarić P., Trajbar M., Mirčevski K., Popović J., Tečić Vuger A., Pavlović Mavić M., Šeparović R.</i>	
Jetrena toksičnost povezana s inhibitorima kinaza ovisnih o ciklinima (CDK4/6I) – iskustvo jedne institucije	74
<i>Hepatotoxicity associated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6I) – single institution experience</i>	75
<i>Redžović A., Marušić J., Jerković I., Beg A.</i>	
Kako postaviti granicu za primjenu kemoterapije kod starijih bolesnika?	75
<i>How to decide when older adults should receive chemotherapy?</i>	76
<i>Tomek Hamzić D., Adžić G., Goršić I., Kekez D., Librenjak N., Prejac J., Pleština S.</i>	
Karakteristike bolesnika s metastatskim karcinomima bilijarnog sustava liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb	77
<i>Metastatic biliary tract cancer patient characteristics in University Hospital Centre Zagreb</i>	77

<i>Mavrek J., Grbavac D., Tomić M., Kolak J., Romić I., Silovski H.</i>	
Kirurško liječenje jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma u KBC-u Zagreb	78
<i>Surgical treatment of colorectal cancer liver metastases at UHC Zagreb</i>	79
<i>Salamun A., Kocić L., Kopic B., Trivanović D., Dembić M., Budisavljević A.</i>	
Korelacija percipirane socijalne podrške i emocionalnog distresa kod onkoloških bolesnika. . . .	79
<i>The correlation between perceived social support and emotional distress among cancer patients.</i>	80
<i>Goršić I., Prejac J., Librenjak N., Kekez D., Pleština S.</i>	
Liječenje bolesnice sa sinkronim adenokarcinomima rektuma i pluća – prikaz slučaja	80
<i>Treatment of a patient with synchronous adenocarcinomas of the rectum and lungs – case report</i> . . .	81
<i>Jerković I., Prejac J., Golčić M., Marušić J., Dobrila-Dintinjana R., Mikolašević I., Polić N.</i>	
Metastaza hepatocelularnog karcinoma u rektum – prikaz slučaja	82
<i>Rectal metastasis from hepatocellular carcinoma: a case report</i>	82
<i>Zubčić Krišto S., Bilić Knežević S., Radovčić Gauta I., Tokić M., Telesmanić Dobrić V.</i>	
Multidisciplinarni pristup liječenju bolesnice s HR pozitivnim HER2 negativnim karcinomom dojke	83
<i>Multidisciplinary approach to patient with HR positive HER2 negative metastatic breast cancer</i>	84
<i>Linarić P., Mirčevski K., Vazdar LJ., Jakšić P., Popović J., Trajbar M., Pavlović Mavić M., Tečić Vuger A., Šeparović R.</i>	
Nuspojave sustavne kemobiološke terapije u liječenju proširenog HER2-pozitivnog raka dojke: rezultati iz stvarne kliničke prakse	85
<i>Anticancer treatment side effects in advanced HER2-positive breast cancer – real life clinical practice results</i>	86
<i>Ramić S., Puhalo A., Cesarec Augustinović S., Karačić E., Marušić M., Bubanović S., Perić Balja M.</i>	
Odgovor raka dojke sa slabo izraženim HER2 na neoadjuvantnu kemoterapiju	87
<i>Response of HER2-low breast cancer to neoadjuvant chemotherapy</i>	87
<i>Racetin A., Adžić G., Belev B.</i>	
Pojavnost drugih tumora kod bolesnika s neuroendokrinim tumorima	88
<i>Occurrence of other tumors in patients with neuroendocrine tumors</i>	89
<i>Novak S., Belev B.</i>	
Porfirija i uspješna primjena sustavnog antitumorskog liječenja	89
<i>Porphyria and the successful application of systemic anti-tumor treatment</i>	90
<i>Kukal Gjergaj I., Dedić Plavetić N., Silovski T., Herceg D., Pleština S.</i>	
Procjena udjela pojedinih tumorskih sjela u radnom opterećenju Dnevne bolnice Klinike za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb	91
<i>Assessment of the share of individual tumor sites in the workload of the Day Hospital of the Department of Oncology of the University Hospital Centre Zagreb</i>	91
<i>Mladinović M., Belev B.</i>	
Razmišljamo li dovoljno o rijetkim nasljednim sindromima u onkologiji?	92
<i>Do we think enough about rare hereditary syndromes in oncology?</i>	93
<i>Mladinović M., Kovač Peić A., Raguž A.</i>	
Što skriva srce bolesnice s trostruko negativnim karcinomom dojke?	94
<i>What hides the heart of a patient with triple negative breast cancer?</i>	94
<i>Jurić M., Jurić G.</i>	
Učinkovitost perkutane transluminalne angioplastike (PTA) kao palijativne metode liječenja bolesnika s karcinomom pluća	95
<i>Effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) as a palliative method of treatment of patients with lung carcinoma</i>	95

Čular K., Gudelj D., Toula L., Vičić I., Dedić Plavetić N., Popović M., Križić M., Pleština S., Silovski T. Primjena CDK 4/6 inhibitora u bolesnica s metastatskim HR+/HER2- rakom dojke u KBC Zagreb	96
<i>Application of CDK 4/6 inhibitors in patients with metastatic HR+/HER2- breast cancer in UHC Zagreb</i>	97
Kulić A., Belev B., Gojević A., Orešković I., Premužić M., Čuković Čavka S., Sirotković-Skerlev M., Sedlić F., Vranić M., Ostojić R., Pleština S., Zaninović Lj., Herceg D., Knežević Štromar I. Hitotriozidaza kao potencijalni biomarker u ranom otkrivanju hepatocelularnog karcinoma . . .	98
<i>Chitotriosidase as a potential biomarker for early detection of hepatocellular carcinoma</i>	99

In extenso radovi | In extenso articles

Gnjidić M. Imunoterapija u liječenju metastatskog karcinoma bubrega: novi terapijski pristupi	100
<i>Immunotherapy in MRCC treatment: new treatment approaches</i>	103
Ladenhauser T., Golčić M., Urch K., Budisavljević A., Simetić L., Kovač Peić A., Dilber I., Antunac Golubić Z., Blažičević K., Curić Z., Nalbani M., Belić D., Radmilović Varga LJ., Mirčevski K., Jović Zlatović J., Kocić L., Pleština S. Nuspojave imunoterapije – podatci iz kliničke prakse deset onkoloških centara u Hrvatskoj . . .	107
<i>Adverse effects of immunotherapy – ten croatian oncology centres real world data</i>	110
Gajski L. Potencijalne i interakcije lijekova u onkoloških bolesnika sa solidnim tumorima na parenteraloj kemoterapiji i uloga kliničkog farmaceuta u sveobuhvatnoj skrbi onkoloških bolesnika	114
<i>Potential drug interactions in oncology patients with solid tumors on parenteral chemotherapy and the role of clinical pharmacists in comprehensive care of oncology patients</i>	117
Nalbani M. Pregled novosti u liječenju raka dojke – SABCS, ASCO, ESMO	121
<i>Overview of news in breast cancer – SABCS, ASCO, ESMO</i>	121
Mladinović M., Silovski T. Rani rak dojke – kemoterapija da ili ne?	127
<i>Early breast cancer – chemotherapy yes or no?</i>	129
Kelemenić-Dražin R., Budisavljević A. Uključivanje sekvenciranja nove generacije (NGS) u rutinsku kliničku praksu – trenutni izazovi i pogled u budućnost	132
<i>Implementation of next-generation sequencing (NGS) into routine clinical practice – current challenges and a view to the future</i>	132
Gudelj D., Čular K., Toula L., Vičić I., Dedić Plavetić N., Popović M., Križić M., Pleština S., Silovski T. Usporedba antraciklinskih i neantraciklinskih protokola u neoadjuvantnom liječenju HER2 pozitivnog raka dojke u KBC Zagreb	136
<i>Comparison of anthracycline and non-anthracycline regimens in the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer at University Hospital Centre Zagreb</i>	138
Kazalo autora Author's index	141

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane kolegice i kolege, dame i gospodo, dragi prijatelji,

Zloćudne bolesti nisu posustale, i nadalje predstavljaju svakim danom sve veći javnozdravstveni problem. Nisu ustuknule ni pred SARS-CoV2 pandemijom. Premda smo svi imali brojnih nedaća, ipak svjedočimo daljnjem napretku onkologije, u svijetu i u nas. Mnogo je zanimljivosti o kojima ćemo imati prilike raspraviti na 14. kongresu Hrvatskog društva za internističku onkologiju koji će se održati u prekrasnom Rovinju, u hotelu Lone, od 13. do 16. listopada 2022. Nadamo se da će nam epidemiološka situacija dozvoliti da ga održimo na najbolji mogući način, potpuno „uživo“, no spremni smo i za sve druge mogućnosti.

Vjerujem da ćemo tih nekoliko dana u ugodnoj atmosferi posvetiti učenju i razmjeni iskustava, novostima i dilemama, pitanjima i odgovorima u onkologiji, te doprinijeti daljnjem poboljšanju ishoda liječenja naših bolesnika, što se od nas opravdano i očekuje.

Dobro došli u Rovinj 13. – 16. listopada na 14. Kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a!

*Srdačno,
Stjepko Pleština*

ČETVRTAK / THURSDAY 13. 10. 2022.

Dvorana Lone 1-3

- 14:00 – 19:30 **Registracija sudionika**
Registration
- 15:30 – 16:00 **Medicinski simpozij ROCHE**
Medical symposium ROCHE
- Natalija Dedić Plavetić, Luka Simetić
SGP i LVSGP u Hrvatskoj danas
SGP and MGTO in Croatia today
- 16:00 – 16:15 **OTVARANJE KONGRESA**
Congress opening ceremony
- 16:15 – 16:35 Mario Šekerija
Epidemiologija raka i europski podatkovni prostor u zdravstvu
Cancer epidemiology and European data set in health care
- 16:35 – 17:00 Eduard Vrdoljak
Imunoterapija u onkologiji: jučer, danas i sutra
Immunotherapy in oncology: past, present, and future
- 17:00 - 18:00 **Uključivanje sekvenciranja nove generacije (NGS) u rutinsku kliničku praksu – trenutni izazovi i pogled u budućnost**
Introduction of next generation sequencing (NGS) in routine clinical practice – present challenges and future perspectives

Moderatori / Moderators: Anuška Budisavljević, Stjepko Pleština

- 17:00 – 17:20 Renata Kelemenić-Dražin
Sekvenciranje nove generacije (NGS) u kliničkoj praksi-problemi i izazovi
Next generation sequencing (NGS) in clinical practice-issues and challenges

- 17:20- 18:00 **Panel rasprava**
Panel discussion

Panelisti / Panelists: Natalija Dedić Plavetić, Vanesa Gregorc (Italija), Marko Jakopović, Mario Nalbani, Semir Bešlija (Bosna i Hercegovina), Marina Popović, Snježana Tomić

- 18:00 – 19:00 **Okrugli stol: Gdje smo s reformom zdravstva i implementacijom NPPR? (HDIO, HOD, MiZ, HZZO, IFI, udruge bolesnika)**
Round table: Where are we now regarding health system reformation and NPPR implementation?
(HDIO, Croatian Family Doctors' Association, Ministry of Health, Croatian Health Insurance Fund, Inovative Pharmaceutical Industry, Patients Assembly and Advocacy)

19:00 – 20:00 **Satelit MSD – panel diskusija**
Satellite Symposium MSD – panel discussion

Stjepko Pleština, Natalija Dedić Plavetić, Jasmina Marić Brozić, Robert Šeparović
KEYTRUDA® pomiče granice liječenja onkoloških bolesnika
Moving the boundaries in cancer treatment with KEYTRUDA®

20:00 **Domjenak dobrodošlice**
Welcoming Reception

PETAK / FRIDAY 14. 10. 2022. Dvorana Lone 1-3

8:30 – 09:30 **SEKCIJA TUMORI SŽS, GLAVE I VRATA**
CNS, HEAD & NECK SESSION

Moderatori / Moderators: Vesna Bišof, Ana Mišir Krpan, Ljubica Vazdar

CNS:
Marija Skoblar Vidmar (Slovenija)
Moždane metastaze
Brain metastases
Ana Mišir Krpan
Leptomeningealne metastaze
Leptomeningeal metastases

H&N:
Nekirurško liječenje lokoregionalno uznapredovalog karcinoma larinksa
Non-surgical treatment of locoregionally advanced laryngeal carcinoma:
Lidija Kocić
Neoadjuvantna kemoterapija
Neoadjuvant chemotherapy
Majana Soče
Primarna kemoradioterapija
Primary chemoradiation

Ljubica Vazdar
Standardi i novosti u liječenju tumora glave i vrata
Standards and news in head and neck tumors treatment

Rasprava
Discussion

9:30 – 10:00

Satelit PFIZER

Satellite Symposium PFIZER

Je li vrijeme za podizanje ljestvice kod ALK+ NSCLC bolesnika?

Is it time to raise a bar at ALK+ NSCLC patients?

Miroslav Samaržija

Nova očekivanja u prvoj liniji liječenja

Sanja Pleština

Zbrinjavanje nuspojava i održavanje bolesnika u procesu liječenja

Miroslav Samaržija

Zatvaranje i diskusija -Što je sljedeće?

10:00 – 11:30

SEKCIJA RAK PLUĆA

LUNG CANCER SESSION

Moderatori / Moderators: Mario Boban, Marko Jakopović, Sanja Pleština, Dragan Trivanović

Panelisti / Panelists: Joško Juričić, Miroslav Samaržija, Marija Šimić, Snježana Tomić

10:00 – 10:13

Miroslav Samaržija

Što nam sve donosi Nacionalni program ranog otkrivanja raka pluća u RH?

What is the importance of National Programme of Lung Cancer Early Detection in Republic of Croatia?

10:13 - 10:20

Marko Jakopović

Prikaz slučaja iz Ambulante za nodule

Case report

10:20 - 10:30

Panel rasprava

Discussion

10:30 – 10:43

Dragan Trivanović

Imunoterapija u raku pluća u kliničkoj praksi (koji su isključni kriteriji izvan kliničkih studija)?

Immunotherapy in lung cancer in clinical practice (what are exclusion criteria out of clinical trials)?

10:43 – 10:50

Mario Nalbani

Prikaz slučaja

Case report

10:50 – 11:00

Panel rasprava

Panel discussion

11:00 – 11:13

Sanja Pleština

Nove mutacije, novi lijekovi i novi izazovi u ciljanoj terapiji raka pluća nemalih stanica

New mutations, new drugs and new challenges in target therapy of NSCLC

- 11:13 – 11:20 Lela Bitar
Prikaz slučaja
Case report
- 11:20 – 11:30 Panel rasprava
Panel discussion
- 11:30 -11:45 PAUZA / COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING
- 11:45 – 12:30 Medicinski simpozij AstraZeneca: „PACIFIC era“
Medical symposium AstraZeneca: “PACIFIC era”
- Marijo Boban
Ažurirani podatci 5 godina preživljenja u studiji PACIFIC
- Marko Jakopović
PACIFIC-R i iskustva s lijekom durvalumab na KPB Jordanovac
- Dražena Srdić
Prikaz slučaja bolesnika
- Ivana Canjko
Prikaz slučaja bolesnika
- Dragan Trivanović
Iskustva liječenja lijekom durvalumab u OB Pula
- Rasprava i zaključci
- 12:30 – 13:15 Satelit MSD – panel diskusija:
Satellite symposium MSD – panel discussion
- Snaga KEYTRUDE® napokon i za bolesnike bez PD-L1 ekspresije
Strength of KEYTRUDA® finally for patients without PD-L1 expression
- Panelisti / Panelists: Marko Jakopović, Sanja Pleština, Vide Popović
- 13:15 – 14:00 Satelit ROCHE
Satellite Symposium ROCHE
- Tecentriq - poznata učinkovitost u novim izazovima
Tecentriq - Proven efficacy in new treatment challenges

Moderator: Stjepko Pleština

Robert Šeparović

IMpassion - posvećenost liječenju bolesnica s trostruko negativnim rakom dojke

IMpassion - dedication to treat patients with TNBC

Borislav Belev

IMbrave150 - hrabrost za promjene u liječenju HCC-a

IMbrave150 - courage to change treatment paradigm in HCC

Marko Jakopović

IMpower- snaga dokaza u liječenju raka pluća

IMpower- power of evidence in lung cancer treatment

Diskusija / Discussion

14:00 – 15:00 **RUČAK / Lunch**

15:00 – 15:30 **Satelit ELI LILLY**
Satellite Symposium ELI LILLY

DAJMO JOJ NADU... I VIŠE
TAKE HOPE FURTHER

Moderator: Stjepko Pleština

Natalija Dedić Plavetić

Nova nada za bolesnice s ranim HR+ HER2- rakom dojke s visokim rizikom povrata bolesti

New hope in patients with HR+ HER2- breast cancer at high risk of recurrence in EBC

Ana Tečić Vuger

Nova nada uz kvalitetu života. Možemo li oboje?

New hope and QoL... can we do both?

15:30 – 17:00 **SEKCIJA RAK DOJKE**
BREAST CANCER SECTION
Kako poboljšati ishode liječenja raka dojke u Hrvatskoj?
How to improve the outcomes of breast cancer treatment in Croatia?

Moderator: Tajana Silovski

15:30 – 15:50 Mario Nalbani
Pregled novosti u liječenju raka dojke – SABCS, ASCO, ESMO
Overview of news in breast cancer – SABCS, ASCO, ESMO

15:50 – 16:10 Martina Mladinović, Iva Kardum Fucak
Rani rak dojke – kemoterapija DA ili NE? Prikaz slučaja.
Early breast cancer – chemotherapy YES or NO? Case report

16:10 – 16:30 Marija Križić, Marijana Jazvić
[Optimalna sekvenca u liječenju metastatskog hormonski ovisnog, HER2 negativnog raka dojke. Prikaz slučaja.](#)
Optimal sequence of treatment in metastatic hormonal positive/ HER2 negative breast cancer. Case report.

16:30 – 17:00 [Panel rasprava](#)
Panel discussion
[Kako poboljšati ishode liječenja raka dojke u Hrvatskoj?](#)
How to improve the outcomes of breast cancer treatment in Croatia?

Moderatori / Moderators: Anuška Budisavljević, Stjepko Pleština

Panelisti / Panelists: Sanda Bubanović, Vesna Telesmanić Dobrić, Anto Dujmović, Gordana Ivanac, Anamarija Kovač Peić, Natalija Dedić Plavetić, Ana Tečić Vuger

17:00 – 17:30 [PAUZA / COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING](#)

17:30 – 18:15 [Satelit AstraZeneca](#)
Satellite Symposium AstraZeneca

[I što ćemo sad?](#)

Natalija Dedić Plavetić
[Zamisli život...](#)

Stjepko Pleština
[Sutra je novi dan](#)

18:15 – 18:45 [Satelit SWIXX](#)
Satellite Symposium SWIXX

[Liječenje HER2+ metastaza mozga](#)
Management of HER2+ brain metastases

Moderator: Natalija Dedić Plavetić

Tajana Silovski
[Lokalna klinička praksa liječenja pacijenata s metastazama mozga](#)
Local clinical practice for patients with BM

Natalija Dedić Plavetić
[Analiza kvalitete života: HER2CLIMB](#)
Quality of life analysis: HER2CLIMB

18:45 – 19:30 **Satelit NOVARTIS**

Satellite Symposium NOVARTIS

Kisqali - CDK4/6 inhibitor koji čini razliku u liječenju HR+ HER2- aBC bolesnica

Kisqali - CDK4/6 inhibitor that makes a difference in the treatment of HR+ HER2- aBC patients"

Robert Šeparović

Liječenje uznapređovalog HR+ HER2- raka dojke – izazov današnjice

Treatment of HR+ HER2- advanced breast cancer – present challenges

Ana Tečić Vuger: : Kisqali – CDK4/6 inhibitor koji čini razliku u liječenju predmenopausalnih

HR+HER2- aBC bolesnica

Kisqali – CDK4/6 inhibitor that makes a difference in the treatment of pre-menopausal

HR+HER2- aBC patients

Anuška Budisavljević

Kisqali – CDK 4/6 inhibitor koji u kombinaciji s fulvestrantom čini razliku u liječenju

postmenopausalnih HR+HER2- aBC bolesnica

CDK 4/6 inhibitor that in combination with fulvestrant makes a difference in the treatment of

postmenopausal HR+HER2- aBC patients

Tajana Silovski

Kisqali – CDK 4/6 inhibitor koji u kombinaciji s letrozolom čini razliku u liječenju postmenopausalnih

HR+HER2- aBC bolesnica

CDK 4/6 inhibitor that in combination with letrozole makes a difference in the treatment of postmenopausal

HR+HER2- aBC patients

19:30 – 20:00 **Satelit PFIZER**

Satellite Symposium PFIZER

Kliničko iskustvo kao važna potvrda kliničkih ispitivanja

Clinical Experience as an important confirmation of clinical trials

Robert Šeparović

Ažurirani podaci PALOMA 2 OS studije: klinički dokazi vs klinička

iskustva

Ana Tečić Vuger

Ažurirani podaci CDK 4/6 studija iz stvarne kliničke prakse (RWD): P[1]REALITY X: klinička vrijednost

RWD-a prilikom donošenju odluka o izboru liječenja

Natalija Dedić Plavetić

Individualni pristup u liječenju mBC-a

SUBOTA / SATURDAY 15. 10. 2022.

Dvorana Lone 1-3

08:30 – 09:00 **Satelit AMGEN**
Satellite Symposium AMGEN

Borislav Belev
Rezultati PARADIGM studije
Results of PARADIGM study

09:00 - 10:30 **SEKCIJA TUMORI PROBAVNIH ORGANA**
GASTROINTESTINAL TUMORS SECTION

Moderatori / Moderators: Borislav Belev, Renata Dobrila Dintinjana, Janja Ocvirk (Slovenija), Stjepko Pleština, Juraj Prejac

09:00 – 09:15 Matea Balen
Molekularsko profiliranje u GI-tumorima
Molecular profiling in GI-tumors

09:15 – 09:30 Sara Šošić Horvat
HCC- mijenja li se paradigma dosadašnjeg sustavnog liječenja?
HCC- is there a change in present systemic treatment paradigm?

09:30 – 09:45 Nikša Librenjak
Bilijarni karcinom – na pragu novih promjena sustavne terapije
Biliary carcinoma – on the pathway of new systemic treatment implementation

09:45 – 10:30 **OKRUGLI STOL / ROUND TABLE**

Panelisti / Panelists: Ana Maria Alduk, Majana Soče, Igor Stipančić

Lidija Kocić
Karcinom rektuma
Rectal carcinoma (case report)

Ivo Dilber
Karcinom GEJ
GEJ carcinoma
(case report)

10:30 – 11:00 **Satelit SERVIER**
Satellite Symposium SERVIER

NAVIGACIJA LIJEČENJA BOLESNIKA s mCRC i mGC
Navigating the patient journey in mCRC and mGC

Moderator: Stjepko Pleština

Stjepko Pleština, Anamarija Kovač Peić, Borislav Belev, Nikša Librenjak

11:00 – 11:30 PAUZA / COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

11:30 – 12:45 **Satelit BMS**
Satellite Symposium BMS

Nivolumab + ipilimumab (IO-IO kombinacija): Sinergizam u postizanju trajnih rezultata kod različitih tipova tumora

Nivolumab + ipilimumab (IO-IO combination): A synergistic opportunity for durable outcomes across tumor types

Stjepko Pleština

Uvod u nivolumab-ipilimumab režim. Obrazloženje, učinkovitost, sigurnost i učinak kod metastaza u mozgu

Introduction to the nivolumab-ipilimumab regimen. Rationale, efficacy, safety and effect in brain metastases.

Borislav Belev

Gastrointestinalni tumori

Gastrointestinal Tumors

Miroslav Samaržija

Rak pluća nemalih stanica

Non-small cell lung cancer

Marija Gamulin

Karcinom bubrežnih stanica

Renal cell carcinoma

Davorin Herceg

Melanom

Melanoma

Rasprava, sažetak i Q&A

Discussion, Summary and Q&A

12:45 – 13:00 Dragan Trivanović
Tumori nepoznatog primarnog sjela u vremenu tekućinskih biopsija i umjetne inteligencije
Tumors of unknown primary origin in the era of liquid biopsies and artificial intelligence

13:00 – 13:30 **Satelit ASTELLAS**
Satellite Symposium ASTELLAS

Godina dana iskustva u intenziviranju liječenja mHORP-a: mjesto enzalutamida

A year of experience in mHSPC treatment intensification: the place of enzalutamide

Tomislav Omrčen

[ARCHES i ENZAMET: pristup temeljen na dokazima kod svih podskupina bolesnika s mHORP-om](#)
ARCHES and ENZAMET: an evidence-based approach in all subgroups of patients with mHSPC

Zrna Antunac Golubić

[Intenziviranje liječenja kroz perspektivu bolesnika – naše iskustvo](#)

Intensification of treatment through the perspective of the patient - our experience

13:30 – 14:00

[Satelit ASTELLAS](#)

Satellite Symposium ASTELLAS

[Prošireni i lokalno uznapredovali urotelni karcinom - možemo li još bolje?](#)

Metastatic and locally advanced urothelial cancer - can we do even better?

Marijana Jazvić

[Suvremeni pristup i nezadovoljene potrebe u liječenju metastatskog urotelnog karcinoma](#)

Modern approach and unmet needs in the treatment of metastatic urothelial cancer

Marija Gamulin

[Enfortumab vedotin u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelnog karcinoma](#)

Enfortumab vedotin in the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma

14:00 – 15:00

[RUČAK / LUNCH](#)

15:00 – 16:00

[Satelit MERCK / PFIZER](#)

Satellite Symposium MERCK / PFIZER

[BAVENCIO: Evolucija u liječenju uznapredovalog raka urotelija](#)

BAVENCIO: Treatment evolution in advanced urothelial cancer

Marija Gamulin

[Uvod u temu](#)

Introduction to the topic

Thomas Powles

[Bavencio & rezultati koji su promijenili kliničku praksu kod karcinoma urotela](#)

Bavencio & practice-changing results in advanced Urothelial cancer

Tomislav Omrčen

[Profil i put pacijenta](#)

Patient profile and journey

Marija Gamulin

[Podaci iz kliničke prakse za optimizaciju liječenja](#)

Real-world data for optimizing the treatment

Marijana Jazvić

[Poruke za ponijeti kući](#)

Take home message

16:00 – 17:30 **SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI**
UROGENITAL TUMORS SECTION

Moderatori / Moderators: Borislav Belev, Tomislav Omrčen

16:00 -16.20 Filip Grubišić Čabo
[Što je novo u liječenju mHSPC?](#)
What is new in mHSPC treatment?

Ivan Vičić
[Prikaz slučaja](#)
Case report

Panelisti / Panelists: Vesna Bišof, Marija Gamulin, Tomislav Kuliš

16:20 -16:40 Zrna Antunac Golubić
[Kako poboljšati liječenje urotelnog karcinoma? Problemi MDT-a](#)
How to improve urothel cancer treatment? Problems of MDT

Katarina Dogan
[Prikaz slučaja](#)
Case report

Panelisti Panelists: Mirko Bakula, Stela Bulimbašić, Marijana Jazvić

16:40 -17:00 Mislav Čonkaš
[Nuspojave imunoterapije. Jesu li uključeni drugi specijalisti?](#)
Immunotherapy side-effects. Are all other specialists involved as well?

Ivana Matanić
[Prikaz slučaja](#)
Case report

Panelisti: Maja Baretić, Marko Brinar, Danijela Ledić Drvar, Ivana Jurca

17:00 -17:30 Milena Gnjidić
[Izazov - Liječenje karcinoma testisa loše prognoze](#)
Challenge of poor prognosis testicular cancer treatment

Šime Bušelić
[Prikaz slučaja](#)
Case report

Panelisti / Panelists: Marija Gamulin, Tomislav Omrčen

17:30 – 18:00 **PAUZA / COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING**

18:00 – 19:00 **SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA**
YOUNG ONCOLOGISTS SECTION

Moderatori / Moderators: Marija Križić, Mario Nalbani, Ana Tečić Vuger

Petra Jakšić

[Utjecaj lijekova za zaštitu želučane sluznice na učinkovitost i toksičnost onkoloških lijekova](#)

Impact of gastric barrier protection drugs on effectivity and toxicity of oncology drugs

Martina Mladinović

[Prikaz slučaja](#)

Case report

[Rasprava](#)

Discussion

Petra Linarić

[Primjena opioidnih analgetika u liječenju boli onkoloških bolesnika](#)

Apply of opioid analgetics in pain treatment in cancer patients

Dora Tomek

[Prikaz slučaja](#)

Case report

[Rasprava](#)

Discussion

20:30 **KONGRESNA VEČERA**
CONGRESS DINNER

NEDJELJA / SUNDAY 16. 10. 2022.

Dvorana Lone 1-3

08:30 – 09:15 **SEKCIJA GINEKOLOŠKIH TUMORA**
GYNECOLOGICAL ONCOLOGY SESSION

Moderatori / Moderators: Ante Ćorušić, Višnja Matković, Robert Šeparović,

8:30 – 8:45 Rožica Krnjak
[Novosti ASCO i ESMO](#)
Highlights ASCO / ESMO

8:45 – 9:00 Iva Nikles, Berisa Hasanbegović (Bosna i Hercegovina)
[Sveobuhvatno genско profiliranje u raku endometrija - prikaz slučaja i osvrt stručnjaka](#)
Genomic profiling in endometrial cancer – case report and experts discussion

9:00 – 9:15 Josip Kuharić, Višnja Matković
[Sveobuhvatno genско profiliranje u raku jajnika - prikaz slučaja i osvrt stručnjaka](#)
Genomic profiling in ovarian cancer – case report and experts discussion

09:15 – 10:30 **SEKCIJA MEZENHIMALNIH I KOŽNIH MALIGNIH TUMORA**
MESENCHIMAL AND SKIN CANCERS SESSION

Moderatori / Moderators: Snježana Dotlić, Davorin Herceg, Tatjana Ladenhauser,

9:15 – 9:25 Davorin Herceg
[ASCO novosti: melanomi i sarkomi](#)
ASCO highlights: melanoma and sarcoma

9:25 – 9:45 [Multidisciplinarno odlučivanje u liječenju melanoma](#)
Multidisciplinary decision making in melanoma treatment:

Kata Međugorac i panelisti
[Bolesnika sa stadijem III melanoma](#)
Patient with stage III melanoma

Marin Golčić i panelisti
[Bolesnika s metastatskim melanomom](#)
Patient with metastatic melanoma

Panelisti / panelists: Krešimir Blažičević, Daška Štulhofer Buzina, Nina Dabelić, Davorin Herceg, Gordana Horvatić Herceg, Mario Lušić, Jasmina Brozić Marić, Davor Mijatović, Luka Simetić

09:45 -10:30 [Multidisciplinarno odlučivanje u liječenju mekotivnih sarkoma](#)
Multidisciplinary decision making in soft tissue sarcoma treatment

09:45-09:50 Krešimir Blažičević i panelisti
[Prikaz bolesnika s retroperitonealnim sarkomom](#)
Case report – patient with retroperitoneal sarcoma

09:50-10:10 Josip Joachim Grah
[Neoadjuvantna i adjuvantna radioterapija retroperitonealnih sarkoma](#)
Neoadjuvant and adjuvant radiotherapy of retroperitoneal sarcoma

10:10-10:15 Luka Simetić i panelisti
[Prikaz bolesnika sa sarkomom glave i vrata](#)
Case report – patient with head and neck sarcoma

10:15-10:30 Martin Jurlina
[Kirurške tehnike liječenja sarkoma glave i vrata](#)
Surgical techniques in head and neck sarcoma treatment

Panelisti / Panelists: Krešimir Blažičević, Nina Dabelić, Snježana Dotlić, Davorin Herceg, Tatjana Ladenhauser, Davor Mijatović, Luka Simetić

10:30 – 11:00 [Satelit MEDISON PHARMA](#)
Satellite Symposium MEDISON PHARMA

[Metastatski melanom uveje – pogled u budućnost](#)
Metastatic uveal melanoma – a view to a future

Davorin Herceg
[Metastatski melanom uveje – opcije liječenja](#)
Metastatic uveal melanoma – treatment options

Luka Simetić
[Tebentafusp u liječenju metastatskog melanoma uveje – prikaz bolesnika](#)
Tebentafusp in the treatment of metastatic uveal melanoma – case report

11:00 – 11:30 [PAUZA / COFFEE BREAK](#)

11:30 – 12:30 [SEKCIJA POTPORNO LIJEČENJE I PALIJATIVNA SKRB](#)
[SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE SESSION](#)

Moderatori / Moderators: Ivana Kukec, Sanja Pleština, Željko Vojnović

11:30 – 11:45 Jayne Wood (Ujedinjeno Kraljevstvo)
The evolution of 'early' palliative care: state of the evidence now with current models of working

11:45 – 12:00 Damir Vučinić
[Imunonutricija - ključan saveznik imunoterapije?](#)
Immunonutrition – key partner in immunotherapy?

- 12:00 -12:15 Toni Kovačević
Uloga specijalista palijativne medicine u eri multidisciplinarnog pristupa liječenju bolesnika s malignom bolesti
The role of palliative medicine specialist in the era of multidisciplinary approach in malignant disease treatment
- 12:15 – 12:30 Ivana Kukec
Best of MASCC 2022
Best of MASCC 2022
- 12:30 – 13:00 **PROGLAŠENJE NAJBOLJIH RADOVA I ZATVARANJE KONGRESA**
BEST POSTER AWARDS ANNOUNCEMENT AND CONGRESS CLOSING
- 13:00 – 14:00 **IZBORNA SKUPŠTINA HDIO**
ELECTORAL HDIO ASSEMBLY
(Samo članovi HDIO / HDIO members only)

PETAK / FRIDAY 14. 10. 2022.

Dvorana Lone 4

- 09:00 – 09:20 Sandra Karabatić, Andreja Šajnić, Jasminka Miličević, Sanja Pleština, Marko Jakopović
Što je ključ za implementaciju skrbi usmjerene na pacijenta
What is the key to implementing patient-centered care
- 09:20 – 09:35 Maja Uroić, Marin Popović, Barbara Bilić, Maja Sever
Uloga medicinske sestre i tehničara u palijativnoj skrbi kod onkoloških pacijenata
The role of nurses and technicians in palliative care for oncology patients
- 09:35 – 09:50 Kristina Crljenjak, Josipa Viljevac, Željka Bilanović, Vesna Kralj Škoc
Komplikacije kemoradioterapijskog liječenja u bolesnika s tumorima glave, vrata i gornjeg probavnog trakta
Complications of chemoradiotherapy treatment in patients with tumors of the head, neck and upper digestive tract
- 09:50 – 10:05 Marica Novak, Veronika Malović Novak
Zdravstvena njega bolesnika s dekubitom – prikaz slučaja
Health care of patients with decubitus – case report
- 10:05 – 10:20 Martina Demšer, Danijela Jurišić, Jasminka Miličević
Uloga medicinske sestre u skrbi pacijenata s ugrađenim port-a-chat kateterom
The nurse's role in the care of patients with an indwelling port-a-chat catheter
- 10:20 – 10:35 Ana-Marija Čurdića
Seksualnost bolesnica oboljelih od karcinoma dojke
Sexuality of breast cancer patients
- 10:35 – 10:50 Ivona Poljak
Tehnike relaksacije
Relaxation techniques
- 10:50 – 11:05 Barbara Ilijašić, Đurđica Zlodi, Mia Kos
Kemoterapija u trudnoći
Chemotherapy in pregnancy
- 11:05 – 11:20 Branka Margitić, Marija Horvat
Rehabilitacija žena i psihosocijalni problem za vrijeme onkološkog liječenja
Rehabilitation of women and psychosocial problems during oncological treatment
- 11.20 – 11:35 Iva Zubatović Đunđenac, Ivana Marinić
Nuspojave kod Nivolumaba-prikaz slučaja
Side effects of Nivolumab – case report



EPIDEMIOLOGIJA RAKA I EUROPSKI REGISTAR NEJEDNAKOSTI U PODRUČJU RAKA

ŠEKERIJA M.^{1,2}, Čukelj P.¹

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo

• *Odjel za maligne bolesti*

²Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

mario.sekerija@hzjz.hr

Uvod: Na epidemiološke trendove malignih bolesti utječe mnogo čimbenika, između ostalog i primjena primarnih i sekundarnih mjera prevencije te kvaliteta zdravstvene skrbi. Ovisno o sijelu raka u Hrvatskoj postoje razlike u incidenciji i mortalitetu između Kontinentalne i Jadranske Hrvatske, pa i između pojedinih županija. Osim razlika unutar država, postoje i značajne razlike u vrijednostima pojedinih indikatora vezanih za zloćudne bolesti između zemalja članica EU.

Materijali i metode: Veliki javnozdravstveni teret kojeg rak predstavlja u svim zemljama Europske Unije potaknuo je Europsku komisiju da 2021. godine donese Europski plan za borbu protiv raka (engl. Europe's Beating Cancer Plan). Plan je strukturiran oko 4 glavna područja djelovanja: prevencije, ranog otkrivanja, jednakosti u dostupnosti rane dijagnostike i pravovremenog liječenja te poboljšanja kvalitete života pacijenata. Jedna od inicijativa, čiji je cilj smanjenje nejednakosti u području raka između zemalja članica i veće razumijevanje snaga i slabosti pojedine zemlje je i uvođenje europskog registra nejednakosti u raku. Tematska područja prevencije, ranog otkrivanja, dijagnoze i liječenja, kvalitete života i smrtnosti od raka obrađena su kroz moguće dimenzije u kojima se pojavljuju nejednakosti: države u kojima osoba živi, spola, urbanizacije, razine prihoda, obrazovanja i dobi.

Rezultati: U Hrvatskoj su maligne bolesti čest uzrok pobola, i drugi po redu uzrok smrti. Prema podacima Hrvatskog registra za rak u 2019. godini dijagnosticirana su 25 352 slučaja raka (stopa 623,6/100 000) (isključujući nemelanomski rak kože), dok je prema posljednjim podacima mortalitetne statistike u 2020. godini od zloćudnih bolesti umrlo 13 138 (stopa 324,6/100 000) osoba. Općenito, incidencija raka u Hrvatskoj je u porastu, dok smrtnost blago pada.

Zaključak: Koristeći podatke iz zadnjeg vala Europske zdravstvene ankete (European Health Interview Survey, EHIS), podatke o smrtnosti te ostale relevantne informacije Eurostata u izlaganju su prikazani odnosi gore navedenih područja i dimenzija nejednakosti.

CANCER EPIDEMIOLOGY AND THE EUROPEAN CANCER INEQUALITIES REGISTRY

ŠEKERIJA M.^{1,2}, Čukelj P.¹

¹Croatian Institute of Public Health

• *Department for malignant diseases*

²University of Zagreb

• *School of Medicine*

Introduction: There are multiple causes of cancer incidence and mortality, such as primary and secondary prevention and the quality of health care. Depending on the cancer site, in Croatia we observed a difference in incidence and mortality between Continental and Adriatic region, even between individual counties. In addition to differences within countries, there is also significant variability in values of specific malignant disease indicators between the EU countries.

Materials and methods: Public health burden that cancer presents in all EU countries has motivated the European Commission to establish the Europe's Beating Cancer Plan in 2021. The Plan is structured around 4 main areas: prevention, early detection, equity in availability of early diagnostics and timely treatment and improvement of patient quality of life. One of the initiatives is the European Cancer Inequalities Registry with

the goal to reduce inequalities in cancer care between member states and to develop greater understanding in strengths and weaknesses of individual countries. Thematic areas of prevention, early detection, diagnosis and treatment, patient quality of life and cancer mortality are shown through dimensions in which inequalities can be present: by country, sex, age, degree of urbanization, income and degree of education.

Results: Cancer is a common cause of morbidity in Croatia and the second most common cause of death. According to data from the Croatian National Cancer Registry, in 2019 there was 25 352 (rate 623.6/100 000) recorded new cancer cases (excluding non-melanoma skin cancer), while in 2020 13 138 people (rate 324.6/100 000) died from cancer. Cancer incidence in Croatia is rising, while mortality is in slight decline.

Conclusion: The relationship of above-mentioned indicators is analysed and displayed in the presentation using the Eurostat data on cancer mortality, data on health care, and data from the European Health Interview Survey.

In extenso rad u privitku | In extenso article attached

UKLJUČIVANJE SEKVENCIRANJA NOVE GENERACIJE (NGS) U RUTINSKU KLINIČKU PRAKSU – TRENUTNI IZAZOVI I POGLED U BUDUĆNOST

KELEMENIĆ-DRAŽIN R.¹, Budisavljević A.²

¹ Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju i alergologiju

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

Unatoč ograničenjima koja postoje u korištenju molekularnih biomarkera u kliničkoj praksi naša onkološka zajednica živi u eri precizne medicine u kojoj raste broj pacijenata koji se podvrgavaju tumorskom genomskom profiliranju, kao i broj novih odobrenih lijekova za rak usmjerenih na specifične genetske promjene.

Sekvenciranje sljedeće generacije (Next generation sequencing – NGS) omogućuje brze, pristupačne i djelotvorne informacije o molekularnom profilu tumora pri čemu se NGS može provesti korištenjem ciljanih genskih panela, sekvenciranjem cijelog egzoma ili sekvenciranjem cijelog genoma. Rezultati NGS-a mogu utjecati na kliničke odluke tj. otvaraju opcije molekularno vođenog liječenja (molecularly guided treatment options – MGTs) za svakog pacijenta ponaosob rezultat čega je visoko personalizirano liječenje.

Prve preporuke znanstvenog društva o korištenju NGS-a izdalo je ESMO u kolovozu 2020. godine s namjerom da se objedini donošenje odluka o tome kako bi se NGS trebao koristiti u osam sijela raka odgovornih za najveći broj smrtnih slučajeva u svijetu (rak dojke, pluća, kolorektalni rak, rak gušterače, prostate, želuca, jetre i kolangiokarcinom). Pri tome je korištena ESMO ljestvica kliničke djelotvornosti molekularnih ciljeva (ESCAT – rangira podudaranje između lijeka i genomskih promjena prema djelotvornosti) kao i prevalencija genomskih promjena te je temeljem toga donijeta preporuka koji bi pacijenti trebali biti testirani NGS-om. Tako bi, iz perspektive javnog zdravlja, prema ESMO-u, NGS rutinski trebalo koristiti kod bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pluća, metastatskim rakom prostate, jajnika te kod metastatskog kolangiokarcinoma.

Unatoč rastućoj podršci genomskom testiranju kroz smjernice, implementacija NGS-a, a time i pristup pacijentima, razlikuje se diljem Europe i svijeta što posljedično negativno utječe na standard onkološke skrbi i unapređenje personalizirane medicine.

No usprkos trenutnim poteškoćama u provođenju NGS-a u kliničkoj praksi smatra se kako će uskoro tumor specifičnu terapiju zamijeniti tumor agnostička terapija gdje bolesnike nećemo liječiti prema sijelu bolesti već prema onkogenim driverima odgovornim za rast i širenje tumora.

IMPLEMENTATION OF NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS) INTO ROUTINE CLINICAL PRACTICE – CURRENT CHALLENGES AND A VIEW TO THE FUTURE

KELEMENIĆ-DRAŽIN R.¹, Budisavljević A.²

¹General Hospital Varaždin

• *Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology and Allergology*

²General Hospital Pula

• *Department of Medical Oncology and Hematology*

Despite the limitations in the use of molecular biomarkers in clinical practice, our oncology community lives in an era of precision medicine in which the number of patients undergoing tumor genomic profiling is increasing, as well as the number of newly approved cancer drugs targeting specific genetic changes. Next-generation sequencing (NGS) provides fast, affordable, and practical information on the molecular profile of tumors, whereby NGS can be performed using targeted gene panels, whole exome sequencing, or whole genome sequencing. The results of NGS can influence clinical decisions, i.e. they open molecularly guided treatment options (MGTOs) for each patient, resulting in highly personalized treatment. ESMO issued the first scientific society recommendations on the use of NGS in August 2020 to unify decision-making on how NGS should be used in the eight cancers responsible for the highest number of deaths worldwide (breast, lung, colorectal cancer, pancreatic, prostate, stomach, liver, and cholangiocarcinoma). In doing so, the ESMO scale of the clinical effectiveness of molecular targets (ESCAT – ranks the match between the drug and genomic changes according to point), as well as the prevalence of genomic changes, was used and based on this, a recommendation was made which patients should be tested with NGS. Thus, from a public health perspective, according to ESMO, NGS should be routinely used in patients with metastatic lung adenocarcinoma, metastatic prostate cancer, ovarian cancer, and metastatic cholangiocarcinoma. Despite growing support for genomic testing through guidelines, the implementation of NGS, and thus access to patients, vary across Europe and the world, which consequently negatively affects the standard of oncology care and the advancement of personalized medicine. However, despite the current difficulties in implementing NGS in clinical practice, it is believed that tumor-specific therapy will soon be replaced by tumor-agnostic treatment, where patients will not be treated according to the tumor sites, but according to the oncogenic drivers responsible for tumor growth and spread.

SEKCIJA TUMORI ŠŽS, GLAVE I VRATA / CNS, HEAD & NECK SESSION

NEOADJUVANTNA KEMOTERAPIJA UZNAPREDOVALOG KARCINOMA LARINKSA

KOČIĆ L.¹

¹Opća bolnica Pula

• *Odjel za internističku onkologiju s hematologijom*

lidija.kocic@gmail.com

Iako karcinom larinksa čini 0,8% slučajeva raka, ima značajnu društvenu važnost zbog uloge u glasovnoj produkciji, gutanju i kvaliteti života. Zbog morbiditeta povezanog s karcinomom larinksa i njegovim multimodalnim liječenjem, istraživanja su usmjerena na očuvanje funkcije larinksa kroz poboljšanja u jednom modalitetu liječenja.

Od uvođenja operacije očuvanja, IC igra značajnu ulogu. Cilj je „shrink or downstage“ primarnog karcinoma u slučajevima potencijalno resektabilnih lezija. Cilj daljnjih ispitivanja je procjena uloge IC kod resektabilnih karcinoma grkljana. Iz metaanalize randomiziranih kontroliranih ispitivanja vidljivo je da nema razlike u lokoregionalnoj kontroli između bolesnika koji prime ili ne prime IC, ali skupina (IC) pokazuje manju sklonost udaljenim metastazama za 11,7%.

Prvo izdanje ispitivanja RTOG 9111 razjasnilo je da je CRT bolja od IC nakon koje slijedi RT. Kasniji rezultati istog pokazuju trend lošijeg OS-a s CRT u odnosu na IC unatoč višoj stopi očuvanja larinksa i lokoregionalne kontrole uz CRT.

IC PF nakon koje slijedi RT je prvo odobrena u potencijalno operabilnih koji zahtijevaju totalnu laringektomiju. GORTEC 2000-01 ispitivanje donosi superiornost TPF indukcije u liječenju laringealnih karcinoma koji ispunjavaju uvjete strategije očuvanja organa. Za bolesnike s T3, T4 bolešću IC nudi mogućnost očuvanja organa bez ugrožavanja OS-a. Za bolesnike s velikim T3 ili T4a i / ili lošom laringealnom funkcijom, bolje stope OS i QOL postižu se totalnom laringektomijom.

NCCN smjernice uključuju IC s TPF nakon čega slijedi samo RT ili CRT kao validirano liječenje. Rezultati su visoke stope ORR, brzog gubitka simptoma, no s druge strane visok rizik od teške toksičnosti sa stopom smrtnosti do 6,7%. Identificirani su prediktivni čimbenici toksičnosti: nutritivni status i jetrena disfunkcija. Revizijom ispitivanja TTCC 2503, 7 godina nakon, IC-CRT nije dokazao značajnu prednost učinkovitosti u odnosu na samu CRT u bolesnika s LAHNSCC. Posebno se izdvaja subpopulacija bolesnika larinks primarnog tumora gdje je IC pokazala korist u smislu TTF-a i PFS-a. Imali su dulji med. PFS od onih koji su primali samo CRT (16,9 – 11,3 mj).

TPF ostaje zlatni standard kao IC u raku larinksa ako se izvodi u iskusnim centrima u kontekstu kvalificiranog MDT.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF ADVANCED LARYNGEAL CANCER

KOČIĆ L.¹

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Although laryngeal carcinoma accounts for 0.8% of cancer cases, it has significant social importance due to its role in voice production, swallowing, and quality of life. Because of the morbidity associated with laryngeal cancer and its multimodal treatment, research is focused on preserving laryngeal function through improvements in a single treatment modality. Since the introduction of the conservation operation, the IC has played a significant role. The goal is to “shrink or downstage” the primary cancer in cases of potentially resectable lesions. The aim of further studies is to evaluate the role of IC in resectable laryngeal cancers. From the meta-analysis of randomized controlled trials, it is evident that there is no difference in locoregional control between patients who receive or do not receive IC, but the group (IC) shows a lower tendency for distant metastases by 11.7%. The first edition of the RTOG 9111 trial clarified that CRT is superior to IC followed by RT. Later results of the same trial shows a trend of worse OS with CRT compared to IC despite a higher rate of larynx preservation and locoregional control with CRT. IC PF followed by RT is first approved in potentially operable requiring total laryngectomy. The GORTEC 2000-01 trial demonstrates the superiority of TPF induction in the treatment of laryngeal cancers that meet the conditions of an organ preservation strategy. For patients with T3, T4 disease, IC offers the possibility of organ preservation without jeopardizing OS. For patients with large T3 or T4a and/or poor laryngeal function, better OS and QOL rates are achieved with total laryngectomy. NCCN guidelines include IC with TPF followed by RT or CRT alone as a validated treatment. The results are a high rate of ORR, rapid relief of symptoms, but on the other hand a high risk of severe toxicity with a mortality rate of up to 6.7%. Predictive factors of toxicity were identified: nutritional status and liver dysfunction. A review of the TTCC 2503 trial, 7 years later, did not demonstrate a significant efficacy advantage of IC-CRT over CRT alone in patients with LAHNSCC. In particular, the subpopulation of patients with larynx primary tumor where IC showed a benefit in terms of TTF and PFS stands out. They had a longer median PFS than those who received CRT alone (16.9 – 11.3 months). TPF remains the gold standard as IC in laryngeal cancer if performed in experienced centers in the context of skilled MDT.

PRIMARNA KEMORADIOTERAPIJA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA LARINKSA

SOČE M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
majana.soce@gmail.com

Liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma larinksa se značajno promijenilo u posljednjim desetljećima. Sve do 1980-ih, standardno liječenje se sastojalo od totalne laringektomije (TL) praćene postoperativnom radioterapijom. Ovakav agresivni pristup polučio je zadovoljavajuće rezultate preživljenja, ali uz doživotne posljedice kao što je gubitak govora, te stvaranja trajne cervikalne stome.

Današnje liječenje usmjereno je ka kontroli bolesti, ali uz održanu dobru kvalitetu života, u smislu liječenja očuvanjem organa/larinksa (organ/larinx preservation treatment). Takvo liječenje temelji se na dvije strategije: upotreba indukcijske kemoterapije za razlikovanje bolesnika pogodnih za radioterapiju ili konkomitantna kemoradioterapija.

Inicijalna studija koja je utvrdila prihvatljivost primarne radioterapije kod karcinoma larinksa je Veteran's Affair (VA). Nakon toga, RTOG 91-11 pokazao je da kombinacija kemoterapije na bazi platine s radioterapijom je dodatno poboljšala ishode i nudi najbolje stope preživljenja bez laringektomije. Međutim, preživljenje nakon dijagnoze karcinoma larinksa smanjilo se tijekom istog vremenskog razdoblja, što se povezalo s uvođenjem kemoradioterapije kao opcije liječenja. Te retrospektivne analize imaju svoja ograničenja u analizi konkomitantne kemoradioterapije; većina ne uzima u obzir dozu RT, ne isključuje bolesnike koji nisu primili kurativnu dozu cisplatine, neusklađenost T stadija tumora (lokalno uznapredovala bolest obuhvaća T2N1 do T4N3). Kemoradioterapija je povezana s lošijim ukupnim preživljenjem u odnosu na TL u bolesnika s T4 bolešću; međutim, nema razlike među bolesnicima s T3 bolešću.

Novije metaanalize pokazuju da kod dobro odabranih bolesnika, strategija liječenja očuvanjem larinksa je dobra i prihvatljiva metoda liječenja. Odluke o liječenju se trebaju donositi multidisciplinarno, uzimajući u obzir status bolesnika, volumen bolesti, plućnu funkciju. Volumen bolesti je iznimno važan prilikom odluke, TL se preporučuje kao primarni modalitet liječenja za T4a tumore. Primarnu TL također treba razmotriti za T3 bolesnike s teškim i nepovratnim oštećenjem funkcije grkljana, s velikim subglotičnim širenjem koje zahvaća krioidnu hrskavicu ili s kontraindikacijom za optimalnu kemoradioterapiju (prethodna RT na vratu, kontraindikacija za kemoterapiju).

PRIMARY CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCOREGIONALLY ADVANCED LARYNGEAL CANCER

SOČE M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

The treatment of locally advanced laryngeal cancer has changed significantly in the last decades. Until the 1980s, the standard treatment consisted on total laryngectomy (TL) followed by postoperative radiotherapy. This aggressive approach yielded satisfactory survival results, but induced lifelong sequelae, such as the loss of speech, and the creation of a permanent cervical stoma.

Today's treatment is aimed at disease control, but with maintained good quality of life, in terms of organ/larynx preservation treatment. Two main strategies were devised: the use of induction chemotherapy to differentiate those patients eligible for a preservative treatment with radiotherapy and the use of concomitant chemoradiotherapy.

The initial study that established the acceptability of primary radiotherapy in laryngeal cancer was the Veteran's Affair (VA). Subsequently, RTOG 91-11 showed that combination platinum-based chemotherapy with radiotherapy further improved outcomes and offering the best laryngectomy-free survival rates.

However, survival after a diagnosis of LSCC has declined over the same time period, which has been associated with the introduction of chemoradiotherapy as a treatment option. These retrospective studies are limited

in their analysis of concomitant chemoradiotherapy; the majority do not consider RT dose, do not exclude patients who did not receive curative dose of cisplatin, tumor T stage mismatch (locally advanced disease includes T2N1 to T4N3). The chemoradiotherapy is associated with worse OS relative to TL in patients with T4 disease; however, no difference is seen among patients with T3 disease.

Recent meta-analyses show that in well selected patients, the treatment strategy of preserving the larynx is a good and acceptable treatment method. Treatment decisions should be made in a multidisciplinary team, taking into account the patient's status, disease volume and lung function. Disease volume is a extremely important in the decision, TL is recommended as the primary treatment modality for patients with T4a LC. Primary TL should also be considered for T3 LC patients with severe and irreversible impairment of laryngeal function, with large subglottic extension invading the cricoid cartilage, or with contraindication to an optimal chemoradiotherapy (previous RT to the neck, contraindication to CT).

STANDARDI I NOVOSTI U LIJEČENJU TUMORA GLAVE I VRATA

VAZDAR LJ.¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

ljubica.vazdar@gmail.com

Terapijski pristup u liječenju raka glave i vrata dramatično se mijenja uvođenjem imunoterapije checkpoint inhibitorima, posebice u rekurentnom/metastatskom raku glave i vrata pločastih stanica (r/m SCHNC). U lokalno proširenoj bolesti okosnica liječenja i dalje su cisplatin, zračenje (RT) i operacija uz visoki rizik toksičnosti u kombiniranom liječenju. U r/m SCHNC imunoterapija je novi modalitet liječenja uz bolju učinkovitost i manju toksičnost u odnosu na raniji standardni pristup. Prije ere imunoterapije r/m SCHNC bila je bolest izrazito loše prognoze s medijanom ukupnog preživljenja manjim od godine dana. Palijativni sustavni tretman r/m bolesti ima niz ciljeva od kojih su najvažniji kontrola simptoma, utjecaj na kvalitetu života (QoL), kontrola bolesti i produženo ukupno preživljenje (OS). Izbor terapije ovisi o performans statusu, komorbiditetu, prethodnim terapijama, simptomima, preferencama bolesnika i podršci te biomarkerima. U kontekstu vremena, EXTREME protokol bio je okosnica prvolinijskog liječenja do 2016. s benefitom od 3 mjeseca u ukupnom preživljenju kombinacijom cetuksimaba i kemoterapijskog doubleta (OS 10,1 mjeseci) u odnosu na kemoterapijski doublet (OS 7,4 mjeseca) i stopom ukupnog odgovora (ORR) 35% naspram 18% u korist cetuksimaba. Na temelju rezultata istraživanja KEYNOTE-048, 2019. godine novi standard prvolinijskog liječenja za PD-L1 pozitivne bolesnike je monoterapija pembrolizumabom ili kombinacija pembrolizumaba s kemoterapijom (cisplatin/karboplatin+5-FU) ovisno o PD-L1 ekspresiji i tumorskom opterećenju. Rezultati CheckMate-651 kombinacije nivolumaba+ipilimumaba u odnosu na EXTREME režim je negativna studija, nema statistički signifikantnog povećanja OS u ukupnoj randomiziranoj populaciji (HR 0.95) i CPS \geq 20 (HR 0.78) uz signifikantni prijelazak na nivolumab+ ipilimumab tretman (crossover).

Do unazad nekoliko godina standard druge linije nije postojao, a primjenjivala se monoterapija (metotrexat, docetaxel, cetuximab) s medijanom preživljenja 4–6 mjeseci. Godine 2017. na osnovu rezultata ispitivanja CheckMate -141 checkpoint inhibitor nivolumab postaje standard druge linije liječenja za bolesnike koji su progredirali tijekom ili unutar 6 mjeseci od zadnje doze platine s redukcijom rizika smrtnosti za 30% i ukupnim preživljenjem od 7,7 mjeseci, neovisno o PD-L1 statusu, HPV pozitivitetu, dobi, prethodnoj primjeni cetuximaba. Benefit pembrolizumaba (KEYNOTE-040) u 2L je vidljiv samo u bolesnika s PD-L1 ekspresijom (CPS \geq 1).

Nove strategije liječenja r/m bolesti su ciljanje angiogeneze ili HGF (hepatocyte growth factor) /Met signalnog puta. Ovime se povećava produkcija antigena i mikrookoliš tumora postaje povoljniji za checkpoint inhibiciju. U tijeku su studije faze 1 i 2, kombinacija pembrolizumaba s lenvatinibom (multikinazni inhibitor VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PEGFR, RET i KIT), pembrolizumab i cabozantinib u refraktornoj bolesti i ficlatuzumab (anti HGF IgG1 protutijelo) u kombinaciji s cetuksimabom.

U tijeku su ispitivanja racionala dodatka imunoterapije kemoradioterapiji (CRT), radioterapiji (RT) i/ili kiruškom liječenju u definitivnom liječenju, lokalno proširenoj bolesti, lokalnom recidivu ili metastatskoj bolesti. Inicijalna ispitivanja (GORTEC 2017-01, KEYNOTE-412, HN004, KEYNOTE-689, HN003/RTOG 1216 etc.) demonstriraju izvedivost i sigurnost administracije imunoterapije tijekom ili nakon CRT/RT. Trenutni podaci ne

podupiru inkorporaciju imunoterapije u CRT ili RT kao standarda tretmana lokalno proširenog raka glave i vrata. I dalje ostaju neodgovorena pitanja oko primjene imunoterapije u ranom raku u kombinacijskom liječenju, kao što su selekcija bolesnika i biobiljezi, doza i frakcije zračenja, kada i koliko imunoterapije, izbor kombinacije ili pojedinačnog modaliteta liječenja. Nova ispitivanja pokazuju napore uključivanja imunoterapije u rane stadije liječenja uz očekivanje povoljnih i jasnih rezultata.

STANDARDS AND NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

VAZDAR LJ.¹

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

The therapeutic approach in the treatment of head and neck cancer changed dramatically with the introduction of immunotherapy with checkpoint inhibitors, especially in recurrent/metastatic squamous cell and neck cancer (r/m SCHNC). In the locally advanced disease combined therapy, including cisplatin, irradiation (RT) and surgery, remained the standard of treatment with high risk of toxicity. In r/m SCHNC immunotherapy presents a new treatment modality with better effectiveness and lower toxicity compared to the earlier standard approach. Before the era of immunotherapy, r/m SCHNC was a disease of extremely poor prognosis with a median overall survival (OS) of less than a year. Goals of palliative systemic treatment used in r/m disease are symptom control, improvement of quality of life (QoL), disease control and prolonged overall survival. The choice of therapy depends on patients performance status, comorbidity, previous therapies, symptoms, preferences and biomarkers. In the context of time, the EXTREME protocol was the backbone of first-line (1L) treatment until 2016. It showed survival benefit of 3 months with a combination of cetuximab and chemotherapy doublet (OS 10.1 months) in comparison to the chemotherapy doublet (OS 7.4 months) and the total response rate (ORR) of 35% vs 18% in favor of cetuximab. Based on the results of the KEYNOTE-048 study, in 2019 the new standard of 1L treatment for PD-L1 positive patients is pembrolizumab monotherapy or a combination of pembrolizumab with chemotherapy (cisplatin/carboplatin+5-FU) depending on PD-L1 expression and tumor load. The CheckMate-651 study, which compared combination of nivolumab and ipilimumab with EXTREME regimen, showed no statistically significant increase in OS in the total randomized population (HR 0.95) and CPS \geq 20 population (HR 0.78) with a significant patient crossover to nivolumab+ipilimumab treatment.

Until the last few years the second line (2L) standard did not exist and monotherapy (methotrexate, docetaxel, cetuximab) with median survival of 4–6 months was applied. In 2017, based on the results of the CheckMate – 141 study, checkpoint inhibitor nivolumab became the standard of 2L treatment for patients who progressed during or within 6 months of the last dose of platinum with a 30% reduction in risk of mortality and total survival of 7.7 months, regardless of PD-L1 status, HPV positivity, age and prior use of cetuximab. The benefit of pembrolizumab (KEYNOTE-040) in 2L was visible only in patients with PD-L1 expression (CPS \geq 1).

New treatment strategies for r/m diseases are targeting angiogenesis or HGF (hepatocyte growth factor)/Met signaling pathway. This increases the production of antigens and the microenvironment of the tumor becomes more favorable for checkpoint inhibition. Ongoing phase 1 and 2 studies are investigating combination of pembrolizumab with lenvatinib (multikinase inhibitor VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PEGRF, RET and KIT), pembrolizumab and cabozantinib in refractory disease and ficlatuzumab (anti HGF IgG1 antibody) in combination with cetuximab.

Trials investigating addition of immunotherapy to chemoradiotherapy (CRT), radiotherapy (RT) and/or surgery in definitive treatment, locally advanced disease, local relapse or metastatic setting are still ongoing. Initial studies (GORTEC 2017-01, KEYNOTE-412, HN004, KEYNOTE-689, HN003/RTOG 1216 etc.) demonstrate the feasibility and safety of immunotherapy administration during or after CRT/RT. Current data do not support the incorporation of immunotherapy into CRT or RT as a standard of treatment for locally advanced disease. Use of immunotherapy in combination treatment for early stage disease still raises a lot of questions: patient selection and biomarkers, radiation doses and fractions, when and how much immunotherapy to apply, choice of combination or individual treatment modality etc. New trials show efforts to incorporate immunotherapy into the early stages of treatment with the expectation of favorable and clear results.

LITERATURA / LITERATURE :

1. *Maura L Gillison i sur.* Long-term Outcomes with Nivolumab as First-line Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: Subgroup Analysis of CheckMate 141. *The Oncologist*, Volume 27, Issue 2, February 2022, Pages 194, e198, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab036>
2. *Robert L Ferris i sur.* Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. *Clin Cancer Res* 2019 Sep 1;25(17):5221–5230. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3944
3. *Luana Guimaraes de Sousa.* Pembrolizumab in the first-line treatment of advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Dec;21(12):1321–1331
4. *Robert I. Haddad.* The Power and Promise of Immunotherapy in Head and Neck Cancer. [PeerView.com/HVY865](https://www.peerview.com/HVY865)

SEKCIJA RAK PLUĆA / LUNG CANCER SESSION

IMUNOTERAPIJA U RAKU PLUĆA U KLINIČKOJ PRAKSI – KOJI SU ISKLJUČNI KRITERIJI IZVAN KLINIČKIH STUDIJA?

TRIVANOVIĆ D.¹

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

dtrivanovic@obpula.hr

Rezultati kliničkih studija su temelj uključivanja novih lijekova u kliničku praksu dokazujući njihovu djelotvornost i sigurnost. Da bi razvoj lijeka slijedio u potpunosti ove principe potrebno je biti siguran da će ishodi dobiveni u studijama biti istovjetni i u „real life“ uvjetima.

Bolesnici koji su uključeni u kliničke studije često nisu istovjetni bolesnicima s kojima se svakodnevno susrećemo u liječenju te postoji opravdana bojazan da rezultati iz kliničkih studija se neće moći jednakovrijedno iskazati u stvarnoj kliničkoj praksi. Najčešće isključni kriteriji su loš performans status, visoka životna dob i višestruki komorbiditeti. Imunocheckpoint inhibitori osim iznimne uspješnosti dodali su čitav niz novih isključnih kriterija koji ranije nisu bili toliko važni i često nisu bili isključivi u kliničkih studijama poput postojanje autoimunih bolesti ili korištenje imunomodulatorskih lijekova.

Slijedi prikaz nekoliko najvažnijih studija u posljednje vrijeme koji su bili fokusirane na real world data ili su dizajnirane ciljano na bolesnicima koji su obično isključeni iz kliničkih studija i koji su usporedili učinkovitost i sigurnost imunocheckpoint inhibitora u liječenju raka pluća bolesnika koji su lošijih performansa stausa, starije životne dobi ili imaju izražene komorbiditete.

Uz sve bolje rezultate u ishodima liječenja susrećemo se i sa sve češćim problemom tzv. „rechellange setting-a“ odnosno zabrinutošću zbog eventualnih dugoročnih imunoloških nuspojava primjerice poput ubrzanja ateroskleroze o čemu smo zbog kratkog preživljenja bolesnika ranije puno manje brinuli.

IMMUNOTHERAPY IN LUNG CANCER IN CLINICAL PRACTICE – WHAT ARE EXCLUSION CRITERIA OUT OF CLINICAL TRIALS?

TRIVANOVIĆ D.¹

¹ General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

The results of clinical studies are the basis for the inclusion of new drugs in clinical practice, proving their effectiveness and safety. For this to be possible, trials must evaluate outcomes that genuinely reflect real-world settings and concerns.

The patients involved in clinical studies are often not identical to the patients we encounter every day in treatment, and there is a justified fear that the results from clinical studies will not be able to be equally expressed in real clinical practice. The most common exclusion criteria are poor performance status, older age and multiple comorbidities. In addition to their exceptional success, immunotherapy added a whole series of new exclusion criteria that were not so important before and were often not exclusive in previous clinical studies, such as the existence of autoimmune diseases or the use of immunomodulatory drugs.

The following is a presentation of several of the most important recent studies that were focused on real world data or were designed to target patients who are usually excluded from clinical studies and that compared the efficacy and safety of immunotherapy in the treatment of lung cancer in patients with poorer performance status, older age or have significant comorbidities.

Along with the increasingly better results in treatment outcomes, we also encounter the increasingly common problem of the so-called Rechallenge setting, that is, concern about possible long-term immune side effects, for example, acceleration of atherosclerosis, which we used to worry much less about due to the short survival of the patient.

LITERATURA / LITERATURE :

1. Presley CJ, Gomes F, Burd CE, Kanavarar R, Wong ML. Immunotherapy in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 1;39(19):2115–2127.
2. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Apr;19(4):254–267.
3. Lena H, Monnet I, Bylicki O. Randomized phase III study of nivolumab and ipilimumab versus carboplatin-based doublet in first-line treatment of PS 2 or elderly (≥ 70 years) patients with advanced non-small cell lung cancer (Energy-GFPC 06-2015 study). 2022 40:16_suppl, 9011–9011
4. Jemielita T. Overall Survival With Second-Line Pembrolizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Clinical Trial Versus Propensity-Adjusted Real-World Dana JCO 2022 Clin Cancer Inform 5:56–65.
5. Laenens D, Yu Y, Santens B, et al. Incidence of Cardiovascular Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 30;JCO2101808

SEKCIJA RAK DOJKE / BREAST CANCER SECTION

In extenso rad u privitku | In extenso article attached

PREGLED NOVOSTI U LIJEČENJU RAKA DOJKE – SABCS, ASCO, ESMO

NALBANI M.¹

¹ Opća bolnica Dubrovnik
• Odjel za onkologiju
marion@bolnica-du.hr

Uvod: Karcinom dojke je najčešći tumor te drugi uzrok smrtnosti od tumora u žena. Veliki je javnozdravstveni problem, stoga ne čudi veliki trud medicinske zajednice u prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju karcinoma dojke. Liječenje karcinoma dojke rapidno evoluiralo. Stalna dostupnost rezultata iz novih studija opetovano rezultira ažuriranim preporukama i smjernicama. Prikazat ćemo standarde u liječenju karcinoma dojke te kako se novosti uklapaju u algoritme liječenja.

Materijali i metode: Učinjen je sveobuhvatni pregled literature na engleskom jeziku uključujući i ASCO, ESMO i NCCN smjernice o liječenju karcinoma dojke. Uključena su mišljenja eksperata kao i potencijalne nove strategije liječenja prezentirane unatrag dvije godine na međunarodnim kongresima: ESMO, ASCO, San Antonio breast cancer, ESMO breast.

Rezultati: Liječenje ranog hormon receptor pozitivnog (HR+) karcinoma dojke obilježila je eskalacija terapije sa abemaciclibom (MonarchE) u bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti kao i olaparibom (Olympia)

u gBRCA pozitivnih bolesnica. Uspješno je smanjena potreba za kemoterapijom u postmenopauzalnih bolesnica s jednim do tri pozitivna limfna čvora (Rxspander). U liječenju metastatskog HR+ karcinoma stvorila se diskrepanca između različitih o ciklinima ovisnih kinaza 4/6. Pozitivne studije za ukupno preživljenje (OS) sa ribociklibom (Monaleesa 2,3,7) te abemaciklibom (Monarch 2,3) naspram negativnih studije s palbociklibom (Paloma 2,3) promijenile su ravnotežu među CDK 4/6 inhibitorima. U post CDK 4/6 eri težimo boljim endokrinim terapijama. Izuzev alpelisiba u bolesnica s PI3K mutacijom za sada su ostale endokrine terapije dale skromne rezultate. Najdalje su napredovali oralni degradatori estrogenog receptora, s djelovanjem ponajprije u bolesnica sa *ESR1* mutacijom. Inovativni pristup PADA studije pokazao je da ako dokažemo mehanizam rezistencije u cirkulirajućoj DNA (*ESR1* mutacija) i prije kliničke progresije, te promijenimo inhibitore aromataze u fulvestrant, možemo značajno produljiti vrijeme do progresije bolesti.

Karboplatina (BRIGHTNESS) se pozicionirala u neoadjuvantnom liječenju ranog trostruko negativnog karcinoma dojke (TNBC). Ipak najveća revolucija u liječenju ranog TNBC-a je neoadjuvantna primjena imunoterapije (Keynote522) koja je značajno produljila vrijeme do povrata bolesti. Olaparib (Olympia) je pokazao svoje djelovanje ne samo kod HR+ veći kod i TNBC, (g)BRCA mutiranih bolesnica. U metastatskom TNBC-u određene nedoumice o ulozi imunoterapije u bolesnica sa pozitivnom ekspresijom liganda programirane stanične smrti 1 (PDL-1), proizašle su iz oprečnih rezultata dviju studija sa atezolizumabom (IMpassion130, IMpassion131) razriješila je Keynote 355 studija sa pembrolizumabom koja je značajno produljila preživljenje u PDL-1 pozitivnih bolesnica. Pri odabiru imunoterapije bitno je paziti na metodologiju testiranja na PLD-1 pozitivitet.

U receptor za humani epidermalni čimbenik rasta (HER 2) pozitivnim karcinomu dojke trastuzumab deruxtecan je snažno „porazio“ trastuzumab emntasin u drugoj liniji metastatskog HER 2+ karcinoma dojke (DESTINY-Breast04) i time promijenio slijed sekvencioniranja terapija.

Ipak najveća promjena u liječenju karcinoma dojke koja je transformirala paradigmu liječenja su konjugati protutijela i lijeka (ADC). Nova generacija ADC-a se odlikuje „bystander effectom“ odnosno mogućnošću djelovanja i na okolne tumorske stanice koje možda i nemaju ekspresiju antigena za koje se veže protutijelo te time nadilaze tradicionalnu podjelu karcinoma dojke.

Trastuzumab deruxtecan je pokazao djelovanje i u HER 2 „low“ bolesnica (DESTINY-Breast04) te je proširio svoje indikacije i u pretretiranih formalno HR+ i TNBC bolesnica koje ipak imaju određenu ekspresiju HER 2. Sacituzimab govitecan dokazao je svoje djelovanje u TNBC-u kao i u HR+ karcinomu (TROPiCS-02)dojke. Mnogobrojni novi ADC-ovi su u različitim fazama istraživanja.

Zaključak: Liječenje karcinoma dojke je rapidno evoluiralo. Intenzivno se istražuju mehanizmi rezistencije u želji za razvojem novih terapija. Mnogobrojne terapije, dokazane u bolesnica s proširenom bolesti, pokazale su svoje djelovanje i u lokalnim stadijima. Konjugati protutijela i lijeka sa svojim „pan“ djelovanjem, neovisnom o podtipu karcinoma dojke, promijenili su paradigmu liječenja karcinoma dojke te su trenutno predmet najvećeg broja istraživanja.

OVERIEW OF NEWS IN BREAST CANCER – SABCS, ASCO, ESMO

NALBANI M.¹

¹General Hospital Dubrovnik
• Department of Oncology

Introduction: Breast cancer is the most common cancer and the second cause of death from cancer in women. It is a major public health problem, so it is not surprising that the medical community is making great efforts in the prevention, early detection and treatment of breast cancer. Breast cancer treatment is rapidly evolving. The constant availability of results from new studies repeatedly results in updated recommendations and guidelines. We will show the standards in the treatment of breast cancer and how the novelties fit into the treatment algorithms.

Materials and methods: A comprehensive review of the literature was performed, including ASCO, ESMO and NCCN guidelines on breast cancer treatment. We included the opinions of experts, as well as potential new treatment strategies presented in the last two years at international congresses: ESMO, ASCO, San Antonio breast cancer, ESMO breast.

Results: The treatment of early hormone receptor positive (HR+) breast cancer was marked by the escalation of therapy with abemaciclib (MonarchE) in patients with a high risk of disease recurrence as well as olaparib (Olympia) in gBRCA positive patients. The need for chemotherapy was successfully reduced in postmenopausal patients with one to three positive lymph nodes (Rxponder). A discrepancy between different cyclin-dependent kinases 4/6 has arisen in the treatment of metastatic HR+ cancer. Positive overall survival (OS) studies with ribociclib (Monaleesa 2,3,7) and abemaciclib (Monarch 2,3) versus negative studies with palbociclib (Paloma 2,3) shifted the balance among CDK 4/6 inhibitors. In the post CDK 4/6 era, we strive for better endocrine therapies. With the exception of alpelisib in patients with a PI3K mutation, other endocrine therapies have so far produced modest results. Oral estrogen receptor degraders have progressed the farthest, with action primarily in patients with ESR1 mutation. The innovative approach of the PADA TRIAL showed that if we prove the mechanism of resistance in circulating DNA (ESR1 mutation) even before clinical progression, and change aromatase inhibitors to fulvestrant, we can significantly extend the time to disease progression. Carboplatin (BRIGHTNESS) has positioned itself in the neoadjuvant treatment of early triple-negative breast cancer (TNBC). However, the biggest revolution in the treatment of early TNBC is the neoadjuvant application of immunotherapy (Keynote522), which has significantly extended disease-free survival. Olaparib (Olympia) showed its effect not only in HR+, but also in TNBC, (g)BRCA positive patients. In metastatic TNBC, certain doubts about the role of immunotherapy in patients with positive expression of programmed cell death ligand 1 (PDL-1), arising from conflicting results of two trials with atezolizumab (IMpassion130, IMpassion131), were resolved by the Keynote 355 study trial with pembrolizumab, which significantly prolonged survival in PDL-1 positive patients. When choosing immunotherapy, it is important to pay attention to the methodology of testing for PLD-1 positivity. In human epidermal growth factor receptor (HER 2) positive breast cancer, trastuzumab deruxtecan strongly “defeated” trastuzumab emtansin in second line of metastatic HER 2+ breast cancer (DESTINY-Breast04) and thus changed the sequencing of therapies. However, the biggest change in the treatment of breast cancer that has transformed the treatment paradigm are antibody-drug conjugates (ADC). The new generation of ADCs is characterized by the “bystander effect”, i.e. the ability to act on surrounding tumor cells that may not have the expression of the antigen to which the antibody binds, thus surpassing the traditional subtypes division of breast cancer. Among ADC trastuzumab deruxtecan also showed activity in HER 2 “low” patients (DESTINY-Breast04) and expanded its indications in pretreated, formally HR+ and TNBC patients who still have some HER 2 expression. Sacituzimab govitecan proved its activity in TNBC as well as in HR+ breast cancer (TROPiCS-02). Numerous new ADCs are in various stages of research.

Conclusion: Breast cancer treatment has evolved rapidly. Mechanisms of resistance are intensively researched in the desire to develop new therapies. Numerous therapies, proven in patients with advanced disease, have shown their effectiveness in local stages as well. Conjugates of antibodies and drugs with their “pan” action, independent of the subtype of breast cancer, have changed the paradigm of breast cancer treatment and are currently the subject of the largest number of studies.

RANI RAK DOJKE – KEMOTERAPIJA DA ILI NE?

KARDUM FUČAK I.¹, Mladinović M.²

¹ Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• Odjel za gastroenterologiju, onkologiju i hematologiju

² Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Odjel za onkologiju i hematologiju

ikardum@gmail.com

Rak dojke najčešća je maligna bolest u žena u svijetu i većina slučajeva invazivnog raka dojke dijagnosticira se u ranom stadiju. U 70–80% slučajeva radi se o raku dojke s pozitivnim hormonskim receptorima (HR+) i negativnom ekspresijom humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER 2-). U većini slučajeva povezan je s dobrom prognozom te ovisno o jačini hormonske ekspresije, kliničkim i patohistološkim karakteristikama tumora najčešće zahtijeva lokalni tretman te adjuvantnu endokrinu terapiju. Dodatak adjuvantne kemoterapije adjuvantnoj endokrinoj terapiji, u slučajevima kada je ona potrebna, može smanjiti rizik od recidiva i povećati izlječenje bolesnika. Odluka o dodatku kemoterapije prvenstveno ovisi o klasičnim kliničko patološkim karakteristikama – veličini, stupnju diferencijacije tumora, limfovaskularnoj invaziji, statusu limfnih čvorova, dobi bole-

snica i komorbiditetima ali i o rezultatima profila ekspresije gena dobivenog iz dostupnih multigenских testova. Obje adjuvantne terapije – endokrini kao i kemoterapija, imaju nuspojave pri čemu je ipak kemoterapija povezana sa većom toksičnošću, narušavanjem svakodnevne kvalitete života, radnom nesposobnosti te oštećenjem gonadalne funkcije i neplodnosti. Danas u sve većem broju slučajeva susrećemo mlade, premenopausalne bolesnice s ovim podtipom raka dojke (HR+, HER2-). One se češće prezentiraju složenim oblicima bolesti i u usporedbi sa skupinama postmenopausalnih bolesnica sa istim oblicima bolesti imaju značajno lošije ishode liječenja. Mlade bolesnice zahtijevaju sveobuhvatni pristup liječenju.

U cilju što bolje procjene ishoda i očekivane koristi od adjuvantnog sustavnog liječenja stvorene su kombinacije kliničkopatoloških i prognostičkih faktora u obliku medicinskih kalkulatora. To su uglavnom prognostički alati koji neizravno provjenjuju moguću korist od sustavne terapije ali bez dodanog prediktivnog značaja. Revoluciju u donošenju odluka o adjuvantnom liječenju žena s hormon receptor pozitivnim ranim rakom dojke donijeli su multigenски testovi. Trenutno je dostupno nekoliko testova – Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, BCI, EndoPredict.

Oncotype DX validiran je za premenopausalne bolesnice s HR+/Her2- rakom dojke i negativnim pazušnim limfnim čvorovima. Omogućuje određivanje zbroja rizika povrata bolesti (recurrence score – RS) čime definira prediktivne vrijednosti dodavanja adjuvantne kemoterapije. Ovo je pokazano u TAILORx studiji gdje su bolesnice mlađe od 50 godina s RS-om 16–25 dobile adjuvantnu kemoterapiju uz adjuvantnu endokrinu terapiju. Rezultat je značajno niža stopa udaljenog povrata bolesti dodatkom adjuvantne kemoterapije. Benefit dodatka kemoterapije u mladih bolesnica sa zahvaćenim ograničenim brojem limfnih čvorova u pazuhu (1–3) i RS zbrojem manjim od 25 ispitivan je u studiji RxPONDER.

Skupina mladih žena s tim karakteristikama bolesti i RS manjim od 25 dodatkom kemoterapije endokrinom liječenju pokazala je 45% redukciju rizika od povrata invazivne bolesti. MammaPrint zajedno s Oncotype DX spada u testove prve generacije. Validan je u skupini postmenopausalnih bolesnica za testiranje H+/Her2- tumora s 0–3 pozitivnih pazušnih limfnih čvorova. Druga generacija testova u koju pripadaju EndoPredict te Prosigna dizajnirana je za postmenopausalne bolesnice.

Rastuća briga o reproduktivnom zdravlju uz rizike koje nosi adjuvantno liječenje u posljednje vrijeme vodi razvoju onkofertiliteta kao izdvojene discipline. Očuvanje fertiliteta dobiva sve veći značaj najviše zahvaljujući napretku u liječenju pacijentica s rakom koje vodi sve dužem preživljenju. Dostupne strategije za očuvanje fertiliteta u vrijeme prije početka sustavne kemoterapije su supresija ovarijelne funkcije krioprezervacija jajnih stanica i embrija kao i krioprezervacija ovarijelnog tkiva.

EARLY BREAST CANCER – CHEMOTHERAPY YES OR NO?

KARDUM FUČAK I.¹, Mladinović M.²

¹General Hospital „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• Department of Gastroenterology, Oncology and Hematology

²General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

Breast cancer is the most common malignancy diagnosed in women worldwide and the majority of breast cancer cases have early-stage disease at the time of diagnosis. Approximately 70 – 80% of cases are hormone receptor-positive (HR +) and human epidermal factor 2 negative (HER2-) and as such is associated with a good overall prognosis. Depending on hormonal expression level, and clinical and pathological characteristics adjuvant treatment is in majority of cases call for definitive local and endocrine treatment. The addition of chemotherapy to adjuvant treatment can help reduce the risk of relapse and cure patients. The decision whether or not to administer adjuvant chemotherapy in patients with HR-positive, HER2-negative tumors is based on classical clinical and pathological factors such as size, grade, lymphovascular invasion, lymph node status, age, comorbid conditions as well as the results of a gene expression profile test using multigene assays. Both treatment modalities – endocrine therapy as well as chemotherapy are associated with frequent side effects however, chemotherapy is associated with greater toxicity, impairment of everyday quality of life, work incapacity, and damage to gonadal function which can result in infertility. These days the number of young, premenopausal patients with hormone receptor-positive and HER 2 negative diseases is increasing. Premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer present with complex disease and compared to their postmenopausal counter-

parts have inferior survival outcomes. Young patients ask for a multimodal approach in deciding on treatment options. To improve the ability to accurately predict the prognosis of breast cancer patients and the benefit of adjuvant systemic therapy combinations of several clinicopathological prognostic factors have been tailored in form of medical calculators. Those were mainly prognostic tools that indirectly estimate the possible benefits of chemotherapy in adjuvant settings but without any predictive significance. Multiparameter gene expression assays have revolutionized adjuvant therapy decision-making for women with early-stage, hormone receptor-positive breast cancer. Several genomic tests are available – Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, BCI, and EndoPredict. Oncotype DX was first validated in the group of premenopausal patients who have HR-positive HER 2 negative and axillary node-negative disease. It provides us with a numerical value – recurrence score that gives us an estimation of the risk of disease relapse and defines the added benefit of adjuvant chemotherapy. The benefits of chemotherapy addition were shown in TAILORx trial for a subset of patients younger than the age of 50 with RS of 16–25. Those patients had a lower distant recurrence rate in the group that received adjuvant chemo. RxPONDER trial addressed also the group of young patients with a limited number (1–3) of positive axillary lymph nodes that had a recurrence score of less than 25 according to Oncotype results. A subgroup of young patients had a 45% risk reduction for invasive disease relapse. Another genomic, first-generation test is MammaPrint which is as well as other second-generation tests, EndoPredict and Prosigna, validated for postmenopausal patients. Oncofertility arises as a new discipline as a result of growing concern for reproductive health. Fertility preservation in cancer patients has been gaining ever greater attention, largely thanks to the progress in cancer care which leads to significantly higher survival rates and life expectancy. Available strategies for preservation of fertility in young patients prior to administration of chemotherapy include ovarian suppression during cytotoxic therapy, cryopreservation of oocytes and embryos, and the cryopreservation of ovarian tissue.

PRIKAZ SLUČAJA BOLESNICE S RANIM RAKOM DOJKE – KEMOTERAPIJA DA ILI NE?

MLADINOVIĆ M.¹, Kardum Fucak I.², Silovski T.³

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Odjel za gastroenterologiju, onkologiju i hematologiju

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

martina.mladinovic@hotmail.com

Uvod: Mlade odrasle žene u dobi od 15 do 39 godina najčešće obolijevaju od raka dojke. Invazivni rak dojke u toj populaciji čini 5,6% svih karcinoma dojke kod žena. Mlađe žene češće imaju predispozicijske gene obiteljskog raka, veće tumore s nepovoljnim biološkim karakteristikama, metastatsku bolest pri dijagnozi kao i nepovoljnije ishode. Preporuke za adjuvantno liječenje razlikuju se za pre i postmenopauzalne žene. Liječenje mladih žena zahtijeva koordiniranu multidisciplinarnu skrb i modalitete liječenja koji minimiziraju kasne učinke liječenja. Potrebno je proaktivno praćenje psihološkog i seksualnog zdravlja u tijeku i nakon liječenja uz neophodno savjetovanje o očuvanju fertiliteta.

Prikaz slučaja: Mlada bolesnica, stara 34 godine, udana, majka jednog djeteta, u redovnom programu praćenja je radi pozitivne obiteljske anamneze za karcinom dojke i druge tumore po majčinoj liniji. Magnetskom rezonancom u 2/2022 te potom ultrazvučno i mamografski dva mjeseca kasnije opisan je obostrano suspektan nalaz. Učinjena je biopsija obostrano i u biopsirane tvorbe postavljeni tkivni markeri. PHD nalaz biopsije tumora u desnoj dojci govori u prilog invazivnom karcinomu dojke, NST, hormonski pozitivnom, Her2 negativnom karcinomu s proliferacijskim indeksom 38%, imunofenotipa Luminal B. Ostale promjene u dojkama citološki i histološki su bez malignih stanica. S nalazom kontrolne magnetske rezonance koja pokazuje progresiju nalaza i uvećanje tvorbe u desnoj dojci na ukupnu veličinu od 19 x 22 mm prikazana je na multidisciplinarnom timu za tumore dojke. Odlukom Tima indicirano je onkološko liječenje započeti operativnim zahvatom desne dojke (SNSM) s rekonstrukcijom uz biopsiju limfnog čvora čuvara te markaciju mastektomiranog materijala. Operativni zahvat učinjen u 7/2022. Konačni patohistološki nalaz potvrdio je invazivni karcinom dojke, veličine 1.9 x 1.7 cm, uobičajenog tipa, gradusa II, sa visokim estrogenskim i nižim progesteronskim receptorima (ER 100%, PR 50%), Her2 negativan sa proliferacijskim indeksom Ki 67 35%, bez limfogene diseminacije.

S obzirom na patološki nalaz tumora, biologiju tumora, dob bolesnice, pozitivnu obiteljsku anamnezu, indicirano je provođenje genetskog testiranja, genetsko profiliranje tumora Oncotype DX kao i provođenje postupka onkofertiliteta. Rezultati Oncotype DX su pokazali 23% rizik udaljenog povrata bolesti nakon 9 godina uz benefit od kemoterapije veći od 15%. Prema nalazu testa indicirano je provođenje adjuvantne kemoterapije po TC protokolu (docetaxel + ciklofosfamid) u trajanju od 4 ciklusa te LHRH agonist.

Zaključak: Važnost redovitog samopregleda dojki kao i obavljanja dijagnostičkih pretraga uvelike doprinosi ranom otkrivanju raka dojke. Liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup i poštivanje želja pacijentica. Prije konačne odluke o vrsti sustavne adjuvantne terapije u mlađih bolesnica od 50 godina s hormonski ovisnim, Her2 negativnim tumorima i negativnim aksilarnim limfnim čvorovima preporuča se određivanje genskog profila primjenom Oncotype DX. Preporučuje se očuvanje fertiliteti koje se provodi u dogovoru s bolesnicom.

CASE REPORT OF A PATIENT WITH EARLY BREAST CANCER – CHEMOTHERAPY YES OR NO?

MLADINOVIĆ M.¹, Kardum Fucak I.², Silovski T.³

¹General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

²General Hospital „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• Department of Gastroenterology, Oncology and Hematology

³University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Young adult women between the ages of 15 and 39 are most often affected by breast cancer. Invasive breast cancer in young adults accounts for 5.6% of all invasive breast cancers in women. Younger women are more likely to have familiar cancer predisposition genes, larger breast tumors with unfavorable biological characteristics, metastatic disease at diagnosis, and unfavorable outcomes. Recommendations for use of adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal women are different. Treatment of younger patients requires coordinated multidisciplinary care and treatment modalities that minimize late effects of chemotherapy. Proactive monitoring of psychological and sexual health is necessary during and after treatment, along with necessary counseling on preserving fertility.

Case report: A young patient, aged 34, married and a mother of one child was screened regularly due to positive family history of breast cancer and other tumors on her mother's side. Magnetic resonance imaging in 2/2022, followed by ultrasound and mammography two months later revealed suspicious findings in both breasts. A biopsy of bilateral tumors was performed, and tissue markers were placed in the biopsied formations. Pathohistological diagnosis revealed a usual type of invasive breast cancer with positive hormonal receptors, negative HER 2 receptors and proliferation index of 38% – Luminal B immunophenotype. The other biopsied formations were not malignant. Control breast MRI performed in June 2022 revealed increase in size of the lesion to 19 x 22 mm. Multidisciplinary team for breast cancer discussed optimal treatment strategies and suggested primary surgical treatment – skin and nipple sparing mastectomy and sentinel lymph node biopsy with final decision on adjuvant treatment based on patohistology findings and lymph node status. The operation was performed in July 2022. Patohistology confirmed invasive breast cancer of usual type, grade II with positive estrogen receptors (100%) and lower progesterone receptors (50%) proliferation index of 35% and Her2 negative tumor without lymph node affection. Considering pathological finding of the tumor as well as biology of the tumor, age of the patient and positive family history genetic profiling with a gene expression test – Oncotype DX was performed together with discussing the oncofertility procedures with the patient. Oncotype DX results showed a score of RS 35, the risk of distant disease recurrence after 9 years was 23%, and the benefit of chemotherapy was more than > 15%. Four cycles of adjuvant chemotherapy according to TC protocol (docetaxel + cyclophosphamide) were indicated along with LHRH agonist.

Conclusion: The importance of regular breast self-examination as well as performing diagnostic tests greatly contributes to the early detection of breast cancer. Treatment requires a multidisciplinary approach and the desire of the patient. Before the final decision on the type of systemic adjuvant therapy in patients younger than 50 years with hormone-dependent, Her2-negative tumors and negative axillary lymph nodes, it is recommended to determine the gene profile using Oncotype DX. Fertility preservation in young patients is highly recommended and the procedures are carried out in agreement with patients.

OPTIMALNA SEKVENCIJA U LIJEČENJU METASTATSKOG HORMONSKI OVISNOG, HER2 NEGATIVNOG RAKA DOJKE

KRIŽIĆ M.¹, Jazvić M.², Dedić Plavetić N.^{1,3}

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

³ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

mkrizic13@gmail.com

Iako je u posljednje vrijeme ostvaren ogroman napredak u liječenju metastatskog karcinoma dojke, i dalje se smatra neizlječivom bolesti. Hormonski ovisni HER2-negativni metastatski rak dojke je najčešći podtip koji ima povoljniju prognozu u odnosu na ostale podtipove zbog mogućnosti djelovanja na estrogenski receptor. U posljednje vrijeme prognoza se dodatno poboljšala otkrićem novih lijekova, prvenstveno inhibitora o ciklinu D ovisnih kinaza (CDK4/6 inhibitora) koji su u kombinaciji s endokrinom terapijom udvostručili medijan vremena do progresije bolesti (mPFS) u odnosu na endokrinu terapiju samu te se etablirali kao današnji standard liječenja hormon receptor (HR) pozitivnog metastatskog karcinoma dojke. Nekoliko randomiziranih kliničkih studija potvrdilo je učinkovitost tri različita CDK 4/6 inhibitora i u endokrino senzitivnoj i u endokrino rezistentnoj bolesti. Najvažniji faktori koji utječu na odluku o inicijalnom liječenju su: prethodna osjetljivost na endokrinu terapiju (de novo vs rekurentna bolest, vrijeme proteklo od završetka endokrinog liječenja za rani rak, menopauzalni status i komorbiditeti pacijenta). Unatoč prosječnom značajnom benefitu u mPFS-a od 25 mj., ipak 17% bolesnika progredira na terapiju CDK4/6 inhibitorima već nakon 12 mjeseci, a nakon 18 mjeseci progredira ih 38%. Mehanizmi rezistencije na CDK4/6 inhibitore nisu dovoljno razjašnjeni te se ubrzano istražuju, a postojeće studije su utvrdile razliku između intrinzičnih i kasnije stečenih mehanizama rezistencije. Najčešći mehanizam rezistencije na endokrinu terapiju je prisustvo ESR1 mutacije. Većina pacijenata s tom mutacijom rezistentna je na terapiju inhibitorima aromataze i tamoksifen. Recentno objavljena studija faze 3 PADA-1 istraživala je bolesnike koji su liječeni palbociklibom i inhibitorom aromataze u 1. liniji. U tijeku liječenja 1. linijom, pomoću ctDNA je utvrđen status ESR1 mutacije, te je bolesnicima s mutacijom aromatazni inhibitor zamijenjen u fulvestrant. Ova studija je utvrdila benefit u PFS-u zamjene endokrinog partnera u fulvestrant nakon detekcije ESR1 mutacije te je izvjesno kako će se ova strategija nastaviti dalje razvijati i uskoro postati dio kliničke prakse. Napredak u otkrivanju mehanizama rezistencije na CDK4/6 inhibitore dovodi do razvoja novih lijekova koji će biti učinkovitiji u sljedećim linijama terapije. Nakon progresije na prvu liniju liječenja CDK4/6 inhibitorima sve je više mogućnosti ciljanog liječenja, a s obzirom na manjak kvalitetnih dokaza još uvijek ostaje otvoreno pitanje optimalne sekvence liječenja. Neki od poznatih mehanizama rezistencije su aktivacija/disregulacija PI3K/Akt/mTOR signalnog puta što je dovelo do razvoja ciljanih lijekova koji djeluju više razina ovog signalnog puta. Trenutno odobrene opcije endokrine terapije u 2. liniji su PI3K inhibitor alpelisib u kombinaciji s fulvestrantom za bolesnice koje imaju PIK3CA mutaciju te mTOR inhibitor everolimus u kombinaciji s endokrinom terapijom. Ostale moguće opcije u 2. liniji terapije su monoterapija fulvestrantom, tamoksifenom ili inhibitorima aromataze. Većina dostupnih opcija liječenja registrirana je na temelju randomiziranih kliničkih istraživanja koja su rađena prije ere CDK4/6 inhibitora, tako da njihova učinkovitost u stvarnom svijetu tek treba biti dokazana. Podaci koji imamo za sada, većinom iz subanalize randomiziranog kliničkog istraživanja PALOMA 3 te više retrospektivnih studija govore u prilog tome da prethodno liječenje CDK4/6 inhibitorima ne narušava učinkovitost endokrine terapije u sljedećim linijama. Studija faze 2, BYLieve također je potvrdila održanu učinkovitost terapije alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom kod pacijenata s PIK3CA mutacijom nakon progresije na endokrinu terapiju CDK4/6 inhibitorima. Uzimajući u obzir sve dostupne podatke većina eksperata se slaže da je preferirana opcija nakon progresije na CDK4/6 inhibitore endokrina terapija sama ili u kombinaciji s drugim lijekom. U slučaju izražene brze progresije bolesti i/ili izražene kliničke progresije smjernice zagovaraju korištenje kemoterapije, a izbor kemoterapeutika baziran je na individualnom pristupu i ovisi o ranijoj terapiji u (neo) adjuvantnom liječenju i komorbiditetima bolesnika. Nekoliko je novih opcija na vidiku za koje se očekuje da bi vrlo skoro mogle ući u svakodnevnu kliničku praksu nakon progresije na 1. liniju terapije CDK4/6 inhibitorima. U studiji faze 3, EMERALD, oralni SERD elacestrant je ostvario značajan benefit u PFS-u te smanjio za 30% rizik od progresije bolesti u odnosu na standardnu endokrinu terapiju (inhibitor aromataze ili fulvestrant), a u pod-

skupini pacijenata s ESR1 mutacijom rizik od progresije bolesti smanjen je za čak 45%. U tijeku je više studija koje istražuju učinkovitost CDK4/6 inhibitora u kombinaciji s drugim endokrinim partnerom nakon progresije na prethodnu terapiju CDK 4/6 inhibitorima. Trenutno dostupni podaci iz studije faze 2, MAINTAIN, pokazali su benefit u PFS-u terapije ribociklibom i drugim endokrinim partnerom nakon progresije na prethodnu terapiju CDK 4/6 inhibitorima. Velika prekretnica ove godine dogodila se u liječenju preretiranih bolesnica, tj. onih bolesnica koje su refraktorne na endokrinu terapiju i progredirale na barem jednu liniju kemoterapije. Na ovogodišnjoj ASCO konferenciji objavljeni su rezultati DESTINY 04 studije koja je pokazala značajan benefit trastuzumab derukstekana u PFS-u i u OS-u kod bolesnica s HER2 low (IHC 1+ ili 2+/ISH neg) tumorima te tako ušla u standard liječenja kod ove podskupine bolesnica. Studija TROPICS-2 pokazala je učinkovitost konjugat-protutijela i lijeka sacituzumab govitekana u odnosu na kemoterapiju kod vrlo preretiranih bolesnica s 12-mjesečnim preživljenjem u 21% bolesnica. Ostaje i pitanje kako će na dosadašnje odluke o optimalnom sekvenciranju 1. linije utjecati uvođenje CDK4/6 inhibitora abemacicliba u adjuvantnu terapiju kod visoko rizičnih bolesnica u ranom stadiju HR pozitivnog HER2 negativnog raka dojke. Od novosti s ovogodišnjeg ESMO kongresa još je za izdvojiti studiju faze 2, AMEERA-3, koja je pokazala da oralni SERD amcenestrant nije ostvario značajan benefit u PFS-u u odnosu na terapiju po izboru istraživača kod bolesnica koje su progredirale na endokrinu terapiju. Studija ELAINE 1 pokazala je da lasoksifen u usporedbi s fulvestrantom ima numerički, ali ne i statistički značajan benefit u PFS-u nakon progresije na CDK 4/6 inhibitore i inhibitore aromataze. Objavljeni su i rezultati studije DAWNA-2 koja je pokazala benefit u PFS-u novog CDK 4/6 inhibitora dalpicikliba u kombinaciji s inhibitorima aromataze u 1. liniji metastatskog HR pozitivnog raka dojke. I dok su se CDK 4/6 inhibitori etablirali kao standard 1. linije metastatskog HR pozitivnog HER2 negativnog raka dojke, opcije endokrine terapije u 2. liniji se i dalje ubrzano razvijaju. Razvoj novih lijekova općenito doprinosi savladavanju mehanizama rezistencije, odgodi primjene kemoterapije, boljem ishodu liječenja i poboljšanju kvalitete života bolesnika.

OPTIMAL SEQUENCE OF TREATMENT IN METASTATIC HORMONAL POSITIVE/ HER2 NEGATIVE BREAST CANCER

KRIŽIĆ M.¹, Jazvić M.², Dedić Plavetić N.^{1,3}

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• Department of Oncology and Nuclear medicine

³ University of Zagreb

• School of Medicine

Although tremendous progress has recently been made in treating metastatic breast cancer, it is still considered an incurable disease. Hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer is the most common subtype with a favorable prognosis compared to other subtypes, due to the possibility of acting on estrogen receptors. Recently, the prognosis has been further improved by discovering new drugs, primarily inhibitors of cyclin D-dependent kinases (CDK4/6 inhibitors). In combination with endocrine therapy (ET), CDK4/6 inhibitors doubled the median progression-free survival (mPFS) compared to ET alone and are established as the current standard of care for HR-positive metastatic breast cancer. Several randomized clinical trials have confirmed the efficacy of three different CDK 4/6 inhibitors in both endocrine-sensitive and endocrine-resistant disease. The most important factors influencing the decision on initial treatment are previous sensitivity to endocrine therapy, menopausal status, and patient comorbidities. Despite the average significant benefit in mPFS of 25 months, 17% of patients progressed to therapy with CDK 4/6 inhibitors already after 12 months, and 38% progressed after 18 months. Mechanisms of resistance to CDK 4/6 inhibitors are not sufficiently elucidated and are being rapidly investigated, existing studies have determined the difference between intrinsic and later acquired resistance mechanisms. The most common mechanism of resistance to endocrine therapy is the presence of an ESR1 mutation. Most patients with this mutation are resistant to therapy with aromatase inhibitors (AI) and tamoxifen. The recently published phase 3 PADA-1 study investigated first line treatment with palbociclib and an AI. During first-line treatment, the ESR1 mutation status was determined using ctDNA, and the AI was replaced with fulvestrant in patients with the mutation. Changing the endocrine partner in fulvestrant after detecting an ESR1 mutation demonstrated improvement in PFS, making it evident that this strategy will certainly continue to

develop and soon become part of clinical practice. Progress in discovering the mechanisms of resistance to CDK 4/6 inhibitors leads to the development of new drugs that will be more effective in the subsequent lines of therapy. After progression to 1st line treatment with CDK 4/6 inhibitors, there are numerous options for targeted treatment, and given the lack of quality evidence from research, the question of the optimal treatment sequence remains open. Some known mechanisms of resistance are the activation/dysregulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, which has led to the development of targeted drugs that act at multiple levels of this signaling pathway. Currently approved endocrine therapy options in the 2nd line are the PI3K inhibitor alpelisib in combination with fulvestrant for patients with a *PIK3CA* mutation and the mTOR inhibitor everolimus in combination with ET. Other options in the 2nd line of treatment are monotherapy with fulvestrant, tamoxifen, or AI. Most of the available treatment options are based on randomized clinical trials that were conducted before the era of CDK 4/6 inhibitors, so their effectiveness in the real world has yet to be proven. The data we have so far, mainly from the subanalysis of the PALOMA-3 randomized clinical trial and several retrospective studies, support the fact that previous treatment with CDK4/6 inhibitors does not impair the effectiveness of endocrine therapy in the subsequent lines. The phase 2 study, BYLieve, also confirmed the sustained efficacy of alpelisib therapy in combination with fulvestrant in patients with *PIK3CA* mutation after progression on endocrine therapy with CDK 4/6 inhibitors. Considering all the available data, most experts agree that the preferred option after progression to CDK 4/6 inhibitors is endocrine therapy alone or in combination with another drug. In the case of rapid progression of the disease or pronounced clinical symptoms, the guidelines suggest the use of chemotherapy. The choice of chemotherapeutics is based on an individual approach and depends on the previous therapy in the (neo)adjuvant setting and the patient's comorbidities. Several new options are on the horizon after progression to first-line CDK 4/6 inhibitor therapy, which is expected to enter daily clinical practice very soon. In the Phase 3 EMERALD study, the oral SERD elacestrant achieved a significant benefit in PFS and reduced the risk of disease progression by 30% compared to standard ET (AI or fulvestrant), and in the subgroup of patients with *ESR1* mutation, the risk of disease progression was reduced by 45%. Multiple studies are underway investigating the efficacy of CDK4/6 in combination with another endocrine partner after progression on prior CDK 4/6 inhibitor therapy. The currently available data from the MAINTAIN phase 2 study showed a benefit in PFS of ribociclib and other endocrine partners after progression to prior therapy with CDK 4/6 inhibitors. This year, a significant turning point occurred in treating overtreated patients, i.e., those who are refractory to endocrine therapy and have progressed to at least one line of chemotherapy. At this year's ASCO conference, the results of the DESTINY 04 study were published, which showed a significant benefit of trastuzumab deruxtecan in terms of PFS and OS in patients with HER2 low (IHC 1+ or 2+) tumors, thus entering the standard of treatment for this subgroup of patients. The TROPICS-2 study showed the efficacy of the conjugate-antibody sacituzumab govitecan-hziy compared to chemotherapy in highly pre-treated patients with 12-month survival in 21%. There remains the question of how the introduction of the CDK 4/6 inhibitor abemaciclib into adjuvant therapy in high-risk patients in the early stage of HR-positive HER2-negative breast cancer will affect the decisions made so far regarding optimal 1st-line sequencing. Out of this year's ESMO congress novelties, we could single out the phase 2 study, AMEERA-3, which showed that the oral SERD amcenestrant failed to show significant benefit in PFS compared to the therapy of the researcher's choice in patients who progressed to ET. The ELAINE 1 study showed that lasofoxifene, compared with fulvestrant, had a numerical but not statistically significant benefit in PFS after progression on CDK 4/6 inhibitors and AI. The results of the DAWNA-2 study were also published, which showed a benefit in PFS of the new CDK 4/6 inhibitor dalpiciclib in combination with AI in 1st-line metastatic HR+ breast cancer. And while CDK 4/6 inhibitors have been established as the standard of first-line treatment for metastatic HR-positive HER2 negative breast cancer, second-line endocrine therapy options are still rapidly developing. In addition, the development of new drugs contributes to overcoming resistance mechanisms, delaying chemotherapy use, and improving patients' overall quality of life.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Mouabbi JA, Osborne CK, Schiff R, Rimawi MF. Management of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;190(2):189–201.
2. Koirala N, Dey N, Aske J, De P. Targeting Cell Cycle Progression in HER2+ Breast Cancer: An Emerging Treatment Opportunity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6547.
3. McAndrew NP, Finn RS. Clinical Review on the Management of Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(5):319–27.
4. ASCO 2022 metastatic breast cancer research updates. Dostupno na: <https://www.bcrf.org/blog/asco-2022-metastatic-breast-cancer-research-updates-bcrf/>

SEKCIJA TUMORI PROBAVNIH ORGANA / GASTROINTESTINAL TUMORS SECTION

MOLEKULARNO PROFILIRANJE U GASTROINTESTINALNIM TUMORIMA

BALEN M.¹

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

balenmatea@gmail.com

Personalizirana onkologija omogućuje primjenu visoko specifične ciljanje terapije za određeni tumor pomoću metoda analize tumorskih stanica kao je sekvencioniranje slijedeće generacije (NGS) koje omogućuje analiziranje stotine gena ili cijelog genoma. Gastrointestinalni tumori se na globalnoj razini javljaju s incidencijom od 26% te su uzrokom i do 35% smrtnosti uzrokovane tumorima zbog čega je potreba za ciljanom terapijom izrazito velika.

Mogućnosti molekularnog ispitivanja u metastatskom kolorektalnom karcinomu do nedavno su uključivale određivanje mutacije KRAS i NRAS gena, mutacije BRAF V600E, te proteina za popravak DNA (MMR). Danas znamo kako 2–6% bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom ima izraženu i prekomjernu ekspresiju HER2 zbog amplifikacije *ERBB2* gena, a koja zajedno sa promjenama u drugim genima kao što su PI3KCA i *PTEN* dovodi do rezistencije na anti-EGFR terapiju. Isto tako, dostupni su rezultati studija koje su pokazale dobre stope odgovora istražujući anti-HER2 terapiju u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Nove terapijske opcije dostupne su i u liječenju bolesnika sa tumorima bilijarnog trakta zahvaljujući njihovoj molekularnoj heterogenosti. Najčešće dokazane promjene u lokalno uznapredovalih, neresektabilnih i metastatskih kolangiokarcinoma su mutacija IDH1 gena te fuzija gena FGFR2. Učinkovitost u liječenju bolesnika sa dokazanom fuzijom gena FGFR2 u studijama faze II pokazali su infigratinib sa stopom odgovora od 23.1% te pemigatinib sa stopom odgovora 35.5%, dok je ivosidenib pokazao svoju učinkovitost u liječenju bolesnika s mutacijom gena IDH1 u studiji faze III poboljšanjem PFS-a.

Sa druge strane, bolesnici sa adenokarcinomom gušterače nisu pokazali odgovor na do sada testirane ciljane terapije kao što su MEK inhibitori, mTOR inhibitori ili anti-HER2 terapija. Izuzetak u ovoj skupini tumora čine bolesnici sa dokazanom zametnom mutacijom BRCA gena, koja je prisutna u oko 5–7% bolesnika s adenokarcinomom gušterače, a kod kojih su odlične rezultate u terapiji održavanja pokazali PARP inhibitori temeljem POLO studije.

Poznavanje prediktivnih biomarkera temeljem kojih je moguće ciljano odabrati odgovarajuću terapiju može poboljšati ishode liječenja bolesnika sa gastrointestinalnim tumorima, uz optimalnu kvalitetu života.

MOLECULAR PROFILING IN GASTROINTESTINAL TUMOURS

BALEN M.¹

¹ General Hospita I „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

Personalized oncology enables the application of highly specific targeting therapy for a particular tumour using cell analysis methods such as next generation sequencing (NGS) which allow analysis of hundreds of genes or the entire genome. Gastrointestinal tumours occur at a global level with an incidence of 26% and are the cause of up to 35% of mortality caused by all tumours, which is why the need for targeted therapy is extremely high. Until recently, molecular testing options in metastatic colorectal cancer included determination of KRAS and gene mutation, BRAF V600E mutation, and for mismatch repair (MMR). Today we know that 2–6% of patients with metastatic colorectal cancer have pronounced and overexpressed HER2 due to amplification of the ERBB2 gene, which together with changes in other genes such as PI3KCA and PTEN leads to resistance to anti-EGFR therapy. Likewise, results are available from studies that have shown good response rates investigating anti-HER2 therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. New therapeutic options are also available in the treatment of patients with tumours of the biliary tract thanks to their molecular heterogeneity. The most frequently

proven changes in locally advanced, unresectable, and metastatic cholangiocarcinoma are IDH1 gene mutation and FGFR2 gene fusion. Efficacy in the treatment of patients with a proven FGFR2 gene fusion in phase II studies was demonstrated by infigratinib with a response rate of 23.1% and pemigatinib with a response rate of 35.5%, while ivosidenib demonstrated its efficacy in the treatment of patients with an IDH1 gene mutation in a phase III study by improving PFS. On the other hand, patients with pancreatic adenocarcinoma have not shown a response to targeted therapies tested so far, such as MEK inhibitors, mTOR inhibitors or anti-HER2 therapy. An exception in this group of tumours are patients with a proven germline mutation of the *BRCA* gene, which is present in about 5–7% of patients with pancreatic adenocarcinoma, and in whom PARP inhibitors have shown excellent results in maintenance therapy based on the POLO study. On the basis of knowledge of predictive biomarkers it is possible to select appropriate therapy in a targeted manner, which can improve treatment outcomes for patients with gastrointestinal tumours, with optimal quality of life.

HCC – MIJENJA LI SE PARADIGMA DOSADAŠNJEG SUSTAVNOG LIJEČENJA?

ŠOŠIĆ HORVAT S.¹

¹ Županijska bolnica Čakovec

• Odjel za internističku onkologiju i hematologiju

sara.sosic@gmail.com

Hepatocelularni karcinom najčešći je primarni tumor jetre. Incidencija mu je u porastu, a smrtnost i dalje visoka. U najvećem broju slučajeva razvija se na podlozi cirotične jetre, pa je kod ovih pacijenata u određenoj mjeri poremećena i jetrena funkcija. Interakcija između progresivne maligne bolesti i primarne bolesti jetre predstavlja veliki izazov u odabiru terapijske strategije.

Iako su rizični čimbenici za nastanak HCC-a dobro poznati, većina pacijenata prezentira se u uznapredovanoj fazi bolesti. Pri izradi terapijskog plana za svakog pojedinog pacijenta, moramo uzeti u obzir ne samo stupanj proširenosti bolesti, već njegovo opće stanje i funkciju jetrenog parenhima uključujući razvijene komplikacije, te ih na temelju navedenoga svrstavamo u prognostičke skupine, što nam omogućava bolju procjenu podobnosti za određene modalitete liječenja. Nekoliko nam je alata dostupno, a u svakodnevnom radu služimo se BCLC klasičkim sustavom koji je nedavno ažuriran, a uključuje najbitnije parametre i preporučene terapijske opcije za svaki stadij.

Treba istaknuti važnost probira ciljne populacije i ranog otkrivanja čime se povećava mogućnost radikalnog liječenja. Takvi pacijenti kandidati su za potencijalno kurativni pristup – kiruršku resekciju ili transplantaciju. Pacijenti koji iz nekog razloga nisu podobni za operativni zahvat, mogu se tretirati lokalnim ablativnim metodama. Petogodišnja stopa povrata bolesti iznosi oko 60%, a za sada nema dokaza koji bi podupirali primjenu adjuvantne terapije. Najlošiju prognozu imaju pacijenti s uznapredovalim HCC-om. Za one s očuvanom jetrenom funkcijom indicirano je sistemsko liječenje. Kemoterapija se ovdje pokazala neučinkovito, a godinama je sorafenib, multikinazni inhibitor, na osnovu rezultata SHARP studije bio jedini dokazano učinkovit lijek za ovu skupinu pacijenata. Kasnija istraživanja dovela su do upotrebe još nekih lijekova poput lenvatiniba, regorafeniba, ramucirumaba i kabozantiniba, što je pridonijelo liječenju ovih pacijenata.

Otkrićem imunoterapije svjedoci smo revolucionarnih rezultata u različitim tumorskim sijelima, stoga ne čudi porast zanimanja za njen učinak u liječenju HCC-a. Rezultati IMbrave150 studije donijeli su promjenu pokazavši značajnu korist u ukupnom preživljenju i preživljenju bez progresije bolesti kod kombinacije atezolizumaba i bevacizumaba u usporedbi sa sorafenibom, uz prihvatljiv sigurnosni profil. Vrlo brzo kombinacija je odobrena od strane FDA u prvoj liniji liječenja, a odnedavno je dostupna i kod nas.

Primjenom imunoterapije već sada se uvelike promijenio dosadašnji standard liječenja ovih pacijenata, a otvaraju se i brojna druga pitanja o ulozi imunoterapije i optimalnom sekvencioniranju dostupne terapije. U tijeku je nekoliko studija čiji rezultati će nam zasigurno odgovoriti na mnoga pitanja i pomoći u boljem donošenju terapijskih odluka u budućnosti kako bismo ovim pacijentima omogućili još bolje ishode.

HCC – IS THERE A CHANGE IN PRESENT SYSTEMIC TREATMENT PARADIGM?

ŠOŠIĆ HORVAT S.¹

¹ County Hospital Čakovec

• Department of Medical Oncology and Hematology

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver cancer. The incidence is increasing and mortality rates are high. In most of the cases, HCC occurs in patients with underlying liver cirrhosis, and those patients often present with an impaired liver function. The interaction between progressive malignancy and chronic liver disease poses a big challenge in choosing treatment strategies.

Although risk factors for developing HCC are well known, most of the patients are diagnosed in advanced stage of disease. Before making any definitive treatment plans for every individual patient, we must take into account not only disease stage, but also his performance status and liver function. Based on this parameters we classify them into prognostic groups, which allows us to better understand patient suitability for certain treatment options. In everyday work we are using BCLC classification system which has recently been updated, and it includes the most important parameters and treatment recommendation across all stages.

There are screening options for high – risk population, which can help detect HCC in early stages. Those patients are candidates for a potentially curative approach – surgical resection or transplantation. If patients are not suitable for surgery, they can be treated with locally ablative methods. Five year recurrence rates are approximately 60%, and there is no current evidence to support the use of adjuvant therapy. The worst prognosis is observed in advanced stages of HCC. If the liver function is preserved, systemic therapy is required. Chemotherapy is ineffective here as the HCC is chemorefractory, and for many years sorafenib, a multikinase inhibitor, has been the only drug that has been proven to be clinically effective, based on results from SHARP trial. Later trials led to the approval of other drugs like lenvatinib, regorafenib, ramucirumab and cabozantinib, which contributed to treatment of this patients. Immunotherapy brought some revolutionary changes in treating different malignancies, so it doesn't surprise to see the growing interest for its role in HCC. The IMbrave150 trial results brought a change as well, by showing significantly better overall survival (OS) and progression – free survival (PFS) for atezolizumab plus bevacizumab combination when compared to sorafenib, with acceptable safety profile. Shortly after, the combination has been approved by FDA for the first – line treatment, and recently, it also became available in our country.

By using immunotherapy, the treatment paradigm in HCC already shifted significantly from the former standard of care, and there are some new questions raising about the role of immunotherapy and optimal sequencing of all available drugs. There are few ongoing trials that will surely answer many questions and also help us in making future treatment decisions so that we could ensure even better outcomes for our patients.

BILIJARNI KARCINOM – NA PRAGU NOVIH PROMJENA SUSTAVNE TERAPIJE

LIBRENJAK N.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

niksa.librenjak@gmail.com

Karcinomi bilijarnog trakta su heterogena i unatoč rastućoj incidenciji još uvijek rijetka skupina tumora vrlo loše prognoze, očekivano preživljenje u uzapredovalom stadiju je kraće od 12 mjeseci. Standard sustavne terapije u prvoj liniji liječenja već više od desetljeća je kombinacija cisplatine i gemcitabina. Usprkos brojnim pokušajima niti jedna ciljana ili biološka terapija u kombinaciji s ili bez kemoterapije nije postigla napredak u liječenju ovih bolesnika. No, početkom 2022. godine objavljeni su prvi rezultati TOPAZ –1 studije faze 3, koja je evaluirala učinkovitost i sigurnost dodatka durvalumaba naspram placebo standardnoj kemoterapiji te je pokazala dulje sveukupno preživljenje (engl. overall survival – OS) kao i preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression free survival – PFS) uz veću stopu odgovora (engl. response rate – RR). Učestalost neželjenih događaja između dvije skupine nije se statistički značajno razlikovala.

Nakon progresije na prvu liniju liječenja potencijalna opcija liječenja temeljem ABC-06 studije faze 3 jest kemoterapija po FOLFOX protkolu, no uz vrlo skroman utjecaj na sveukupno preživljenje. S obzirom na lošu

prognozu i razmjerno neučinkovitu kemoterapiju bilo je nekoliko pokušaja s primjenom ciljane terapije u neselekcioniranoj populaciji no bez uspjeha. Boljim razumijevanjem molekularne biologije bilijarnih karcinoma prepoznate su promjene koje mogu biti meta ciljane terapije. Dvije najčešće promjene su mutacija izocitrat dehidrogenaze 1 i 2 (IDH) i fuzija odnosno preuredba gena za receptor fibroblastnog čimbenika rasta 2 (FGFR2) te je svaka priuštana u 10 do 15% intrahepatičkih kolangiocelularnih karcinoma. Rijeđe, no potencijalno targetabilne promjene su *BRAF* V600E mutacija i HER2 prekomjerna ekspresija.

Ivosidenib je oralni lijek koji inhibira IDH1 te je ispitan u studiji faze 3 (ClarIDHy) naspram placeba kod bolesnika koji su progredirali na prethodnu kemoterapiju, pokazavši značajno duži PFS uz trend i prema boljem OS.

Do danas je ispitana primjena nekoliko FGFR2 inhibitora, pemigatinib i infigratinib su reverzibilni FGFR 1–3 inhibitori, koji su u studijama faze 2 pokazali RR od 35,5% odnosno 23,1%. Za istaknuti je da je pemigatinib ispitan i kod drugih FGF/FGFR promjena kao i kod bolesnika bez FGF/FGFR promjena te nije pokazao objektivnog odgovora. S druge strane je futibatinib, ireverzibilni FGFR 1–4 inhibitor koji pokazuje FGFR2 inhibiciju i nakon razvoja rezistencije na reverzibilne FGFR inhibitore. U FOENIX-CCA2 studiji faze 2 postignuta je RR od 41,7% uz medijan trajanja odgovora 9,5 mjeseci te OS od 20 mjeseci.

Nedavno su objavljeni rezultati HERB studije faze 2 koja je pokazala obećavajuću aktivnost trastuzumab derukstekana u HER2 pozitivnim bilijarnim karcinomima uz RR od 36,4%.

Napretkom u razumijevanju molekularnih promjena u bilijarnim karcinomima otvorena su vrata novim terapijskim opcijama, te već danas možemo reći da je potrebno, kod svih bolesnika koji mogu primiti sustavnu terapiju, učiniti sveobuhvatno gensko profiliranje tumora. Navedeno predstavlja i novi izazov u dijagnostici i terapijskim odlukama kod tih bolesnika naglašavajući važnost multidisciplinarnog pristupa.

BILIARY CARCINOMA – ON THE PATHWAY OF NEW SYSTEMIC TREATMENT IMPLEMENTATION

LIBRENJAK N.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Biliary tract carcinomas are heterogeneous and, despite the growing incidence, still, a rare group of tumours with a very poor prognosis, the expected survival in an advanced stage is less than 12 months. For more than a decade, the standard of first-line systemic therapy has been the combination of cisplatin and gemcitabine. Despite numerous attempts, no targeted or biological therapy in combination with or without chemotherapy has achieved success in the treatment of these patients. However, at the beginning of 2022, the first results of the phase 3 TOPAZ-1 study were published, which evaluated the effectiveness and safety of the addition of durvalumab versus placebo to standard chemotherapy and showed longer overall survival (OS) as well as progression-free survival (PFS) with a higher response rate (RR). There was no statistically significant difference in adverse events between the two groups. After a progression to first-line treatment, a potential treatment option, based on the ABC-06 phase 3 study is FOLFOX chemotherapy, but with a very modest impact on OS. Given the poor prognosis and relatively ineffective chemotherapy, there were several attempts to apply targeted therapy in an unselected population, but without success. With a better understanding of the molecular biology of biliary cancers, targetable aberrations have been identified. The two most common alterations are the mutation of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH) and the fusion or rearrangement of the gene for the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), both present in 10 to 15% of intrahepatic cholangiocellular carcinomas. Less common but potentially targetable alterations are *BRAF* V600E mutation and HER2 overexpression. Ivosidenib is an oral drug that inhibits IDH1 and was examined in a phase 3 study (ClarIDHy) against placebo in patients who had progressed on previous chemotherapy, showing a significantly longer PFS with a trend towards better OS. Currently, several FGFR2 inhibitors are being investigated in biliary carcinomas, pemigatinib and infigratinib are reversible FGFR 1–3 inhibitors, which in phase 2 studies showed a RR of 35.5% and 23.1%, respectively. It should be emphasized that pemigatinib was tested in other FGF/FGFR changes as well as in patients without FGF/FGFR changes and did not show an objective response. On the contrary, futibatinib, an irreversible FGFR 1–4 inhibitor shows FGFR2 inhibition even after the development of resistance to reversible FGFR inhibitors. In phase 2 FOENIX-

CCA2 study, futibatib achieved RR of 41.7% with a median duration of response of 9.5 months and an OS of 20 months. The results of the phase 2 HERB study were recently published, which showed the promising activity of trastuzumab deruxtecan in HER2-positive biliary carcinoma with an RR of 36.4%. Advances in the understanding of molecular changes in biliary cancers have opened the door to new therapeutic options, and we can already say today that it is necessary to perform comprehensive gene profiling of the tumour in all patients who can receive systemic therapy. The above represents a new challenge in diagnosis and therapeutic decisions for these patients, emphasizing the importance of a multidisciplinary approach.

TUMORI NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA U VREMENU TEKUĆINSKIH BIOPSIJA I UMJETNE INTELIGENCIJE

TRIVANOVIĆ D.¹

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

dtrivanovic@obpula.hr

Usprkos velikom razvoju u slikovnim pretragama, endoskopiji i raznim novim omics tehnologijama i dalje oboljeli od raka nepoznatog primarnog sijela čine 2–9% onkološke populacije.

Razvojem novih dijagnostičkih metoda rak nepoznatog primarnog sijela potvrđuje svoje posebnosti i zaseban entitet karakteriziran brzom progresijom, izrazitom kromosomskom nestabilnošću te nizom novih obilježja poput promjena fenotipske plastičnosti, nemutacijskog reprogramiranja, polimorfnih mikrobiomskih odnosa te senescent staničnih obilježja.

Rezultati ranijih studija nisu dokazali značajno preživljenje ovih bolesnika liječenim neselektivnim i neciljanim lijekovima no rezultati registracijskih studija koji su dizajnirane na tissue agnostic principu koristeći biomarkere tumor mutation burden-a i NTRK mutaciju ukazuju na novi smjer kojim se u budućnosti može primjeniti i kod ovih bolesnika.

Veliki napredak u dijagnostici i praćenju liječenja oboljelih od malignih bolesti postigle su ovođenje metoda poput likvidne biopsije i umjetne inteligencije o čijem statusu u borbi sa tumorima nepoznatog primarnog sijela je dat prikaz u ovom radu.

TUMORS OF UNKNOWN PRIMARY ORIGIN IN THE ERA OF LIQUID BIOPSIES AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

TRIVANOVIĆ D.¹

¹ General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Despite the robust development in imaging, endoscopy and various new omics technologies, cancer patients of unknown primary origin still make up 2–9% of the oncology population.

With the development of new diagnostic methods, cancer of unknown primary origin confirms its peculiarities and a separate entity characterized by rapid progression, marked chromosomal instability and with a series of new features such as changes in phenotypic plasticity, non-mutational reprogramming, polymorphic microbiome relationships and senescent cell features.

The results of previous studies did not prove a significant survival of these patients treated with non-selective and non-targeted drugs, but the results of registration studies that were designed on a tissue agnostic basis using biomarkers of tumor mutation burden and NTRK mutation point to a new direction that can be applied to these patients in the future.

Huge progress in the diagnosis and monitoring of the treatment of patients with malignant diseases has been achieved by the introduction of methods such as liquid biopsy and artificial intelligence, the status of which in the fight against cancer of unknown primary origin is presented in this presentation.

LITERATURA / LITERATURE:

1. *Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al.* Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 1:S59–66.
2. *Bochtler T, Krämer A.* Does Cancer of Unknown Primary (CUP) Truly Exist as a Distinct Cancer Entity? *Front Oncol.* 2019 May 17;9:402.
3. *Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al.* Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol.* (2019) 37:JCO1800771.
4. *Hanahan D.* Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31–46.
5. *Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, et al.* Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev.* 2021 Jun;97:102204.
6. *Visal, T.H., den Hollander, P., Cristofanilli, M. et al.* Circulating tumour cells in the – omics era: how far are we from achieving the ‘singularity’?. *Br J Cancer* 127, 173–184 (2022).
7. *Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A.* Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Nov;16(11):703–715.
8. *Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, Zhao M, Shady M, Lipkova J, Mahmood F.* AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature.* 2021 Jun;594(7861):106–110.

SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI / UROGENITAL TUMORS SECTION

ŠTO JE NOVO U LIJEČENJU METASTATSKOG HORMON-SENZITIVNOG RAKA PROSTATE (MHSRP)

GRUBIŠIĆ-ČABO F.¹, Jajac Bručić L.¹

¹ Opća bolnica Šibenik
• Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije
fgrubisic@yahoo.com

Pokušavajući napraviti pregled novosti u liječenju metastatskog hormon osjetljivog raka prostate, koje su se javile od jeseni 2021.godine, odlučili smo se za prikaz ARASENS studije, te novijih podataka dobivenih daljnjim praćenjem (engl. update) u studijama ENZAMET i STAMPEDE. ARASENS studija je objavljena na genitourinarnom simpoziju američkog udruženja kliničkih onkologa / engl. American Society of Clinical Oncology (ASCO), održanom u veljači 2022.godine. Radi se o studiji faze III koja je ispitala liječenje darolutamidom, u odnosu na placebo, kod ispitanika sa metastatskim hormon osjetljivim rakom prostate, koji su u liječenju primali kombinaciju androgen deprivirajuće terapije /ADT/ i docetaksela. Primarni cilj studije bio je srednje preživljavanje ispitanika. Dodatkom darolutamida, uz kombinaciju ADT-a i docetaksela, kod ispitanika oboljelih od metastatskog hormon osjetljivog raka prostate, postigla se 32,5% redukcija rizika od smrti, u odnosu na skupinu ispitanika koja je primala placebo. Poboljšanje srednjeg preživljanja postignuto je kako u onih sa „de novo“ metastatskom bolešću, tako i kod onih kod kojih se metastatska bolest pojavila kao povrat bolesti, nakon prethodnog lokalnog liječenja raka prostate. Potrebno je naglasiti kako su pojavnost i težina nuspojava liječenja bile usporedive u obje grupe ispitanika. Novi podatci iz ENZAMET studije, pokazali su kako i nakon 68 mjeseci praćenja skupina ispitanika koja je primala enzalutamid još nije dosegla srednje preživljenje, za razliku od skupine ispitanika u kontrolnoj grani koja je primala nesteroidne antiandrogene (NSAA), kod koje je bilo 73,2 mjeseca. To korenspodira sa omjerom rizika (engl. hazard ratio – HR) od smrti od 0,70 (95% CI 0,58–0,85, p<0,001). Prosječno 5 godišnje preživljenje u skupini ispitanika koja je primala enzalutamid bilo je 67%, a u skupini koja je primala NSAA 57%. Noviji podatci vezani uz STAMPEDE studiju, pokazali su kako dodatkom abirateron/acetata uz prednison/prednizolon (AAP) se postiglo bolje srednje preživljenje u odnosu na standardno liječenje, ali se dodatkom i enzalutamida AAP-u nije postiglo dodatno produženje srednjeg preživljenja, u odnosu na one koji su primali samo AAP. Ipak valja naglasiti kako se u obje grane studije postiglo duže srednje preživljenje, u odnosu na skupinu ispitanika koji su liječeni na standardan način. Za zaključiti je kako AAP ne treba kombinirati s enzalutamidom u liječenju mHSRP.

WHAT IS NEW IN METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATIC CANCER (MHSPC) TREATMENT?

GRUBIŠIĆ-ČABO F.¹, Jajac Bručić L.¹

¹General Hospital Šibenik

• Department of hematology, oncology and clinical immunology

Trying to make an overview of the novelties in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer, which have appeared since the fall of 2021, we have decided to present the ARASENS study, as well as more recent data obtained from further follow-up (update) in the ENZAMET and STAMPEDE studies. The ARASENS study was published at the Genitourinary Symposium of the American Association of Clinical Oncologists (ASCO), held in February 2022. It is a phase III study that examined treatment with darolutamide, compared to placebo, in subjects with metastatic hormone-sensitive prostate cancer, who were treated with a combination of androgen deprivation therapy /ADT/ and docetaxel. The primary objective of the study was the median survival of the subjects. With the addition of darolutamide, along with the combination of ADT and docetaxel, in subjects with metastatic hormone-sensitive prostate cancer, a 32.5% reduction in the risk of death was achieved, compared to the group of subjects who received a placebo. An improvement in median survival was achieved both in those with “de novo” metastatic disease, and in those in whom metastatic disease occurred as disease relapse, after previous local treatment of prostate cancer. It should be emphasized that the incidence and severity of treatment side effects were comparable in both groups of subjects. New data from the ENZAMET study showed that even after 68 months of follow-up, the group of subjects who received enzalutamide still did not reach median survival, in contrast to the group of subjects in the control arm who received non-steroidal antiandrogens (NSAA), where it was 73.2 month. This corresponds to a hazard ratio (HR) of death of 0.70 (95% CI 0.58–0.85, $p < 0.001$). Average 5-year survival in the group of subjects receiving enzalutamide was 67%, and in the group receiving NSAA 57%. Newer data related to the STAMPEDE study showed that the addition of abiraterone/acetate to prednisone/prednisolone (AAP) achieved a better median survival compared to standard treatment, but the addition of enzalutamide to AAP did not achieve an additional prolongation of median survival, compared to those who received only AAP. However, it should be emphasized that in both branches of the study, a longer median survival was achieved, compared to the group of subjects who were treated in a standard way. It can be concluded that AAP should not be combined with enzalutamide in the treatment of mHSPC.

METASTATSKI HORMONSKI OSJETLJIV RAK PROSTATE – PRIKAZ SLUČAJA

VIČIĆ I.¹, Belev B.^{1,3}, Grubišić-Čabo F.²

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

²Opća bolnica Šibenik

• Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije

³Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

ivan.vicic1@gmail.com

Uvod: Karcinom prostate je drugi najčešći rak na svijetu u muškaraca. Od ukupnog broja novootkrivenih bolesnika 20% se inicijalno otkrije u metastatskom obliku dok se 60% otkrije u lokaliziranom, a 20% u lokalno uznapredovalom obliku. Petogodišnje preživljenje za metastatski oblik iznosi 29,8%. Do danas su za liječenje metastatskog oblika bolesti kao dodatak androgen deprivirajućoj terapiji (ADT) odobreni docetaksel, abirateron, apalutamid, enzalutamid te su prema recentnijim podacima predloženi i abirateron s docetakselom i darolutamid s docetakselom.

Prikaz slučaja: 57-godišnjem bolesniku je 2017. godine u sklopu rutinskih pretraga verificiran povišen PSA te je nakon biopsije prostate dokazan adenokarcinom prostate (prema Gleason bodovanju 4+4=8). Na scintigrafiji je utvrđeno patološko nakupljanje radiofarmaka na petom rebro desno te u području sjedne kosti lijevo. Bolesnik je inicijalno bio asimptomatski. S obzirom na brzi porast PSA učinjen je PET/CT s kolinom kojim se utvrde presadnice u limfnim čvorovima uz ilijačne krvne žile obostrano, u sjednoj kosti lijevo, petom i prvom rebro desno te u trupu L4 kralješka. Započeta je ADT LHRH agonistom te kemoterapija docetakselom u ukupno

6 ciklusa (prosinac 2017. – ožujak 2018.). Provedena je i palijativna iradijacija koštanih presadnica zdjelice. Bilježi se dobar odgovor na terapiju uz pad PSA na 0,59 µg/mL te se nastavlja hormonska terapija LHRH agonistom. Ponovni se bilježi porast PSA (na 2,33 µg/mL) 13,5 mjeseci nakon početka terapije, no bez kliničke i radiološke progresije, a u terapiju se uvede bicalutamid. Provođena je i terapija zolendronatnom kiselinom. Ponovno se bilježi značajan porast PSA (23,38 µg/mL) uz kliničku progresiju 38 mjeseci nakon početka terapije (studen 2020.) te je tada uveden enzalutamid.

Zaključak: Radi se o bolesniku s inicijalno metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate. Koristeći rezultate CHAARTED studije u ovog je bolesnika primijenjena terapija docetakselom uz ADT. Sljedeća linija terapije započeta je 38 mjeseci nakon početka liječenja (po CHAARTED studiji 14,9 mjeseci). Danas je pitanje odabira dodatka ADT-u, te bismo li u ovog bolesnika odabrali terapijski triplet što je predloženo u PEACE-1 i ARASENS studiji.

METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER – CASE REPORT

VIČIĆ I.¹, Belev B.^{1,3}, Grubišić-Čabo F.²

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² General Hospital Šibenik

• Department of hematology, oncology and clinical immunology

³ University of Zagreb

• School of medicine

Introduction: Prostate cancer is the second most common cancer globally in men. Of the total number of newly diagnosed patients, 20% are initially detected as metastatic, 60% are detected as localized cancer, and 20% as locally advanced. Five-year survival for the metastatic disease is 29.8%. To date, docetaxel, abiraterone, apalutamide and enzalutamide have been approved for the treatment of the metastatic cancer as an adjunct to androgen deprivation therapy (ADT), and according to more recent data, abiraterone with docetaxel and darolutamide with docetaxel have also been proposed.

Case report: in 2017, a 57-year-old patient had an elevated PSA verified as part of routine tests, and after a prostate biopsy, he was diagnosed with prostate adenocarcinoma (Gleason score 4+4=8). The patient was initially asymptomatic. Bone scintigraphy detected an accumulation of radiopharmaceutical on the fifth rib on the right, and in the area of the inferior pubic ramus on the left. As PSA increased rapidly, a choline PET/CT detected abnormal metabolic activity in the iliac lymph nodes bilaterally, in the inferior pubic ramus on the left, in the fifth and the first rib on the right, and the L4 vertebral body. ADT with an LHRH agonist and chemotherapy with docetaxel for 6 cycles were started (December 2017 – March 2018). Palliative irradiation of pelvic bone metastases was also performed. PSA levels decreased to 0.59 µg/mL, followed by the continuation of the LHRH agonist. PSA increased (to 2.33 µg/mL) 13.5 months after the start of the treatment, without clinical and radiological progression, and bicalutamide was introduced. Zoledronic acid therapy was started. Significant increase in PSA level (23.38 µg/mL) was detected 38 months after the start of the therapy (November 2020), along with, clinical progression, and enzalutamide was introduced.

Conclusion: This patient was initially diagnosed with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Using the results of the CHAARTED study, docetaxel was added to ADT. The next line of therapy was started 38 months after the start of treatment (according to the CHAARTED trial 14.9 months). For patients like this, it remains to be decided whether the doublet combination (and which one) is preferred as opposed to the recently proposed triplet therapy (PEACE-1 and ARASENS studies).

KAKO POBOLJŠATI LIJEČENJE UROTELNOG KARCINOMA?

DOGAN K.¹, Antunac Golubić Z.²

¹ Opća bolnica Karlovac

• *Odjel interne medicine, onkologije i hematologije*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

katarinadogan@hotmail.com

Uvod: Urotelni karcinomi gornjeg trakta (UTUC) obuhvaćaju karcinome koji nastaju iz prijelaznih stanica kaliksa, bubrežne zdjelice ili uretera. Veoma su rijetki (čine 5–10% urotelnih karcinoma), često su multifokalni, te sklone recidivima. U 60% slučajeva su invazivni i imaju lošiju prognozu nego urotelni karcinom mokraćnog mjehura. Najčešće se prezentiraju hematurijom (70–80%) ili bolovima u lumbalnoj regiji (10–20%). Zlatni standard za postavljanje dijagnoze su CT urografija i ureteroskopija. UTUC su stratificirani u dvije kategorije rizika, tumore niskog i visokog rizika s različitim pristupom liječenju. Liječenje bolesnika sa UTUC-om je izazovno zbog nedostatka jasnih dokaza, što proizlazi iz ukupne rijetkosti bolesti. Liječenje je primarno kirurško. Budući da kirurški zahvat može uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije te onemogućiti primjenu adjuvantne kemoterapije, koja prema rezultatima POUT studije pokazala učinkovitost, u odabranih bolesnika treba razmotriti i neoadjuvantnu kemoterapiju. Za primjenu imunoterapije u adjuvantnoj nakani za sada nema dovoljno dokaza. U metastatskoj bolesti primjenjuju se isti principi liječenja kao kod urotelnih karcinoma mokraćnog mjehura što u prvoj liniji podrazumijeva kombiniranu kemoterapiju baziranu na platini te ukoliko nema znakova progresije bolesti terapiju održavanja avelumabom. Uz imunoterapiju postoje i nove mogućnosti liječenja ciljanom terapijom te primjenom konjugata lijeka i protutijela.

Prikaz slučaja: Prikazat ćemo bolesnika kojem je u travnju 2019. učinjena lijevostrana nefroureterektomija zbog urotelijalnog karcinoma lijevog uretera, pT3N1, s diseminacijom bolesti u ilijakalne limfne čvorove lijevo. Početak adjuvantnoga liječenja bio je planiran u svibnju 2019., no istovremeno je obrađivan radi nodozne promjene u lijevom režnju štitnjače, zbog čega je aplikacija kemoterapije bila odgođena do nakon operativnog rješavanja iste. Po postoperativnom oporavku verificira se lokalni recidiv te je liječen s četiri ciklusa ddMVAC kemoterapije uz kompletni odgovor na terapiju. Imunohistokemijskom analizom protutijelom na PDL-1 dobije se pozitivitet upalnih stanica na više od 5% analizirane tumorske površine. U ožujku 2021. otkriven je lokalni relaps bolesti te je odlučeno započeti liječenje kemoimunoterapijom, a provedeno je i zračenje mozga zbog multiplih moždanih metastaza. Četiri mjeseca kasnije dolazi do daljnje progresije bolesti u jetri, kostima i lokalno, te je započeto liječenje paklitkaselom, no ubrzo dolazi do izrazitog pogoršanja općega stanja bolesnika zbog čega se odustalo od daljnjeg specifičnog onkološkog liječenja.

Zaključak: Liječenje bolesnika s urotelnim karcinomom gornjega urotrakta predstavlja veliki izazov u liječenju zbog svoje rijetke zastupljenosti te bioloških karakteristika. Opisani slučaj prikazuje kako je unatoč primjeni kombinacije imunoterapije i kemoterapije došlo do brze progresije bolesti.

HOW TO IMPROVE THE TREATMENT OF UROTHELIAL CANCER?

DOGAN K.¹, Antunac Golubić Z.²

¹ General Hospital Karlovac

• *Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology*

² University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Oncology*

Introduction: Urothelial carcinomas of the upper tract include carcinomas arising from transitional cells of the calyx, renal pelvis, or ureter. They are very rare (they make up 5–10% of urothelial cancers), often are multifocal, and tend to recur. In 60% of cases, they are invasive and have a worse prognosis than urothelial bladder cancer. They are most often presented with hematuria (70–80%) or pain in the lumbar region (10–20%). The gold standard for diagnosis is CT urography and ureteroscopy. They can be stratified into two risk categories, low-risk and high-risk tumors with different treatment approaches. The treatment of patients with urothelial carcinomas is challenging due to the lack of clear evidence, which results from the overall rarity of the disease. Treatment is primarily surgical. Since surgery can cause deterioration of renal function and prevent the use of adjuvant che-

motherapy, which according to the results of the POUT study has shown effectiveness, neoadjuvant chemotherapy should also be considered in selected patients. For the time being, there is not enough evidence for the use of immunotherapy in adjuvant setting. In metastatic disease, the same principles of therapy are applied as in urothelial carcinoma of the urinary bladder, which in the first line includes platinum-based chemotherapy and if there are no signs of disease progression, maintenance therapy with avelumab. In addition to immunotherapy, new treatment options with targeted therapy and the use of drug and antibody conjugates exist.

Case report: We will present a patient who underwent left nephroureterectomy in April 2019 due to urothelial carcinoma of the left ureter, pT3N1, with dissemination of the disease to the left iliac lymph nodes. The start of adjuvant treatment was planned in May 2019, but at the same time he was treated for a nodular change in the left lobe of the thyroid gland, which is why the application of chemotherapy was postponed after surgical resolution. After postoperative recovery, local recurrence was verified and he was treated with four cycles of ddMVAC chemotherapy with a complete response to therapy. Immunohistochemical analysis with an antibody to PDL-1 shows the positivity of inflammatory cells on more than 5% of the analyzed tumor surface. In March 2021, a local relapse of the disease was detected and we started a treatment with chemoimmunotherapy and brain radiation was also performed due to multiple brain metastases. Four months later further progression of the disease occurred in the liver, bones and locally, so we started the treatment with paclitaxel, but the patient condition soon got worse, which is why further specific oncological treatment was abandoned.

Conclusion: The treatment of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract represents a great challenge in treatment due to its rare occurrence and biological characteristics. This case shows how despite the application of a combination of immunotherapy and chemotherapy a rapid progression of the disease occurred.

NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE. JESU LI UKLJUČENI DRUGI SPECIJALISTI?

MATANIĆ I.¹, Čonkaš M.², Antunac Golubić Z.³

¹ Opća bolnica Karlovac

• Odjel interne medicine, onkologije i hematologije

² Županijska bolnica Čakovec

• Odjel za internističku onkologiju i hematologiju

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

ivana.matanic@gmail.com

Uvod: Imunoterapija zauzima sve veću ulogu u liječenju onkoloških bolesnika svih sijela. U našem prikazu slučaja osvrnut ćemo se na nuspojave inhibitora kontrolnih točaka. Ovi lijekovi djeluju tako da se vežu za antigene na površini stanice kojim tumorska stanica sprječava djelovanje T stanica protiv tumora. Dva su mehanizma djelovanja, preko CTLA-4 ili preko PD-1/PD-L1.

U liječenju metastatskog karcinoma bubrega svijetlih stanica došlo je do značajnog napretka, poglavito za pacijente umjerenog i lošeg rizika prema IMDC kriterijima. Prema ESMO smjernicama prva linija liječenja za metastatski RCC umjerenog i lošeg rizika je imunoterapija kombinacijom ipilimumaba i nivolumaba. Kombinacija nivolumaba i ipilimumaba je procijenjena u fazi tri Checkmate 214 studije u kojoj su prethodno neliječeni bolesnici s uznapredovalim ccRCC bili randomizirani za kombinaciju ili sunitinib. Rezultat je porast OS za 21.5 mjeseci.

Prikaz slučaja: Prikazat ćemo 62-godišnju pacijenticu kojoj je u sklopu obrade rezistentne arterijske hipertenzije otkrivena tumorska tvorba lijevog bubrega, te je učinjena radikalna lijevostrananeftektomija s adrenalektomijom. Patohistološka analiza je pokazala da se radi o karcinomu bubrega svijetlih stanica, pT3a, bez sarkomatoidne komponente. Nakon toga kontrolirana UZV-čno, tako da je kompletan staging bolesti učinjen tek nakon godinu dana. CT je pokazao tumorsku tvorbu u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi veličine 5.2 x 2.5cm, koja je ranije mjerila 11mm, a u jetri su opisane dvije lezije veličine 7 i 11 mm, koje mogu odgovarati sekundarizmima. S obzirom da se radi o metastatskom raku bubrega umjerenog rizika prema IMDC kriterijima multidisciplinarni tim (MDT) je indicirao liječenje kombinacijom ipilimumaba 1mg/kg i nivolumaba 3mg/kg koje je započelo u srpnju 2021. Nakon dva ciklusa imunoterapije pacijentica se žalila na makulozni osip po koži trbuha, leđa i na obje potkoljenice. S obzirom da se radilo o dermatitisu gradusa 1 nastavljeno je liječenje imunoterapijom, a osip je spontano regresirao. Nakon 4 ciklusa kombinacije nivolumab+ipilimumab nastavljeno je liječenje nivoluma-

bom kao monoterapijom. Nakon petog ciklusa pacijentica javlja opću slabost i nemogućnost ustajanja iz kreveta bez pomoći uz niske vrijednosti arterijskog tlaka. Bolesnici savjetovano da što prije učini laboratorijske nalaze koji su pokazali snižene vrijednosti kortizola i ACTH, sniženu vrijednost fT4 uz normalan TSH uz blaži porast transaminaza. Takav nalaz hormona uz blažu glavobolju upućivao je na razvoj hipokortizma i smanjenu funkciju hipofize. Učinjen je MR hipofize kojim nije nađeno patoloških promjena. Konzultiran je endokrinolog koji je potvrdio da se radi o sekundarnoj adrenalnoj insuficijenciji i preporučio peroralnu terapiju hidrokortizonom 15mg + 5mg. UZV štitnjače je pokazao da se radi o nodoznoj strumu. Nakon 3 mjeseca imunoterapije učinjena je reevaluacija bolesti kojom se pokaže regresija veličine tvorbe desne nadbubrežne žlijezde, bez žarišnih promjena u jetri, te je nastavljeno liječenje nivolumabom. Tijek liječenja je bio kratko prekinut zbog blaže COVID-19 infekcije. Nakon ukupno 14 ciklusa nivolumaba kod pacijentice se posumnjalo na miozitis zbog bolova u mišićima. Hormoni štitnjače, kortizol i ACTH su bili unutar referentnih vrijednosti, CK i LDH bez porasta. S obzirom na kliničku sliku pacijentici je tada uveden prednizon 2x 20mg umjesto hidrokortizona 15+5mg. U daljnjim kontrolama endokrinologa otkrivena komplikacija liječenja kortikosteroidima – steroidni dijabetes, te je preporučeno uzimanje metformina ili smanjenje doze prednizona. U razdoblju od dva mjeseca pacijentica postepeno pokušavala sniziti dozu prednizona. U lipnju 2022. pacijentica počinje ponovno uzimati hidrokortizon 15mg+5mg. Nakon ukupno 16 ciklusa nivolumaba učinjena nova reevaluacija bolesti koje je pokazala progresiju veličine tumorske tvorbe desne nadbubrežne žlijezde i diskretno veću hipovaskularnu leziju u donjem polu desnog bubrega.

Pacijentica je prikazana na multidisciplinarnom timu koji je zaključio da je indicirano operativno liječenje tumorske tvorbe desne nadbubrežne žlijezde. U kolovozu 2022. učinjena je desnostrana adrenalectomija, a endokrinolog je preporučio stalno uzimanje nadomjesne terapije hidrokortizon 15 mg + 5 mg uz fludrokortizon. Pacijentica je nakon operativnog zahvata ponovno prikazana na multidisciplinarnom timu koji je preporučio reevaluacijsku radiološku obradu, odluka o nastavku liječenja će slijediti nakon očitavanja. Do odluke multidisciplinarnog tima pacijentica je u pauzi liječenja imunoterapijom.

Zaključak: Radi optimalnog zbrinjavanja nuspojava imunoterapije potrebno je pažljivo pratiti bolesnika tijekom liječenja. U slučaju pojave nuspojava važno je pravovremeno početi liječenje kortikosteroidima i na vrijeme konzultirati druge specijaliste ovisno o vrsti nuspojave kako bi se pacijentu omogućila što kvalitetnija skrb.

IMMUNOTHERAPY SIDE-EFFECTS. ARE ALL OTHER SPECIALISTS INVOLVED AS WELL?

MATANIĆ I.¹, Čonkaš M.², Antunac Golubić Z.³

¹ General Hospital Karlovac

• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and

² County Hospital Čakovec

• Department of Medical Oncology and Hematology

³ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Introduction: Immunotherapy plays an increasingly important role in the treatment of cancer patients of all ages. In our case report, we will look at the side effects of checkpoint inhibitors. These drugs work by binding to antigens on the surface of the cell by which the tumor cell prevents the T cells from acting against the tumor. There are two mechanisms of action, via CTLA-4 or PD-1/PD-L1. Significant progress has been made in the treatment of metastatic clear cell renal carcinoma, especially for moderate and poor-risk patients according to the IMDC criteria. According to the ESMO guidelines, the first line of treatment for metastatic RCC of moderate and poor risk is immunotherapy with a combination of ipilimumab and nivolumab. The combination of nivolumab and ipilimumab was evaluated in the phase three Checkmate 214 study in which previously untreated patients with advanced ccRCC were randomized to the combination or sunitinib. The result is an increase in OS by 21.5 months.

Case report: We will present a 62-year-old patient who was diagnosed with a left kidney tumor as part of treatment for resistant arterial hypertension, and a radical left-sided nephrectomy with adrenalectomy was performed. Pathohistological analysis showed that it was clear cell renal carcinoma, pT3a, without a sarcomatoid component. After that, it was controlled by ultrasound, so that the complete staging of the disease was done only after one year. CT scan showed a tumor formation in the right adrenal gland of size 5.2 x 2.5 cm, which previously measured 11 mm, and two lesions of size 7 and 11 mm were described in the liver, which may correspond

to secondaries. Given that it is metastatic kidney cancer of moderate risk according to IMDC criteria, the multidisciplinary team (MDT) indicated treatment with a combination of ipilimumab 1mg/kg and nivolumab 3mg/kg, which began in July 2021. After two cycles of immunotherapy, the patient complained of a macular rash on the skin of the abdomen, back, and lower legs. Given that it was grade 1 dermatitis, immunotherapy treatment was continued, and the rash regressed spontaneously. After 4 cycles of the nivolumab+ipilimumab combination, treatment with nivolumab as monotherapy was continued. After the fifth cycle, the patient reports general weakness and the inability to get out of bed without help, along with low blood pressure values. The patient was advised to do laboratory tests as soon as possible, which showed decreased cortisol and ACTH values, decreased fT4 values with normal TSH, and a mild increase in transaminases. Such a finding of hormones together with a mild headache indicated the development of hypocorticism and reduced function of the pituitary gland. An MRI of the pituitary gland was performed, and no pathological changes were found. An endocrinologist was consulted, who confirmed that it was secondary adrenal insufficiency and recommended oral therapy with hydrocortisone 15mg + 5mg. Ultrasound of the thyroid showed that it was a nodular goiter. After 3 months of immunotherapy, the disease was re-evaluated, which showed a regression in the size of the formation of the right adrenal gland, without focal changes in the liver, and nivolumab treatment was continued. The course of treatment was briefly interrupted due to a milder COVID-19 infection. After a total of 14 cycles of nivolumab, myositis was suspected in the patient due to muscle pain. Thyroid hormones, cortisol, and ACTH were within reference values, CK and LDH without increase. Considering the clinical picture, the patient was then given prednisone 2x 20mg instead of hydrocortisone 15+5mg. In further controls by an endocrinologist, a complication of corticosteroid treatment was discovered – steroid diabetes, and it was recommended to take metformin or reduce the dose of prednisone. For two months, the patient gradually tried to lower the dose of prednisone. In June 2022, the patient starts taking hydrocortisone 15mg+5mg again. After a total of 16 cycles of nivolumab, a new re-evaluation of the disease was performed, which showed progression in the size of the tumor formation of the right adrenal gland and a discreetly larger hypovascular lesion in the lower pole of the right kidney. The patient was presented to the multidisciplinary team, which concluded that surgical treatment of the tumor formation of the right adrenal gland is indicated. In August 2022, right-sided adrenalectomy was performed, and the endocrinologist recommended the constant use of replacement therapy hydrocortisone 15mg + 5mg with fludrocortisone. After the operation, the patient was seen again by the multidisciplinary team, which recommended a reevaluation of the CT scan, the decision to continue the treatment will follow after the reading. Until the decision of the multidisciplinary team, the patient is on a break from immunotherapy treatment.

Conclusion: To optimally manage the side effects of immunotherapy, it is necessary to carefully monitor the patient during treatment. In the event of side effects, it is important to start treatment with corticosteroids on time and to consult other specialists in time, depending on the type of side effect, in order to provide the patient with the best possible care.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Gruenewald V, Gillessen S, Horwich A. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines
2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

IZAZOV: LIJEČENJE KARCINOMA TESTISA LOŠE PROGNOZE – PRIKAZ SLUČAJA

BUŠELIĆ Š.¹, Gnjidić M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

simebuselic@gmail.com

Uvod: Karcinom testisa najčešća je zloćudna novotvorina u mladih muškaraca. To je primjer zloćudne bolesti koja je, upotrebom kombinirane kemoterapije na temelju cisplatine i kirurgije, izlječiva i u metastatskoj fazi. Unatoč tome, 20–30% pacijenata neće biti izliječeno prvolinijskim PEB protokolom (cisplatina, etopozid, bleomicin). Primarni tumor u medijastinumu, prisutnost ne-plućnih presadnica te vrlo visoke vrijednosti tumorskih biljega bHCG, AFP i LDH, pretkazatelji su loše prognoze. Povrat bolesti nakon potpunog odgovora također

može ukazivati na lošiju prognozu, bez obzira na početnu kategoriju rizika. U višim linijama liječenja koriste se kombinacije cisplatine s ifosfamidom, vinblastinom i paklitakselom te kombinacija gemcitabina i oksaliplatin. U bolesnika koji su još osjetljivi na cisplatinu u prvom ili drugom relapsu, dolazi u obzir i primjena visokodozne kemoterapije uz potporu autolognim krvotvornim matičnim stanicama.

Prikaz slučaja: Kod 41-godišnjeg bolesnika dijagnoza germinativnog tumora postavljena je nakon patohistološke analize uklonjenog limfnog čvora na vratu, uz rasap u pluća te u mediastinalne i retroperitonealne limfne čvorove. Zbog sumnje na primarni proces u lijevom testisu učinjena je orhidektomija kojom se nije našlo tumora. Nakon četiri ciklusa PEB-a učinjena je resekcija ostatne bolesti u retroperitoneumu, mikroskopski bez tumorskog tkiva. Nakon nekoliko mjeseci dolazi do progresije bolesti u plućima te je započeta druga linija liječenja kombinacijom s ifosfamidom – protokol PEI. Nakon daljnje progresije odlučeno je liječenje nastaviti visokodoznom kemoterapijom. Periferne krvotvorne matične stanice su mobilizirane i prikupljene u dodatnom ciklusu kemoterapije uz čimbenik rasta granulocita. Uslijedila su dva ciklusa visokodozne kemoterapije uz reinfuziju vlastitih matičnih stanica. Drugi ciklus se komplicirao gram-pozitivnom sepsom u periodu aplazije, što je liječeno antibioticima širokog spektra. Nakon provedene terapije bilježi se dobra parcijalna regresija plućnih presadnica, veličinom stacionarnih u dosadašnjem praćenju, uz uredne tumorske biljege.

Zaključak: Dugogodišnje preživljenje bolesnika s relapsom karcinoma testisa moguće je postići primjenom konvencionalne ili visokodozne kemoterapije. Potreban je multidisciplinarni pristup u centrima s velikim iskustvom u liječenju takvih bolesnika.

Ključne riječi: germinativni tumor, loši rizik, povrat bolesti, visokodozna kemoterapija, autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica

CHALLENGE OF POOR PROGNOSIS TESTICULAR CANCER TREATMENT – CASE REPORT

BUŠELIĆ Š.¹, Gnjidić M.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Testicular cancer is the most common malignancy in young men. It's an example of a cancer that is curable even in the metastatic setting with the use of cisplatin-based combination chemotherapy and surgery. However, 20–30% of patients won't be cured by the first-line PEB regimen (cisplatin, etoposide, bleomycin). Mediastinal primary tumor, non-pulmonary metastases and very high serum tumor markers bHCG, AFP and LDH are predictors of a poor prognosis. Disease recurrence after a complete response may also indicate a worse prognosis, regardless of the initial risk category. In the subsequent lines of therapy, cisplatin-based combinations with ifosfamide, vinblastine and paclitaxel are used, as well as a combination of gemcitabine and oxaliplatin. In patients who are still cisplatin-sensitive at the time of first or second relapse, high-dose chemotherapy with the autologous hematopoietic stem cell support is considered.

Case report: In a 41-year-old patient, the diagnosis of a germ-cell tumor was confirmed after a histopathological analysis of the removed cervical lymph node, with dissemination to the lungs, mediastinal and retroperitoneal lymph nodes. Due to the suspected primary tumor of the left testicle, an orchiectomy was performed, in which no malignancy was found. After four cycles of PEB, the residual retroperitoneal disease was resected, microscopically no viable tumor was found. After a few months, the disease progressed in the lungs, and a second-line ifosfamide combination – PEI regimen, was initiated. After further progression, it was decided to continue the treatment with high-dose chemotherapy. Peripheral hematopoietic stem cells were mobilized and collected during an additional chemo-cycle with granulocyte-colony stimulating factor. Two cycles of high-dose chemotherapy followed, with reinfusion of autologous stem cells. The second cycle was complicated by gram-positive sepsis during aplasia, which was treated with broad-spectrum antibiotics. After completion of therapy, there was a good partial regression of the lung metastases, the size of which was stationary in the follow-up intervals so far, with normal tumor markers.

Conclusion: Long-term survival of patients with relapsed testicular cancer can be achieved using conventional or high-dose chemotherapy. A multidisciplinary approach is needed in centers with extensive experience in the treatment of such patients.

Keywords: germ-cell tumor, poor risk, disease recurrence, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplant

SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA / YOUNG ONCOLOGISTS SECTION

UTJECAJ LIJEKOVA ZA ZAŠTITU ŽELUČANE SLUZNICE NA UČINKOVITOST I TOKSIČNOST ONKOLOŠKIH LIJEKOVA

JAKŠIĆ P.¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju
petra.lepetic@gmail.com

Uvod: Obolijevanje od malignih bolesti predstavlja značajan javno zdravstveni problem kako diljem svijeta tako i u Hrvatskoj. Prema posljednje objavljenom Registru za rak Republike Hrvatske iz 2019. rak je bolest od koje obolijevaju starije. Ovaj podatak je indikativan s obzirom na očekivane prisutne komorbiditete i posljedičnu potencijalnu polipragmaziju u toj životnoj dobi. Lijekovi za zaštitu želučane sluznice – među kojima su najznačajniji inhibitori protonske pumpe (IPP-ovi), jedni su od najčešće propisanih lijekova. Prema jednoj studiji, više od četvrtine oboljelih od malignih bolesti koriste IPP-ove na dnevnoj bazi i to najčešće dugotrajno. (1) Sve je veći broj lijekova koji se koriste u liječenju malignih bolesti; ne samo citotoksična kemoterapija već antihormonska, biološka i imunoterapija, a svi na neki način utječu na gastrointestinalni sustav.

Materijali i metode: Ovaj rad ima za cilj osvrnuti se na trenutno dostupne informacije o utjecaju lijekova koji suprimiraju želučanu kiselinu na učinkovitost i toksičnost onkološke terapije.

Rezultati: PH homeostaza tumora varira od one zdravih tkiva, upravo ta razlika čini je podobnom za razvoj malignog fenotipa čija su obilježja proliferacija i progresija. (2) Različita pred-klinička istraživanja pokazala su kako je mikrookoliš tumora kiselij od onog zdravog tkiva što za posljedicu ima usmanjenu apsorpciju lijekova koji su slabe baze. Luciani i kolege svojim istraživanjem su pokazali kako bi liječenje IPP-ovima prije sustavnog antineoplastičnog liječenja moglo pospješiti učinkovitost nekih antineoplastika, primjerice cisplatine, 5-FU i vinblastina. (3) Pretpostavili su da je alkalizacija moguća nova strategija u prevladavanju otpornosti tumora na antineoplastike. S druge strane, sve je veći broj studija koje ističu kako lijekovi za zaštitu sluznice smanjuju biodostupnost lijekova koji se koriste u onkologiji, posebice peroralnih pripravaka poput inhibitora tirozin kinaza (TKI) ili inhibitora kontrolnih točaka. (4) Kao jedan od razloga neuspjeha sustavne antineoplastične terapije može biti interakcija među lijekovima pošto IPP-ovi imaju učinak na farmakologiju antineoplastika kao i na njihovu topljivost. Nekoliko studija ističe kako istodobno korištenje IPP-ova i CDK 4/6 inhibitora ima negativan utjecaj na vrijeme do progresije bolesti. (5,6) Smanjenjem lučenja želučane kiseline mijenja se sastav crijevnog mikrobioma, mogući je veći rizik enteralnih infekcija te je slabija apsorpcija mikronutijenata. Opisano se pretpostavlja uzrokom slabijeg odgovora na imunoterapiju. Dugotrajno uzimanje lijekova koji smanjuju lučenje želučane kiseline povećava rizik od koštanih lomova, pogoršava hipomagnezijemiju kao i deficijenciju željeza i vitamina B12.

Zaključak: Oprečni su podatci o utjecaju lijekova za zaštitu želučane sluznice na učinkovitost i toksičnost onkoloških lijekova. Dok se ne dobiju nedvojbene informacije, potrebno je osvijestiti ovu temu te ograničiti dugotrajno korištenje IPP-ova kao i korištenje van propisanih indikacija. U konačnici, ova tema zahtjeva daljnja opsežna i sveobuhvatna istraživanja.

IMPACT OF GASTRIC BARRIER PROTECTION DRUGS ON EFFECTIVITY AND TOXICITY OF ONCOLOGY DRUGS

JAKŠIĆ P.¹

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice
• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

Introduction: Cancer represents a significant public health problem worldwide, in Croatia as well. According to the Croatian national Cancer registry, in 2019., cancer is a disease of older age, over 65. This is indicative because of comorbidities and potential consequentially polypragmasy. Gastric barrier protection drugs – the main represen-

tatives are proton pump inhibitors (PPI), are one of the most frequently prescribed drugs. According to one prospective study, more than one-quarter of cancer patients use PPI on daily basis and in the long term. (1) There is an emerging number of medicaments used in treating malignancies, not only cytotoxic chemotherapy, but hormonal therapy, biological agents, and immunotherapy. All these agents affect the gastrointestinal tract somehow.

Materials and methods: This paper aims to review currently available knowledge of the effect of acid-suppressive compounds on the effectiveness and toxicity of oncology drugs.

Results: Tumor pH homeostasis varies from that found in normal tissues, and this difference involves a proliferative and progressive advantage for the malignant phenotype. (2) Different preclinical investigations showed that tumor microenvironmental is more acidic than normal tissue, thus impairing the uptake of weakly basic drugs. According to Luciani and colleagues, pretreatment with PPI may improve the therapeutical effectiveness of some antineoplastic drugs, including cisplatin, 5-FU, and vinblastine. (3) Alkalinization is a possible new strategy for overcoming tumor drug resistance to antitumor agents. On the other hand, there are emerging studies that addressed the effect of gastric barrier protection drugs on the lower bioavailability of anticancer drugs, particularly peroral as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or immune checkpoint inhibitors. (4) PPIs interact via the pharmacological and solubility pathways, so drug-drug interactions should be considered as one of the reasons for treatment failure. Several studies apostrophize detrimental effects on PFS due to concomitant use of PPIs and CDK 4/6 inhibitors. (5,6) Suppression of gastric acidity changes the composition of the gut microbiome, inducing a higher risk of enteric infections or impaired absorption of some micronutrients. Ergo, the possible direct impact on the impaired response to immunotherapy. Also, long-term PPI use seems to improve the risk of bone fracture and worsen hypomagnesemia, and iron and vitamin B12 deficiencies.

Conclusion: There are discordant available data about systemic antineoplastic treatment and concomitant use of acid-suppressive compounds. At this point, awareness of this issue is needed, cessation of PPI use after four weeks of treatment, as well beyond the indications. Ultimately, this topic requires further extensive and comprehensive investigations.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Raoul J, Guérin-Charbonnel C, Edeline J, Simmet V, Gilabert M, Frenel J. Prevalence of Proton Pump Inhibitor Use Among Patients With Cancer. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113739.
2. Koltai T. The complex relationship between multiple drug resistance and the tumor pH gradient: a review. *Cancer Drug Resistance*. 2022;5(2):277–303.
3. Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A et al. Effect of Proton Pump Inhibitor Pretreatment on Resistance of Solid Tumors to Cytotoxic Drugs. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1702–1713.
4. Raoul J, Edeline J, Simmet V, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Frénel J. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. *Cancers*. 2022;14(5):1156.
5. Eser K, Önder A, Sezer E, Çil T, İnal A, Öztürk B et al. Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. *BMC Cancer*. 2022;22(1).
6. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *ESMO Open*. 2021;6(5):100231.

UTJECAJ LIJEKOVA ZA ZAŠTITU ŽELUČANE SLUZNICE NA UČINKOVITOST I TOKSIČNOST ONKOLOŠKIH LIJEKOVA – PRIKAZ SLUČAJA

MLADINOVIĆ M.¹, Kovač Peić A.¹

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Odjel za onkologiju i hematologiju
martina.mladinovic@hotmail.com

Uvod: Lijekovi za zaštitu želučane sluznice jedni su od najčešće propisanih lijekova u svijetu. Zbog lake dostupnosti vrlo česta je njihova uporaba kod onkoloških bolesnika. Najčešće se ističu inhibitori protonske pumpe (IPP) za liječenje gastroezofagealnog refluksa i peptičkog ulkusa. IPP imaju dobar sigurnosni profil, dobru podnošljivost i veću inhibiciju kiseline u usporedbi sa starijim lijekovima kao što su antagonisti histaminskih receptora-2 (H2-antagonisti), antikolinergici i sintetski analozi prostaglandina. Inhibiciju želučane i bazne kiseline IPP-ovi ostvaruju kovalentno vezanjem na H⁺/K⁺-ATP pumpu. Metaboliziraju se u jetri sustavom citokroma P450 putem 2 metabolička puta, no smatra se da metaboliti nemaju farmakološki značaj.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj dva bolesnika. Bolesnica u dobi od 60. godina, prije desetak godina liječila ulkus duodenuma. Od lijekova dugo godina uzimala male doze IPP-a. Obradom u 4/2022 dijagnostiran hormonski pozitivan (HR +), humani receptor epidermalnog faktora rasta 2 negativan (HER2 -) invazivni karcinom dojke. Slikovnom obradom verificira se metastatska bolest, metastaze u regionalne limfne čvorove lijeve aksile, vrata, medijastinuma i suspektne metastatske promjene zdjelice. Indicirano liječenje prvom linijom metastatske bolesti za HR+/ HER2 – tumore – selektivnim inhibitorom ciklin-ovisnih kinaza 4 i 6 (CDK4/6 inhibitor) uz inhibitor aromataze u terapijskoj dozi (Ribociklib 600 mg dnevno uz Anastrozol 1 mg dnevno). Prije početka liječenja učinjeni kompletni laboratorijski nalazi i EKG u kojem QTC 460 ms po Frederica, LBBB (anamnestički poznat od ranije). Daljnju primjenu terapije dobro podnosi, biokemijski i slikovnom obradom regresija, redovito kontrolirani laboratorijski nalazi i EKG koji bili uredni prva 3 ciklusa. Potom pojava nelagode u želucu, žgaravica koje nije regrediralo na raniju IPP terapiju, bolesnica se obratila obiteljskom liječniku. Tada od strane obiteljskog liječnika IPP (pantoprazol 20 mg) zamijenjen H2-antagonistom u najnižoj dozi (famotidin 20 mg). Dolaskom na 4. ciklus terapije povremeno manja žgaravica, palpitacije u prsima, vrtoglavica i slabost. U EKG zapisu produžen QTC interval 520 ms po Frederica, hemodinamski stabilna, RR 120/65 mm Hg, p/c 90/min. Naknadno se doznaje, zbog žgaravice pojačala dozu famotidina na 40 mg dnevno. Kontrolni laboratorijski nalazi uredni. Postavljala se pitanje što je uzrok produženja QTC intervala? Ribociklib, raniji pantoprazol, famotidin, famotidin u većoj dozi? Kombinacija lijekova? Elektrolitski disbalans Ca i Mg?

Bolesnik star 74 godine, dijabetičar, hipertoničar, poznat gastritis, kod kojeg je 2017.g učinjena radikalna nefrektomija desnog bubrega zbog karcinoma bubrega. Od lijekova je uzimao: glimepirid, ramipril i pantoprazol. U 12/2020 pojava metastaza u plućima te abdominalnim limfnim čvorovima. Započeto liječenje prvom linijom terapije za metastatsku bolest – pazopanib u terapijskoj dozi 800 mg dnevno. Nakon 3 ciklusa terapije izraženije nuspojave, teško podnošenje, izrazita slabost, mučnina te povišene vrijednosti krvnog tlaka prilikom uzimanja terapije. Radiološkom obradom regresivna dinamika, a u laboratorijskim nalazima prati se porast jetrenih transaminaza. Što je uzrok porasta jetrenih transaminaza i vrijednosti krvnog tlaka? Postavlja se pitanje međusobne interakcije lijekova, oralnih antidijabetika i pazopaniba, pantoprazola i pazopaniba, samo pazopaniba ili pazopaniba i prehrane? Da li je potrebna redukcija pazopaniba?

Zaključak: Farmakokinetička varijabilnost oralnih onkoloških lijekova razlikuje se od parenteralnih lijekova. Kako bi se adekvatno apsorbirali, potrebno je obratiti pozornost na topivost, bioraspoloživost i učinkovitost oralnih lijekova te moguću međusobnu interakciju s drugim lijekovima. S obzirom na današnje spoznaje o međusobnim interakcijama lijekova, postavlja se više pitanja. Znamo li koje lijekove bolesnici dodatno uzimaju? Je li uistinu upotreba inhibitora protonske pumpe, H2-antagonista, antacida opravdana i kada je indicirana? Ukoliko je primjena lijekova za zaštitu sluznice uistinu nužna, potrebno ju je u dogovoru s gastroenterologom provoditi te na pravilan način uzimati lijekove. Imamo li terapijskih opcija i validnih dokaza? Coca cola ili druga gazirana pića?

IMPACT OF GASTRIC BARRIER PROTECTION DRUGS ON EFFECTIVITY AND TOXICITY OF ONCOLOGY DRUGS – CASE REPORT

MLADINOVIĆ M.¹, Kovač Peić A.¹

¹ General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

Introduction: Medicines for protection the gastric mucosa are one of the most prescribed medicines in the world. Due to their easy availability, their use in oncology patients stands out. Proton pump inhibitors (PPIs) are most often used for the treatment of gastroesophageal reflux and peptic ulcer. PPIs have a good safety profile, good tolerability, and greater acid inhibition compared to older drugs such as histamine receptor-2 antagonists (H2-antagonists), anticholinergics, and synthetic prostaglandin analogs. Inhibition of gastric acid and alkalinity is accomplished by PPIs covalently binding to the H⁺/K⁺-ATP pump. They are metabolized in the liver by the cytochrome P450 system via 2 metabolic pathways, but the metabolites are considered to have no pharmacological significance.

Case report: We present the case of two patients. The patient is 60 years old, treated for a duodenal ulcer ten years ago. She had been taking small doses of PPIs for many years. Treatment in 4/2022 diagnosed hormone-positive (HR +), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2 -) invasive breast cancer. Metastatic

disease, metastases in the regional lymph nodes of the left axilla, neck, mediastinum and suspected metastatic changes in the pelvis are verified by imaging. Indicated first-line treatment of metastatic disease for HR+/ HER2 – tumors – cyclin-dependent kinase inhibitor 4 and 6 (CDK4/6 inhibitor) with an aromatase inhibitor (Ribociclib 600 mg per day with Anastrozol 1 mg per day). Before the start of the treatment, complete laboratory findings and an ECG were performed, in which the QTC was 460 ms according to Frederic, LBBB (anamnestically known from earlier). She tolerated the further application of the therapy well, biochemically and imaging treatment of regressions, regularly controlled laboratory findings and ECG, which were normal for the first 3 cycles. After the appearance of stomach discomfort, and heartburn that did not regress on the earlier PPI therapy, the patient consulted the family doctor. Then the family doctor replaced the PPI (pantoprazole 20 mg) with H2-antagonist in the lowest dose (famotidine 20 mg). On reaching the 4th cycle of therapy, occasionally minor heartburn, palpitations in the chest, dizziness and weakness. In the ECG recording, the QTC interval was extended to 520 ms according to Frederica, hemodynamically stable, RR 120/65 mmHg, f 90/min. It was subsequently found out that, due to heartburn, she increased the dose of famotidine to 40 mg per day. The control laboratory findings were normal. The questions are: What causes QTC prolongation? Ribociclib, earlier pantoprazole, famotidine, higher dose famotidine? Combination of drugs? Electrolyte imbalance of Ca and Mg?

A 74-year-old patient, diabetic, hypertensive, with known gastritis, underwent a radical nephrectomy of the right kidney in 2017 due to kidney cancer. He was taking glimepiride, ramipril and pantoprazole. In 12/2020, the occurrence of metastases in the lungs and abdominal lymph nodes. First-line treatment for metastatic disease was started – pazopanib at a therapeutic dose of 800 mg per day. After 3 cycles of therapy, more pronounced side effects, difficulty to bear, marked weakness, nausea and elevated blood pressure values when taking the therapy. Radiological treatment shows regressive dynamics, and laboratory findings show an increase in liver transaminases. What is the cause of the increase liver transaminases and blood pressure values? The question arises of drug interactions, oral antidiabetics and pazopanib, pantoprazole and pazopanib, only pazopanib or pazopanib and diet? Is pazopanib reduction necessary?

Conclusion: The pharmacokinetic variability of oral oncology drugs differs from parenteral drugs. For them to be absorbed adequately, it is necessary to pay attention to the solubility, bioavailability and effectiveness of oral drugs and possible mutual interaction with other drugs. Considering today's knowledge of drug interactions, several questions arise: Do we really know what medicines the patients are taking additionally? Is the use of PPIs, H2-antagonists, and antacids really justified and when indicated? If the application of medication to protect the mucous membrane is truly necessary, it should be carried out in consultation with a gastroenterologist and the medication should be taken in the correctly manner. Do we have therapeutic options and valid evidence? Coca-cola or other carbonated drinks?

PRIMJENA OPIOIDNIH ANALGETIKA U LIJEČENJU BOLI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

LINARIĆ P.¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

petralinaric22@gmail.com

U Hrvatskoj je 2019. dijagnosticirano preko 25 000 slučajeva zloćudnih bolesti, a smatra se kako je u 25–50% bolesnika bol prisutna već pri postavljanju dijagnoze te je jedan od najčešćih razloga javljanja liječniku prije verificiranja maligne bolesti. Učestalost i jačina boli ovisi o sijelu i stadiju maligne bolesti. U uznapredovaloj fazi bolesti, čak 75–90% bolesnika trpi bol, a prema dostupnim literaturnim podacima, njih više od 40% ne prima zadovoljavajuću analgetsku terapiju. Bol se u onkoloških bolesnika može pojaviti zbog samog rasta tumora i tumorskih rasadnica, kao posljedica primjene neurotoksične kemoterapije, radioterapije ili kirurškog liječenja, a s obzirom na duže vrijeme trajanja i neotklonjiv uzrok boli, najčešće se radi o kroničnoj boli. Neadekvatno liječena bol može imati značajne fizičke, socijalne, duhovne i emocionalne posljedice te u konačnici negativan učinak na ishod liječenja i kvalitetu života bolesnika, posebice u metastatskom okruženju. Pristup liječenju maligne boli je multidisciplinarni i polimodalni. Iako sustavno onkološko liječenje i radioterapija mogu imati analgetski učinak redukcijom tumorske mase, okosnica liječenja boli je farmakološko liječenje. Unatoč važnosti drugih skupina lijekova u liječenju maligne boli, daleko najveći značaj imaju opioidni analgetici. Opioid je bilo koja tvar koja se veže na opioidne receptore, koji se uglavnom nalaze u središnjem živčanom i probavnom sustavu, posti-

žući analgetski učinak, ali i neželjene učinke poput respiratorne depresije, sedacije, ovisnosti, mučnine, povraćanja, opstipacije i retencije urina. Prema modelu „trostupanjske analgoljestvice“, slabi opioidi (tramadol, kodein) koriste se u liječenju srednje jake boli – VAS (vizualno-analoga skala) 6–7, dok su jaki opioidi, s predstavnikom morfinom, zlatni standard u liječenju jake boli (VAS 8–10). Preferira se peroralni unos kod većine bolesnika, zbog jednostavnosti i učinkovitosti, a mogu se primijeniti i transdermalnim, subkutanim ili intravenskim putem u slučaju nemogućnosti peroralnog unosa. Uz praćenje dostupnih algoritama za pristup liječenju, izbora i titracije opioidnih analgetika, rotacije opioidnih lijekova i računanja ekvivalentnih doza, ključno je uvođenje preventivnih mjera, kao i dobro prepoznavanje i zbrinjavanje najčešćih nuspojava liječenja (mučnina, opstipacija i sedacija). Neophodna je edukacija bolesnika i obitelji, radi dobivanja adekvatnih informacija o boli i njenoj terapiji, kako bi bolesnik mogao preuzeti aktivnu ulogu u liječenju. Ključna je psihosocijalna potpora, optimizacija nefarmakoloških metoda liječenja, te kontinuirana i uporna reevaluacija boli i učinka terapije što pridonosi kvaliteti života onkološkog bolesnika.

USE OF OPIOID ANALGETICS IN PAIN MANAGEMENT IN CANCER PATIENTS

LINARIĆ P.¹

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

In 2019, over 25 000 cases of malignant tumors have been diagnosed in Croatia. Pain is one of the most common reasons patients seek medical care before the diagnosis of malignant disease and it is considered that 25–50% of patients experience pain in the moment of diagnosis. Frequency and intensity of pain depend on cancer site and clinical stage of the disease. At the advanced stage of the disease as many as 75–90% of patients experience pain and, according to available literature data, more than 40% of them do not receive satisfactory analgesic therapy. In cancer patients pain is produced by tumor mass growth and cell proliferation, as well as by neurotoxic chemotherapy, radiation therapy or surgical procedures. Cancer pain is defined as chronic pain considering duration and unremovable cause of symptoms. Inadequate pain management could have significant negative impact on patients' physical, emotional, social and spiritual aspects of life, especially in terms of metastatic disease, as well as negative impact on overall treatment outcome and patients' quality of life. Pain management requires multidisciplinary and multimodal approach. Although chemotherapy and radiotherapy induced tumor mass reduction could alleviate pain, pharmacotherapy is the backbone of pain management. Despite other available pain relief medications, opioid analgesics are most important in cancer pain treatment. Opioid is any substance that binds to opioid receptors, which are mainly located in central nervous and gastrointestinal system, producing the analgesic effect, in addition to side effects including respiratory depression, sedation, addiction, nausea, emesis, opstipation and urine retention. According to WHO three-step analgesic ladder, weak opioids (tramadol, codein) are used in moderate pain management – VAS (visual analogue scale) 6–7, while strong opioids are „the gold standard“ for severe pain (VAS 8–10). In most patients, oral intake is preferred because of simplicity and efficacy, but transdermal, subcutaneous and intravenous approach are used in cases where oral intake is not feasible. Following available treatment algorithms is one of the crucial factors for achieving optimal results, along with opioid analgesic choice and titration, opioid rotation and equivalent dose calculation. Implementing preventive measures and early recognition and management of most important side effects (such as nausea, opstipation and sedation) is equally important. Education of patients and family members is necessary for obtaining adequate information about pain and its treatment, so the patient could take more active role in pain relief management process. Psychosocial support is essential, as well as introducing non-pharmacological treatment methods, along with continuous and persistent pain and treatment efficacy reevaluation, which overall improves cancer patient's quality of life.

ONKOLOŠKA BOLESNICA S KOMPLEKSNI BOLNIM SINDROMOM

TOMEK HAMZIĆ D.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
doratomek@icloud.com

Uvod: Onkološki bolesnici često trpe bol. Uzroci mogu biti različiti i zbog toga se i različito prezentiraju i liječe. Često je iznimno teško adekvatno kupirati bol u onkološkog bolesnika. To potvrđuje i činjenica da se u uznapredovalim stadijima bolesti čak i do 90% onkoloških bolesnika žali na neki oblik boli. Ovdje prikazujem slučaj onkološke bolesnice s metastatskim karcinomom dojke koji infiltrira cijelu prsnu stijenu, te uzrokuje teški kompleksni regionalni bolni sindrom koji nismo uspjeli kupirati ni sa više linija analgetika.

Prikaz slučaja: Pedesetogodišnja bolesnica se javila onkologu s već izrazito uznapredovalim i egzulceriranim karcinomom desne dojke. Tada je već imala parezu desne ruke s jakim bolovima, a u terapiji je imala nesteroidni antireumatik i transdermalni opijatni naljepak koji smo povisili do maksimalne doze. Započela je liječenje prvom linijom za metastatsku bolest, na što je i dobro odgovorila. Tijekom liječenja opijatni analgetik je nekoliko puta zamijenjen. Redovito je provedena fizikalna terapija pa je uspjela djelomično vratiti funkciju ruke, no bolove je i dalje imala. Obzirom na neuropatski karakter boli u terapiju je uveden pregabalin do maksimalne doze, bez učinka. Nakon toga je uzimala i gabapentin, također bez učinka. Sada se bolesnica i dalje liječi drugom linijom za metastatski karcinom dojke, uglavnom se žali na stalne bolove koje kratkotrajno može kupirati opijatima.

Zaključak: Bolni sindrom u onkološkog bolesnika je iznimno teško kupirati, pogotovo ako je neuropatskog karaktera. Kada farmakološke metode liječenja nisu dostatne, bilo bi potrebno nefarmakološke i intervencijske metode liječenja boli učiniti dostupnijima za naše bolesnike.

CANCER PATIENT WITH COMPLEX PAIN SYNDROME

TOMEK HAMZIĆ D.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Cancer patients commonly experience pain. Causes can be different and therefore they are treated differently. It is often extremely difficult to adequately relieve pain in an oncology patient. This confirms the fact that, in advanced stages of the disease, even up to 90% of cancer patients feel pain. Here I will present a patient with metastatic breast cancer and complex regional pain syndrome resistant to multiple lines of analgetic therapy.

Case report: A 50-year-old patient, otherwise healthy, presented to the oncologist with extremely advanced and ulcerated carcinoma of the right breast. She already had paresis of the right hand with severe pain and edema. She was taking NSAID and had a transdermal opiate patch, in maximum doses. She started first-line treatment for metastatic breast cancer, with good response. During treatment, the opiates were changed several times. With regular physical therapy function of her right hand was partially restored, but the pain was persistent. Because of neuropathic pain, pregabalin was prescribed, without effect even in maximum dose. Then gabapentin was prescribed, also without effect. Now the patient is still treated with second-line treatment for metastatic breast cancer, she complains of constant pain that is only temporarily relieved with opiate analgesics.

Conclusion: Pain syndrome in cancer patient is extremely difficult to treat. When pharmacological methods of treatment are not sufficient, it would be necessary to make non-pharmacological and interventional methods of pain treatment more accessible to our patients.

SEKCIJA MEZENHIMALNIH I KOŽNIH MALIGNIH TUMORA / MESENCHYMAL AND SKIN CANCERS SESSION

NAGLASCI IZ KONGRESA AMERIČKOG DRUŠTVA ZA KLINIČKU ONKOLOGIJU (ASCO) I EUROPSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU (ESMO) 2022. GODINE ZA SARKOME I MELANOM

HERCEG D.^{1,2}

¹ Sveučilište u Zagrebu
• Stomatološki fakultet

² Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
davorinh1@gmail.com

Kod odabira najvažnijih radova s kongresa kriterij može biti utjecaj na sadašnju kliničku praksu, novi dosad nepoznati mehanizam djelovanja ispitivanog lijeka, studija faze tri itd. ili kombinacija navedenih. Ovdje su odabrani radovi, koji su i prema ocjeni organizatora kongresa ASCO 2022. ESMO 2022. izabrani u naglaske kongresa.

Za sarkome su odbrana pet rada: prvi je klinička studija faze III, koja ispituje lijek nirogacestat kod desmoida s novim mehanizmom na temelju inhibicije *Notch* puta-gama sekretaze; rezultati efikasnosti i toksičnosti omogućit će vjerojatnu skoriju registraciju lijeka. U sljedećoj studiji faze III za Ewing sarkom potvrđuje se uloga ifosfamide u drugoj liniji liječenja. Nadopuna otprije poznate neoadjuvantne studije faze III STS 1001: histološki utemeljena kemoterapija u usporedbi sa standardnom kemoterapijom (epirubicina + ifosfamid) potvrđuje prethodne utvrđene prednosti standardne. Prikazuje se i jedna studija faze IB/II, koja ispituje kombinaciju ciljane terapije (lenvatiniba) i kemoterapije (eribulina) kod uznapredovalog liposarkoma i leiomiosarkoma; rezultati su bolji za kombinaciju nego historijski za eribulin. Spominje se i pilot-studija kod uznapredovalog sinovijalnog sarkoma s obećavajućim preliminarnim rezultatima, gdje se koristi inovativna TCR (*T-cell receptor*) adoptivna imunoterapija, koja koristi genetički modificirane autologne limfocite za TCR (T-stanični receptor), koji potom prepoznaje NY-ESO peptid prezentiran na tumoru pomoću HLA klase I molekula.

Za melanom odabrana su tri rada. Prvo su dvije adjuvantne studije, koje proširuju indikaciju liječenja; prva na visokorizični stadij II (*Keynote 716*, koja koristi pembrolizumab), druga *Immuned* studija koja širi indikaciju kombinacijske imunoterapije ipilimumab + nivolumab na stadij IV bez znakova bolesti (bolesnici s reseciranim metastazama); obje su studije faze III. Zadnja je studija faze III za uznapredovali melanom i kombinaciju relatrimaba (anti-LAG3 inhibitora) i nivolumaba (anti PD1 inhibitora) i osvježenje podataka nakon medijana praćenja 19.3 mjeseci; rezultati studije uvode još jednu imunoterapijsku kombinaciju u liječenje uznapredovalog melanoma.

HIGHLIGHTS FROM THE 2022. CONGRESSES OF THE AMERICAN OF CLINICAL ONCOLOGY AND THE EUROPEAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) FOR SARCOMA AND MELANOMA

HERCEG D.^{1,2}

¹ University of Zagreb
• School of Dental Medicine

² University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

When selecting the most important papers from the congresses, the criteria can be the impact on current clinical practice, a new hitherto unknown mechanism of action of the tested drug, a phase three study, etc., or a combination of the above. Here are selected posters, which according to the assessment of the organizers of the ASCO 2022 and ESMO 2022 congresses, were chosen as highlights.

Five papers were defended for sarcomas: the first is a phase III clinical study, which examines the drug nirogacestat in desmoid tumor with a new mechanism based on inhibition of the Notch/gamma secretase pathway;

the results of efficacy and toxicity will enable the likely registration of the drug soon. A further phase III study for Ewing sarcoma confirms the role of ifosfamide in second-line treatment. Supplement to the previously known phase III neoadjuvant study STS 1001: histology-tailored chemotherapy compared with standard chemotherapy (epirubicin + ifosfamide) confirms the previously established advantages of standard. One phase IB/II study is also presented, which examines the combination of targeted therapy (lenvatinib) and chemotherapy (eribulin) in advanced liposarcoma and leiomyosarcoma; the results are better for the combination than historically for eribulin. A pilot study in advanced synovial sarcoma with promising preliminary results is also mentioned, where the innovative TCR (T-cell receptor) adoptive immunotherapy is used, which uses genetically modified autologous lymphocytes for the TCR (T-cell receptor), which then recognizes the NY-ESO peptide on the tumor, presented by a HLA class I molecules.

Three papers were selected for melanoma. The first are two adjuvant studies, which expand the treatment indication; the first to high-risk stage II (*Keynote 716*, which uses pembrolizumab), the second *Immuned study* expanding the indication of combination immunotherapy ipilimumab + nivolumab to stage IV with no evidence of disease -NED (patients with resected metastases); both are phase III studies. The latest is a phase III study for advanced melanoma and the combination of relatrimab (anti-LAG3 inhibitor) and nivolumab (anti PD1 inhibitor) and showed updated data after a median follow-up of 19.3 months; the results of the study introduce another immunotherapy combination in the treatment of advanced melanoma.

BOLESNICA SA STADIJEM III MELANOMA

MEDUGORAC K.¹, Blažičević K.¹, Herceg D.¹, Simetić L.¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

kmedjugorac@gmail.com

Uvod: Melanom stadija III odnosi se na bolest kod koje imamo lokoregionalno širenje, odnosno širenje u regionalne limfne čvorove i/ili neposrednu okolinu samog primarnog melanoma (satelitske i in-tranzit metastaze). Ovisno o debljini primarnog tumora, prisutnosti ulceracije te broju zahvaćenih limfnih čvorova govorimo o stadijima IIIA, IIIB, IIIC te IIID. Kod melanoma stadija III postoji visoki rizik za povrat i udaljenu diseminaciju bolesti no pojavom adjuvantnih terapijskih opcija taj rizik je značajno smanjen.

Prikaz slučaja: Prikazati ćemo bolesnicu stadija IIIA, kojoj je u ožujku 2021. učinjena ekscizija kožne promjene na prednjoj stijenci gornjeg dijela abdomena lijevo te je patohistološki nalaz pokazao da se radi o melanomu, pT2a. U lipnju je učinjena reekscizija i sentinel biopsija, te je od ukupno 3 odstranjena limfna čvora u jednom čvoru iz lijeve aksile potvrđena metastaza melanoma, veličine 1,5 mm, bez proboja kapsule. U rujnu 2021. je učinjen PET CT po kojem nije nađeno znakova diseminacije bolesti drugdje u tijelu, pratile su se žarišne lezije u jetri, poznate od ranije (karakteristika hemangioma). Učinjeno je *BRAF* testiranje iz metastaze u limfni čvor u kojem je nađena mutacija u kodonu 600 gena *BRAF* (V600E/E2/D). Odlukom Multidisciplinarnog tima za melanome, u studenom 2021. započeto je adjuvantno liječenje *BRAF*+*MEK* inhibitorima. Bolesnica je do sada 10 mjeseci na terapiji dabrafenibom uz trametinib, a liječenje cijelo vrijeme podnosi bez neželjenih učinaka. Dosadašnjom slikovnom i laboratorijskom reevalucijom bez znakova povrata bolesti i udaljene diseminacije. Sljedeća reevalucija planirana je u studenom 2022., kada je planiran i dovršetak adjuvantnog liječenja.

Zaključak: Pojavom adjuvantnih opcija za liječenje stadija III melanoma značajno su se unaprijedili dugoročni ishodi kod bolesnika uz prihvatljivu toksičnost same terapije. Odluke o primjeni adjuvantne terapije trebale bi se donositi individualiziranim pristupom, putem multidisciplinarnog tima za melanome, a uvažavajući želje svakog bolesnika.

PATIENT WITH STAGE III MELANOMA

MEDUGORAC K.¹, Blažičević K.¹, Herceg D.¹, Simetić L.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Melanoma stage III is a type of malignant melanoma which has spread to locoregional lymph nodes and/or surrounding tissue of a primary tumor (satellite and in-transit metastases).

Depending on the tumor thickness, ulceration of the tumor and number of infiltrated lymph nodes, there are four types of melanoma stage III – IIIA, IIIB, IIIC and IIID. In melanoma stage III there is a high risk of relapse or distant dissemination of disease, but, with new adjuvant therapy lines, the risk is significantly reduced.

Case report: We present a female patient with melanoma stage IIIA. In March 2021, an excision of a skin discoloration of the upper part of anterior left abdominal wall was performed, and pathohistological result showed that reexcised material is a malignant melanoma, pT2a. Reexcision and sentinel biopsy of three lymph nodes was performed in June 2021, and metastasis of melanoma was found in one of the lymph nodes from left axilla, size 1.5 mm, without breakthrough capsule. PET CT scan was done in September 2021, and there were no signs of distant dissemination.

It showed numerous focal liver lesions, probably hemangiomas, known from before. BRAF testing was also done from the lymph node metastasis, and mutation in codon 600 gene BRAF (V600E/E2/D) was found. In November 2021, patient started therapy with BRAF+MEK inhibitors. Till now, she received the therapy with dabrafenib and trametinib through 10 months, and she does not have any side effects of applied therapy. So far, imaging and laboratory reevaluation tests did not show signs of relapse or distant dissemination. The next reevaluation is planned for November 2022, when the end of the adjuvant therapy is also planned.

Conclusion: With new adjuvant therapy lines for stage III melanoma, long-term outcomes are significantly improved, with acceptable toxicity of the applied therapy. Decisions about the use of therapy require an individualized approach, and should be discussed on a Multidisciplinary team, with respect for each patient wishes.

PRIKAZ BOLESNIKA S RETROPERITONEALNIM SARKOMOM

BLAŽIČEVIĆ K.¹, Simetić L.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
kblazice@gmail.com

Uvod: Retroperitonealni sarkomi relativno su rijetki tumori, čine oko 10–15% svih mekotkivnih sarkoma. Najčešći podtipovi su liposarkomi, lejomiosarkomi te nešto rjeđe nediferencirani pleomorfni sarkomi. Imaju lošiju prognozu od mekotkivnih sarkoma udova.

Kompletna kirurška resekcija uz negativne rubove temelj je liječenja retroperitonealnih sarkoma i jedini kurativni modalitet liječenja.

Uz kirurško liječenje, uloga dodatne terapije u vidu kemoterapije i zračenja (bilo kao prijeoperacijski ili poslijeoperacijski) nije jasno definirana.

Prikaz slučaja: Bolesnik u dobi 62 godine obrađen je početkom 2019. godine zbog bolova u desnoj nozi. Učinjenim MSCT-om trbuha verificirana je retroperitonealna tvorba, paravertebralno desno, dužine oko 7.8cm, neodvojiva od zajedničkih ilijačnih žila, ali bez infiltracije istih. Učinjena je biopsija u ožujku 2019., a patohistološki nalaz ukazivao je na slabo diferencirani (pleomorfni) sarkom visokog gradusa (FNCLCC gradus 3). Na multidisciplinarnom timu za sarkome odlučeno je započeti neoadjuvantno liječenje kemoradioterapijom. Od travnja do srpnja 2019. godine provedeno je ukupno 3 ciklusa kemoterapije (AI protokol) te zračenje (50.4Gy u 28 frakcija). Kontrolna radiološka obrada pokazala je regresivnu dinamiku tumora. Operiran je u rujnu 2019., a patohistološki nalaz ukazivao je na kompletni odgovor na terapiju. Nastavljeno je redovito onkološko praćenje. Zadnja kontrolna obrada u lipnju 2022. godine nije ukazivala na recidiv niti na diseminaciju bolesti.

Zaključak: S obzirom na relativno nisku učestalost retroperitonealnih sarkoma te kompleksnost pristupa i odabira terapijskih modaliteta, dijagnostika i liječenje bi se trebala provoditi u visoko specijaliziranim centrima za sarkomsku problematiku te bi se odluke trebale donositi putem multidisciplinarnih timova.

TREATMENT OF RETROPERITONEAL SARCOMA – A CASE REPORT

BLAŽIČEVIĆ K.¹, Simetić L.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Retroperitoneal sarcomas are relatively rare tumors, accounting for about 10–15% of all soft tissue sarcomas. The most common subtypes are liposarcomas, leiomyosarcomas and undifferentiated pleomorphic sarcomas. They tend to have worse outcomes than soft tissue sarcomas arising in the extremities. Complete surgical resection with negative margins is the cornerstone of retroperitoneal sarcoma treatment and the only curative treatment modality. In addition to surgical treatment, the role of additional therapy in the form of chemotherapy and radiation therapy (either preoperatively or postoperatively) is not clearly defined.

Case report: A 62-year-old patient was admitted to the hospital at the beginning of 2019 for workup due to right leg pain. MSCT of the abdomen showed a retroperitoneal tumor, about 7.8 cm long, inseparable from the common iliac vessels, but without infiltration. A CT-guided biopsy was performed in March 2019, and the pathohistological findings indicated a poorly differentiated (pleomorphic) high-grade sarcoma (FNCLCC grade 3). Case was presented within multidisciplinary sarcoma board and it was decided to start neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy. From April to July 2019, a total of 3 cycles of chemotherapy (AI protocol) were carried out. Also, radiotherapy was performed during May and June. Reevaluation MSCT after chemoradiotherapy showed regressive dynamics of retroperitoneal tumor. Surgery was performed in September 2019, and the pathohistological findings showed a complete response (no viable tumor cells). Oncological surveillance was continued with regular follow-up visits with imaging. Last reevaluation imaging in June 2022 showed no signs of disease recurrence or dissemination.

Conclusion: Considering relatively low frequency of retroperitoneal sarcomas and the complexity of their treatment, diagnosis and therapeutic modalities should be carried out in highly specialized sarcoma centers and decisions should be made by multidisciplinary sarcoma board.

PRIKAZ BOLESNIKA SA SARKOMOM GLAVE I VRATA

SIMETIĆ L.¹, Jurlina M.²

¹Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

²Klinička bolnica Dubrava
• Klinika za maksilofacijalnu kirurgiju
luka.doc@gmail.com

Uvod: Liječenje mekotkivnih sarkoma predstavlja veliki izazov. Poznato je više od 100 podtipova mekotkivnih sarkoma (eng. *soft tissue sarcoma* – STS). Liječenje je potrebno provoditi u centrima s velikim iskustvom, koji imaju multidisciplinarnu timove sa svim potrebnim specijalistima: patolog, onkolog, kirurg, radiolog, kirurg glave i vrata, specijalisti nuklearne medicine i brojni drugi. Sarkomi glave i vrata izrazito su rijetki entiteti. Predstavljaju dodatni izazov zbog lokacije na kojoj se javljaju, rane simptomatologije, zahtjevne kirurgije i potencijalne mutilacije te blizine centralnog živčanog sustava.

Prikaz slučaja: Prikazat ćemo slučaj mladog bolesnika rođenog 1994. godine sa sarkomom glave i vrata koji je liječen u našoj klinici na KBC-u Zagreb. Bolesnik se prezentirao tumorskom masom u području mastikatorne regije glave i vrata. Učinjena je radiološka obrada i biopsija tvorbe. PHD analizom verificiran je rabdiosarkom. Nakon biopsije započeto je liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom – inicijalno VAI protokol potom VIDE. Nakon kemoterapije učinjena je resekcija primarnog tumora te nekoliko revizijskih i rekonstruktivnih operacija. Postoperativno je provedeno 3D konformalno zračenje primarnog ležišta tumora. Zbog progresije bolesti nakon zračenja nastavljeno je sistemsko liječenje kemoterapijom po temozolamid+ irinotekan protokolu i potom topotekan+ ciklofosamid. Od studenog 2021. godine bolesnik je u palijativnom zbrinjavanju. Umire u terminalnoj fazi maligne bolesti u veljači 2022. godine.

Zaključak: Liječenja sarkoma glave i vrata predstavlja veliki izazov za kliničare. Potrebno je liječenje provoditi u centrima velikog volumena kojima imaju multidisciplinarnu timove specijalizirane u liječenju mekotkivnih sarkoma.

CASE REPORT – PATIENT WITH HEAD AND NECK SARCOMA

SIMETIĆ L.¹, Jurlina M.²

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² Clinical hospital Dubrava

• Department of Maxillofacial Surgery

Introduction: Soft tissue sarcoma treatment is very challenging. Soft tissue sarcoma represent a group of more than 100 subtypes. Treatment should be organized in high volume centers with experienced multidisciplinary teams with pathologist, oncologist, surgeon, radiologist, head and neck surgeon, nuclear medicine specialist and many others. Head and neck STS are very rare entities. Due to localization, early symptoms, difficult surgery and possible mutilation and near brain area they represent one of the hardest localization for multimodality treatment.

Case report: Case report-young patient born in 1994. who was treated in our hospital – UHC Zagreb. He presented with palpable tumor mass in masticatory region of head and neck. CT scan, MRI and biopsy were done in our center. Histopathology showed rhabdomyosarcoma, a subtype of STS. Neoadjuvant chemotherapy started with VAI protocol than continued with VIDE. Extensive operation was performed with two revisions and reconstructions subsequently. Postoperative 3D radiotherapy was applied to the primary site. Due to early progression we continued systemic treatment with temozolamid+irinotecan and then with topotecan+cyclophosphamide. From November 2021. BSC strategy was recommended. Patient died in February 2022.

Conclusion: The treatment of head and neck STS is very challenging. It is mandatory to organize all steps of multimodality treatment in high volume centers with experienced MDT.

SEKCIJA POTPORNO LIJEČENJE I PALIJATIVNA SKRB / SUPPORTIVE AND PALLIATIVE CARE SESSION

IMUNONUTRICIJA – KLJUČAN SAVEZNIK IMUNOTERAPIJE?

VUČINIĆ D.¹, Dobrila-Dintinjana R.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za radioterapiju i onkologiju

damir.vucinic@gmail.com

U eri imunoterapije više nego ikada je jasno kako imunološki sustav igra ključnu ulogu u borbi protiv tumora. Onkološki pacijenti imaju veći rizik od pothranjenosti zbog smanjenog unosa hrane kao i patofizioloških događanja povezanih s bolešću, kao što su povećani mišićni katabolizam i kronična upala, što zajedno pogoršava njihov nutritivni status. Jedan od mehanizama kojim tumor ubrzava svoj rast i teži metastaziranju je imunološki „bijeg“ tumora. Izbjegavanje imunološkog sustava djeluje kroz dva glavna mehanizma. Prvi je moduliranje tumorskog mikrokruženja kojeg predstavljaju stromalne stanice, fibroblasti, masne stanice, vaskularne endotelne stanice, imunološke stanice (tzv. TIL) i makrofagi povezani s tumorom. Imunosupresija izazvana tumorom potiče imunosupresivne stanice da se nakupljaju oko tumora. Proizvodnjom imunosupresivnih čimbenika tumor inaktivira citotoksične CD-8 pozitivne T limfocite. Navedenim događanjima dolazi do predominacije drugih stanica kao što su regulatorne T stanice (Treg stanice), dendritične stanice (DCs), i M2 makrofagi. Drugi mehanizam imunosupresije uključuje pokretanje signalnih puteva odnosno ekspresiju imunosupresivnih molekula ili njihovih receptora, uključujući receptor programirane stanične smrti i njegov ligand (PD-1/PD-L1). Taj sustav može inhibirati aktivaciju efektorskih T limfocita, što u konačnici dovodi do kompletne inhibicije imunološkog odgovora na tumor

Ovaj izazov naveo je autore da analiziraju može li imunonutricija utjecati na imunološki sustav i time pomoći u poboljšanju imunološkog statusa, modulirati stečeni imunološki odgovor, smanjiti toksičnost liječenja i poboljš-

šati rezultate pacijenata. Imunonutricija se može definirati kao modulacija aktivnosti imunološkog sustava i to aktivacijom imunološkog sustava hranjivim tvarima u količinama većim od onih koje se obično susreću u prehrani. Imunonutrijenti koji se spominju u istraživanjima su: omega-3 masne kiseline, glutamin, arginin, β -hidroksi- β -metilbutirat (HMB), aminokiseline razgranatog lanca i nukleotidi.

Važna meta-analiza sugerira da je enteralna imunonutricija (EIN) učinkovito povećala razinu IgA, IgG, IgM, CD4 β , CD3 β , CD4 β /CD8 β omjer i broj NK stanica, poboljšavajući prehrambeni i imunološki status bolesnika s rakom želuca koji su podvrgnuti gastrektomiji. Aida i sur. pokazali su da je prehrana s dodatkom arginina i omega-3 masnih kiselina uspješno modulirala diferencijaciju Th1/Th2 i proizvodnju IFN-g potičujući obranu domaćina. HMB je poboljšao imunološki odgovor kod karcinoma gušterače, pojačavajući učinak citotoksične kemoterapije i imunoterapije. HMB-inducirana supresija rasta tumora izazvanog pretiļoću mogla bi doprijeti boljim rezultatima liječenja kemoimunoterapijom u karcinomu gušterače.

Zaključak: Bolje razumijevanje utjecaja imunonutricije na sudbinu raka ukazati će na nove terapijske mogućnosti. Zaključno, u bliskoj budućnosti mogli bi potencijalno identificirati podskupinu tumora koji bolje reagiraju na imunoterapiju i koristiti imunonutriciju kao ključan saveznik u imunoterapiji.

IMMUNONUTRITION – KEY PARTNER IN IMMUNOTHERAPY?

VUČINIĆ D.¹, Dobrila-Dintinjana R.¹

¹University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology
damir.vucinic@gmail.com

Immunotherapy has demonstrated that the immune system is crucial in the fight against cancer. Oncological patients have a higher risk of malnutrition because of reduced food intake as well as disease-related pathologies such as increased muscular catabolism and chronic inflammation, which may aggravate their nutritional status. One of the mechanisms by which a neoplasm could grow and metastasize is the tumour immune escape by avoiding recognition and attack from the immune system. The tumour immune escape acts through two main mechanisms. The first is by modulating the tumour microenvironment represented by stromal cells, fibroblasts, fat cells, vascular endothelial cells, immune cells (the so-called TILs) and tumour-associated macrophages. Tumour-induced immunosuppression prompts immunosuppressive cells to accumulate around the tumour and secrete immunosuppressive factors, which inactivate cytolytic CD-8 positive T lymphocytes in order to decrease the immune tolerance of tumour cells, such as regulatory T cells (T reg cells), dendritic cells (DCs), and M2 macrophages. The second mechanism of immunosuppression involves induction of the immunosuppressive molecules or their receptors, including programmed death-ligand 1/programmed death-1 (PDL1/PD-1) which can inhibit the activation of effector T lymphocytes, ultimately leading to tumour immune escape.

This challenge has led researchers to analyze whether the immune influencing capacity of immunonutrition may aid in improving immune status, modulate the acquired immune response, decrease the treatment toxicity and improve patient outcomes. Immunonutrition can be defined as modulation of either the immune system activity or modulation of the consequences of activation of the immune system by nutrients or specific food items fed in amounts above those typically encountered in the diet. Immunonutrients identified and studied are omega-3 fatty acids, glutamine, arginine, β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB), branched-chain amino acids, and nucleotides.

An important meta-analysis suggests that enteral immunonutrition (EIN) effectively increased the level of IgA, IgG, IgM, CD4 β , CD3 β , CD4 β /CD8 β ratio, and the count of NK cells, improving the nutritional and immunological status of gastric cancer patients undergoing gastrectomy. Aida et al. demonstrated that immunonutrition with arginine and omega-3 fatty acid supplementation might modulate Th1/Th2 differentiation and IFN-g production inciting host defence against pathogens. HMB enhanced immune surveillance in pancreatic cancer, augmenting both cytotoxic chemotherapy and immunotherapy. HMB-induced suppression of obesity driven tumor growth, and promotion of immune surveillance may provide extend the therapeutic index of both chemotherapies and immunotherapies.

Conclusion: A better understanding of the impact of immune nutrition on cancer destiny may open new therapeutic options. In fact, in the near future, we could potentially identify the subgroup of tumours that are more responsive to immunotherapy and use immunonutrition as an enhancer of the therapies already included in the usual guidelines as chemotherapy or surgery.

THE ROLE OF PALLIATIVE MEDICINE SPECIALIST IN THE ERA OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN MALIGNANT TREATMENT

KOVAČEVIĆ T.^{1,2}

¹ University Of Novi Sad
• *School of Medicine*

² Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina
• *Department for Thoracic Oncology*
tomi.kovacevic@mf.uns.ac.rs

Necessity of personalized approach in decision of the treatment modality in person with diagnosed malignancy is unbeatable fact. Development of new onco-specific therapeutic options in a few last decades is increased and taking into account the number of new researches oncology is one of the medical branches in which the progress will be seen in the future. This is undoubtedly benefit for the patients but did we forget to treat the whole person or we treat just the disease?

Holistic approach to ill person is an essence of palliative care. Observing not only physical but also psychosocial and spiritual aspect of one's life should be an imperative in all medical branches, especially in oncology treating the patients diagnosed with unhealable diseases trying to live their life with all their doubts, fears and coping with dying. From all of above conclusion can be that all medical staff involved in the care of patient with malignancy should be able to provide palliative care. Then, is the palliative medicine specialist needed at all and what should be his/her role in multidisciplinary approach in malignant treatment? Common opinion is that palliative care is reserved for end-of-life period when all other therapeutic options are exhausted. Goal of palliative care is to provide the best QoL not only at the EoL but during whole disease trajectory and to be introduced and integrated since the beginning of the disease – since first diagnosis. Providing support to all other specialties synchronously in order to provide the support for patient in specific treatment (surgical, oncological, radiological), and in case of impossibility of applying treatment with curative intent, in the terminal stages of life, helping to the patient and to his family to go through that period with as little suffering as possible, that is, enabling the so-called “good death” is the task of palliative care. After the death, the palliative care specialist stays with the family during the period of bereavement, in order to answer to all remain questions that affect their health. This approach represents the specificity of palliative medicine, and each specific approach requires specific knowledge. Basic “palliative knowledge” is needed (required) for all medical staff and education in this field is mandatory in most European countries as part of the curriculum of basic studies. For the vulnerable patients groups suffering from incurable diseases, it is necessary to apply specific palliative knowledge and skills and integrate it to all other medical specialties. When to apply specialized and when basic skills of palliative care depends on the needs of the patient.

“A patient is not just a set of symptoms but a whole life story” is the quote which, perhaps, describes the necessity of comprehensive care. Palliative care is focused not only on the patient but as well on his family. Thanks to the modern era and new modalities of oncological treatment, life with a malignant disease is much longer compared to just 10 years ago. However, the patient with incurable diagnosis will enter to a period during disease trajectory when it is not possible to apply specific therapeutic options. Unfortunately it often happens that a patient with a malignant disease without the possibility of specific treatment does not have access to specialists who have treated him. Palliative care due to all specificities should be carried out by someone with specialized knowledge, by someone whom patient already know and trust.

Traditionally, palliative care is provided at home by a family doctor or general practitioner. In cases where the patient's complaints are moderate or severe (complex), basic knowledge in the field of palliative care is not enough, and consultation at a “higher level” is necessary. This also applies to the patients in need of palliative care during hospitalization. The importance and role of specific knowledge and skills in palliative care in the era of modern medicine is a necessity in order to provide multidisciplinary approach and provide dignity until death that every person deserves. This multidisciplinary approach should be implemented by professionals who, with their various knowledge and skills, help the patient and their family to live their lives with as little discomfort providing the best possible QoL. The palliative medicine specialist, with his role and approach, can represent a reliable partner to other health workers and associates, as well as confident associate to the patient who will be adequately cared not only for physical but also for all other aspects during the entire duration of the illness, and to patients family as an important companion during the planning of comprehensive care and in preparation for the inevitable.

BEST OF MASCC 2022

KUKEC I.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
ivana.kucec.md@gmail.com

Ovogodišnji MASCC kongres održan je u Torontu, Kanadi od 23–25.6.2022. Prilikom ceremonije otvaranja prof. Maryam Lustberg predsjednica društva podsjetila je na misiju cijelog udruženja a to je poboljšati suportivnu skrb kod oboljelih s rakom od trenutka dijagnoze, kroz fazu liječenja raka, preživljenja raka i skrbi na kraju života. Vizija je da udruženje postane vodeći izvor znanja iz područja onkološkog suportivnog liječenja. Supportivno i palijativno liječenje nije izdvojeno područje koje tek tako treba uključiti, nego je ono dio holističkog pristupa onkološkom bolesniku.

COVID 19 je značajno utjecao na liječenje raka. Pridonijeo je još brojnijim gubicima, ograničio je posjete, uzrokovao izolaciju, smanjio dostupnost skrbi, doveo do prioritizacije i razvoja novih digitalnih načina pružanja skrbi.

Psihologinja Fay Hlubocky govorila je o pojavi i definiciji sindroma izgaranja. Frances Boyle je prezentirala kako se sindrom izgaranja može prevenirati jednostavnim mjerama po preporukama Australске istraživačke grupe. U sekciji o antiemetikima bilo je govora o preporukama za liječenje kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja, te dostupnosti antiemetika. Za izdvojiti je multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano istraživanje o upotrebi suplemenata đumbira kod kemoterapijski naivnih pacijenata (103) koji su primali umjereno ili visoko emetogenu terapiju. Rezultati su pokazali da je incidencija, težina osobito odgođene mučnine i povraćanja u korist suplemenata đumbira. Također kvaliteta života, umor i nutritivni status su bili značajno poboljšani uz đumbir.

Zanimljivo je bilo i istraživanje o intermitentnom gladovanju. Kleckner i suradnici su dokazali da intermitentno gladovanje više od 10 sati smanjuje umor u ljudi koji su preživjeli rak. Umor povezan s rakom i/ili liječenjem je ekstremno čest, te može potrajati godinama nakon liječenja raka. Ima negativan učinak na kvalitetu života. U ovoj intervencijskoj studiji sudjelovalo je 39 bolesnika koji su preživjeli rak (6 žena, 35 preboljelo rak dojke). Kroz 14 dana pacijentima je bilo dozvoljeno da jedu od 8–18 sati, vodili su dnevnik spavanja, jela i ispunjavali su upitnik o umoru (FACIT-F). 90.1% pacijent je izdržao navedeni režim hranjenja i gladovanja, a 92.9% ih je završilo studiju. Autori navode poboljšanje statusa umora temeljeno na FACIT-F score ($p > 0.001$) nakon 14 dana intermitentnog gladovanja. Što se tiče drugih parametara bolesnici su izguli prosječno 0.5 kg (+/-1.2).

U sekciji o infekcijama i raku za izdvojiti je Kanadsko istraživanje farmaceuta o liječenju febrilne neutropenije. Bolnički farmaceuti su bili uključeni u 93% slučajeva kao dio multidisciplinarnog bolničkog tima. U 60% slučajeva korišten je specifični protokol za liječenje febrilne neutropenije. Ako postoji lokalni protokol, prvi izbor empirijske antibiotske terapije je bio piperacilin s tazobaktamom, zatim vankomicin, meropenem i ciprofloksacin. U odsustvu specifičnog protokola također je prvi izbor bio piperacilin s tazobaktamom (42%), uz dodatak vankomicina (33%), meropenem i ceftazidim.

Što se tiče terapije boli bilo je nekoliko predavanja o buprenorfinu za bol uzrokovanu rakom. Buprenorfin ima unikatnu strukturu i veže se na različite receptore Mu, Delta, Kappa i ORL-1 (opioid receptor like-1). Zbog navedene unikatne strukture i činjenice da je "low efficacy ili partial" agonist za Mu receptore ima maksimalan učinak uz smanjenje neželjenih djelovanja kao što su respiratorna depresija (ima maksimalan učinak koji se ne može prijeći) i euforija (ima najmanje kognitivnih nuspojava od svih opioida) te time i smanjena mogućnost zlorabe, manji je broj smrti od predoziranja. Buprenorfin je učinkovit u liječenju boli povezane s rakom, u liječenju neuropatske boli, pokriva širi spektar boli rad djelovanja na različite receptore. Ima manje konstipacije, ne djeluje na Oddijev sfinkter, nema imunosupresivno djelovanje, ne djeluje na endokrini sustav-ne uzrokuje hipogonadizam, ne uzrokuje produženje QTc intervala, siguran je u starijih, kod bubrežnog zatajenja i osoba na dijalizi. Ima blaže simptome sustezanja i manje ovisnosti.

Bilo je brojnih istraživanja o upotrebi digitalnih tehnologija za prijavljivanje i zbrinjavanje nuspojava liječenja. Osobito mi je zanimljiva bila studija provedena putem Facebooka o pozitivnom učinku suksma vyayama yoge kod artralgijske uzrokovane aromataznim inhibitorima kod bolesnica s rakom dojke. Radi se o yogi koja opušta zglobove. Provedena je intervencijska studija putem tajne Facebook grupe. Bolesnice su provodile tretmane 4 tjedna i zabilježeno je značajno – 50% poboljšanje.

BEST OF MASCC 2022

KUKEC I.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

This year's MASCC congress was held in Toronto, Canada from June 23–25, 2022. During the opening ceremony, Prof. Maryam Lustberg, president of the society, reminded of the mission of the entire association, which is to improve supportive care for cancer patients from the moment of diagnosis, through the phase of cancer treatment, cancer survival and end-of-life care. The vision for the association is to become a leading source of knowledge in the field of oncological supportive treatment. Supportive and palliative treatment is not a separate area that just needs to be included, but it is part of a holistic approach to the oncology patient.

COVID 19 has had a significant impact on cancer treatment. It contributed to more losses, limited visits, caused isolation, reduced the availability of care, led to the prioritization and development of new digital ways of providing care. Psychologist Fay Hlubocky spoke about the occurrence and definition of burnout syndrome.

Frances Boyle presented how burnout syndrome can be prevented by simple measures recommended by the Australian Research Group. The section on antiemetics discussed recommendations for the treatment of nausea and vomiting caused by chemotherapy, and the availability of antiemetics. A noteworthy is multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of ginger supplements in chemotherapy-naïve patients (103) who received moderately or highly emetogenic therapy. The results showed that the incidence, severity of delayed nausea and vomiting was particularly in favor of ginger supplements. Also quality of life, fatigue and nutritional status were significantly improved with ginger.

The research on intermittent fasting was also interesting. Kleckner and colleagues have shown that intermittent fasting for more than 10 hours reduces fatigue in cancer survivors. Fatigue related to cancer and/or treatment is extremely common, and can persist for years after cancer treatment. It has a negative effect on the quality of life. 39 cancer survivors participated in this intervention study (6 women, 35 breast cancer survivors). For 14 days, patients were allowed to eat from 8:00 a.m. to 6:00 p.m., kept a sleep diary, ate and filled out a fatigue questionnaire (FACIT-F). 90.1% of the patients endured the stated feeding and fasting regime, and 92.9% of them completed the study. The authors report an improvement in fatigue status based on the FACIT-F score ($p < 0.001$) after 14 days of intermittent fasting. As for other parameters, the patients lost an average of 0.5 kg ($+/-1.2$).

In the section on infections and cancer, the Canadian survey of pharmacists on the treatment of febrile neutropenia is worth highlighting. Hospital pharmacists were involved in 93% of cases as part of a multidisciplinary hospital team. In 60% of cases, a specific protocol was used for the treatment of febrile neutropenia. If there is a local protocol, the first choice of empiric antibiotic therapy was piperacillin with tazobactam, followed by vancomycin, meropenem, and ciprofloxacin. In the absence of a specific protocol, the first choice was also piperacillin with tazobactam (42%), with the addition of vancomycin (33%), meropenem and ceftazidime.

Regarding pain therapy, there were several lectures on buprenorphine for cancer pain. Buprenorphine has a unique structure and binds to different receptors Mu, Delta, Kappa and ORL-1 (opioid receptor like-1). Due to the mentioned unique structure and the fact that it is a "low efficacy or partial" agonist for Mu receptors, it has a maximum effect while reduced unwanted effects such as respiratory depression (it has a ceiling effect that cannot be exceeded) and euphoria (it has the least cognitive side effects of all opioids), and thus the possibility of abuse is reduced, the number of deaths from overdose is lower. Buprenorphine is effective in the treatment of cancer-related pain, in the treatment of neuropathic pain, covers a wider spectrum of pain by acting on different receptors. It has less constipation, does not affect the sphincter of Oddi, does not have an immunosuppressive effect, does not affect the endocrine system – does not cause hypogonadism, does not cause prolongation of the QTc interval, is safe in the elderly, in patients with renal failure and people on dialysis. It has milder withdrawal symptoms and less dependence.

There has been a lot of research on the use of digital technologies to report and manage treatment side effects. I was particularly interested in a study conducted via Facebook on the positive effect of suksma vyayama yoga in arthralgia caused by aromatase inhibitors in breast cancer patients. It is yoga that relaxes the joints. An intervention study was conducted through a secret Facebook group. The patients performed the treatments for 4 weeks and a significant improvement of 50% was recorded.



ULOGA MEDICINSKE SESTRE/TEHNIČARA U PALIJATIVNOJ SKRBI KOD ONKOLOŠKIH PACIJENATA

UROIĆ M.¹, Marin Popović M.¹, Bilić B.¹, Sever M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
uroic.maja@gmail.com

Palijativna skrb je ukupna skrb za bolesnika čija bolest ne reagira na postupke liječenja, a za cilj ima poboljšanje kvalitete života uz oslobađanje od boli i patnje. Zdrastvena njega palijativnog bolesnika obuhvaća tjelesne, psihičke, socijalne i duhovne poteškoće, a osim samog bolesnika obuhvaća obitelj i zajednicu. Važnu ulogu u zbrinjavanju palijativnih bolesnika imaju medicinske sestre/tehničari koje u palijativnoj skrbi skrbe za održavanje kvalitete života, poštuju ljudsko dostojanstvo i potiču na mogućnost samozbrinjavanje. Medicinska sestra/tehničar u palijativnoj skrbi višestruki je aktivni sudionik koji neprestano provodi zdravstvenu njegu, koordinira i rukovodi cjelokupnim procesom skrbi. Odgovorna je za planiranje, provođenje i evaluaciju zdravstvene njege uz kontinuiranu procjenu, evaluaciju, edukaciju bolesnika i obitelji, te suradnju s ostalim članovima interdisciplinarnog tima. Kvalitetna palijativna skrb ne skraćuje niti ne produžuje život i omogućava oboljelima i njihovim obiteljima vrijeme za dostojanstveni oproštaj i žalovanje. Medicinske sestre/tehničare mora odlikovati visoka stručnost, moralne kvalitete i visok stupanje empatije za pacijenta i njegovu obitelj.

Ključne riječi: kvaliteta života, palijativna skrb, onkološki pacijenti

THE ROLL OF NURSES/MEDICAL TECHNICIAN IN PALLIATIVE CARE OF ONCOLOGY PATIENTS

UROIĆ M.¹, Popović M.¹, Bilić B.¹, Sever M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Palliative care is a total care for the patients whose disease is not responsive to curative treatment, with the aim of improving the quality of life by relieving pain and suffering. The palliative patient health care includes physical, mental, social and spiritual difficulties and apart from the patient itself, it includes the family and community. Nurses/medical technician play important role in palliative care where they take care to maintain the quality of life, respect human dignity and encourage their self-care. The nurse/medical technician in palliative care is a multiple active participant who constantly performs healthcare, coordinates and manages the entire care process. She/he is responsible for planning, conducting and evaluating health care with continuous evaluation, evaluation, education of the patient and his/her family, and cooperation with other members of the interdisciplinary team. The most important feature of palliative health care is sincere empathy and love for the patient which provides human dignity until the death. Nurses/medical technician must possess high level of expertise, moral quality and high degree of empathy for the patient and his/her family.

Key words: quality of life, palliative care, oncology patients

KOMPLIKACIJE KEMORADIOTERAPIJSKOG LIJEČENJA U BOLESNIKA S TUMORIMA GLAVE, VRATA I GORNJEG PROBAVNOG TRAKTA

BILANOVIĆ Ž.¹, Crljenjak K.¹, Viljevac J.¹, Kralj Škoc V.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
zeljka.bilanovic@kbc-zagreb.hr

Liječenje bolesnika sa tumorima glave, vrata i gornjeg probavnog trakta specifično je zbog kompleksnih među odnosa navedenih struktura i funkcija. Timskim pristupom liječenju postiže se učinkovito planiranje, obrada i praćenje bolesnika.

Liječenje se određuje na temelju više čimbenika: diferencijacije tumorskih stanica, veličine i lokalizacije primarnog tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i kosti, prisutnosti metastaza, općem stanju i odabiru bolesnika. Kako bi se postigli najbolji rezultati bolesnicima je dostupno više modaliteta liječenja: kirurgija, kemoterapija, radioterapija, imunoterapija te kombinacija ovih postupaka.

Prosječan bolesnik uglavnom je konzument nezdravih navika (alkohol, cigarete), pothranjen i prije dolaska na prvi pregled. U takvih bolesnika često se zanemaruje higijena usne šupljine, što stvara povoljno okruženje za razvoj bakterija, te u praksi loše utječe na cijeljenje rane. Vrlo je važno educirati bolesnika o pravilnoj higijeni i omogućiti obavljanje stomatološkog pregleda prije početka onkološke terapije. Kemoterapiju i radioterapiju nije moguće usmjeriti samo na tumorske stanice koje želimo uništiti, stoga se mogu javiti brojne nuspojave. Oralne komplikacije ovise o vrsti, dozi i trajanju kemoterapije, lokalizaciji i volumenu ozračenog tkiva te općem stanju bolesnika. Oralni mukozitis jedan je od vodećih razloga iznenadnog prekida liječenja. Najčešće komplikacije liječenja su: pečenje u usnoj šupljini ili po koži vrata, suhoća usta ili pretjerana salivacija, pojava gljivica na sluznici usne šupljine, otežano i bolno gutanje, gubitak okusa i mirisa, mučnina, povraćanje i bolovi.

U bolesnika koji zbog komplikacija imaju nefunkcionalan probavni trakt potrebna je i potpuna parenteralna prehrana. Potrebno je izuzetno mnogo skrbi i njege kako bi takav bolesnik podnio sve postupke i tretmane koji ga očekuju. Medicinske sestre sudjeluju u svim fazama liječenja, te u praćenju i edukaciji bolesnika nakon završetka terapije.

COMPLICATIONS OF CHEMORADIOTHERAPY TREATMENT IN PATIENTS WITH TUMORS OF THE HEAD, NECK AND UPPER DIGESTIVE TRACT

BILANOVIĆ Ž.¹, Crljenjak K.¹, Viljevac J.¹, Kralj Škoc V.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

The treatment of patients with tumors of the head, neck and upper digestive tract is specific due to the complex interrelationships of the aforementioned structures and functions. With team approach to treatment we achieve efficient planning, processing and monitoring of the patient.

Treatment is determined based on several factors: tumor cell differentiation, size and localization of the primary tumor, involvement of lymph nodes and bone, presence of metastases, general condition and patient selection. In order to achieve the best results, several treatment modalities are available to patients: surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and a combination of these procedures.

The average patient is mostly a consumer of unhealthy habits (alcohol, cigarettes), malnourished even before coming for the first examination. Oral hygiene is often neglected in such patients, which creates a favorable environment for the development of bacteria, and in practice has a bad effect on wound healing. It is very important to educate the patient about proper hygiene and enable a dental examination before the start of oncology therapy. It is not possible to direct chemotherapy and radiotherapy only to the tumor cells that we want to destroy, therefore numerous side effects can occur. Oral complications depend on the type, dose and duration of chemotherapy, the localization and volume of the irradiated tissue and the general condition of the patient. Oral mucositis is one of the leading reasons for sudden discontinuation of treatment. The most common complications of treatment are: burning in the oral cavity or on the skin of the neck, dry mouth or excessive salivation, appearance of

fungi on the mucous membrane of the oral cavity, difficult and painful swallowing, loss of taste and smell, nausea, vomiting and pain.

In patients who, due to complications, have a non-functional digestive tract, complete parenteral nutrition is also required. A great deal of care and attention is needed in order for such a patient to endure all the procedures and treatments that await him. Nurses participate in all phases of treatment, as well as in patient monitoring and education after the end of therapy.

ZDRAVSTVENA NJEGA BOLESNIKA S DEKUBITUSOM – PRIKAZ SLUČAJA

MALOVIĆ NOVAK V.¹, Novak M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
novamar3c@gmail.com

Uvod: Dekubitus je lokalno oštećenje kože ili potkožnog tkiva nastalo zbog sile pritiska, sila smicanja ili trenja, odnosno njihovom kombinacijom. Često se javlja kod osoba starije životne dobi, produžene hospitalizacije i ležanja, kod kroničnih bolesnika, te bolesnika s malignim bolestima. Medicinska sestra zajedno sa multidisciplinarnim timom provodi liječenje dekubitusa.

Prikaz slučaja: Putem hitnog bolničkog prijema zaprimljen je bolesnik u dobi od 76 godina, poremećenog stanja svijesti, ne odgovara na pitanja, tek nešto nerazumljivo govori, febrilan. Pacijent ima urinarni kateter, centralni venski kateter, te nazogastričnu sondu. Sakralno dekubitus 3. stupanj, 13x10 cm s nekrozom, a na boku, petama i leđima dekubitus 2. stupnja. Započeta je ciljana antimikrobna terapija prema mikrobiološkom nalazu, te lokalno čišćenje i previjanje rane uz postavljanje sekundarne antidekubitalne obloge. Tijekom boravka u više navrata potrebna promjena antimikrobne terapije uslijed febriliteta. Nakon tretmana tijekom 25 dana pacijent poboljšanog općeg stanja, afebrilan, u kontaktu, samostalno se hrani i provodi se fizikalna terapija. Lokalno dekubitalni vrijed na sakrumu u procesu cijeljenja, veličine 4x5 cm. Dekubitus na boku, petama i leđima zacijelio.

Zaključak: Osim lokalnog zbrinjavanja dekubitalnog vrijeda važno je voditi brigu i o općem stanju bolesnika. Upravo zahvaljujući cjelovitom pristupu, prikazani bolesnik je otpušten na kućnu njegu s dekubitusom u aktivnom cijeljenju i bez znakova infekcije.

NURSING CARE OF PATIENT WITH PRESSURE ULCER – CASE REPORT

MALOVIĆ NOVAK V.¹, Novak M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: A pressure ulcer is defined as a local damage to the skin or subcutaneous tissue caused by pressure, shear or friction, or a combination. Pressure ulcers often occur in elderly people, patients with prolonged hospitalization and bed rest, in chronic patients, and in patients with malignant diseases. The nurse, together with the multidisciplinary team, carries out the treatment of pressure ulcers.

Case report: A 76-year-old male patient was presented in the ER with a disturbed state of consciousness, he did not answer to questions, only spoke unintelligibly and he had fever. The patient had a urinary catheter, a central venous catheter, and a nasogastric tube. During physical examination, sacral 3rd degree pressure ulcer was found with dimensions 13x10 cm, and signs of necrosis. 2nd degree pressure ulcers were found on the hips, heels and back.

Conclusion: In addition to local treatment of a pressure ulcer, it is also important to take care of the patient's general condition. Thanks to the comprehensive approach, the presented patient was discharged to home care with a pressure ulcer with in active healing and without any signs of infection.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U SKRBI PACIJENATA S UGRAĐENIM PORT-A-CHAT KATETEROM

JURIŠIĆ D.¹, Demšer M.¹, Miličević J.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

danijela.juriscic17@gmail.com

Trajni centralni venski kateteri imaju veliku važnost u liječenju onkolških bolesnika. Postoji nekoliko vrsta trajnih centralnih venskih katetera, koji se koriste u onkologiji, a to su: Picc kateter, Hickman kateter i port-a-chat kateter.

Na Odjelu internističke onkologije, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 2015. god. do 2021. god. ugrađeno su 303 port katetera

Zbog sve opsežnijih i kompliciranijih kemoterapijskih protokola, uporaba trajnih centralnih venskih katetera u stalnom je porastu. Port kateter malena je okrugla plastična ili metalna komora smještena ispod kože na prednjoj torakalnoj stijenci. Port kateter omogućuje primjenu citostatske terapije, primjenu totalne parenteralne prehrane, krvnih pripravaka, vađenje krvi za dijagnostičke pretrage, a u novije vrijeme primjenu kontrastnih sredstava za kompjuteriziranu tomografiju. Port također ima važnu ulogu u liječenju komplikacija, kao što je sepsa. U tom slučaju omogućuje nam praćenje hemodinamskog stanja pacijenta. U konačnici ima i veliku važnost u simptomatsko-palijativnoj skrbi terminalnih onkoloških bolesnika. Komplikacije su moguće, a najčešće prisutne u praksi su tromboza i infekcija. U svemu navedenom važna je uloga medicinske sestre koja obuhvaća vremensko razdoblje prije postavljanja porta, psihička priprema bolesnika i priprema polja insercije port katetera. Nakon postavljanja port katetera pratimo neposredni rizik pojave krvarenja. Prilikom insercije port igle u port kateter pridržavamo se svih uvjeta aseptičnog rada. Tijekom primjene nekog oblika terapije ili korištenja port katetera u dijagnostičke svrhe važno je pratiti izgled komore katetera ispod kože, kao i okolnog tkiva u svrhu prevencije ekstrapazicije citostatske ili neke druge vrste parenteralne terapije. Na samom kraju važno je pravilno konzerviranje port katetera do idućeg korištenja. Skrb za pacijenta obuhvaća i edukaciju bolesnika o samom kateteru te načinu života s port kateterom. Zbog svega toga možemo reći da je skrb za pacijenta s port kateterom izrazito kompleksna, te zahtijeva educiranu medicinsku sestru.

THE NURSES ROLE IN THE CARE OF PATIENTS WITH AN INDWELLING PORT-A-CHAT CATHETER

JURIŠIĆ D.¹, Demšer M.¹, Miličević J.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Permanent central venous catheters are of great importance in the treatment of cancer patients. here are several types of indwelling central venous catheters used in oncology: Picc catheter, Hickman and port-a-chat catheter.

At the Department of Internal Oncology, Clinical Hospital Center Zagreb, in the period from 2015. until 2021 303 port catheters were implanted

Due to increasingly extensive and complicated chemotherapy protocols, the use of indwelling central venous catheters is increasing. A port catheter is a small chamber placed under the skin on the anterior chest wall. The port catheter enables the use of cytostatic therapy, the use of total parenteral nutrition, blood products, blood sampling for diagnostic tests, and more recently, the use of contrast agents for computed tomography. Port also plays an important role in the treatment of complications, such as sepsis. In the case, it allows us to monitor the hemodynamic state of the patient. Ultimately, it has great importance in the symptomatic-palliative care of terminal cancer patients. Complications are possible, and the most common in practice are thrombosis and infection. In all of the above, the nurse's role is important, which includes the time period before the port is placed, the psychological preparation of the patient and the preparation of the port catheter insertion field. After the placement of the port catheter, we monitor the immediate risk of bleeding. When inserting the port needle into the port catheter, we adhere to all the conditions of aseptic work. During the appli-

cation of some form of therapy or the use of a port catheter for diagnostic purposes, it is important to monitor the appearance of the catheter chamber under the skin, as well as the surrounding tissue in order to prevent extravasation of cytostatic or some other type of paraneural therapy. At the very end, proper preservation of the port catheter until the next use is important. Patient care includes patient education about the catheter itself and lifestyle with a port catheter. Because of all this, we can say that caring for a patient with a port catheter is extremely complex and requires a trained nurse.

SEKSUALNOST BOLESNICA OBOLJELIH OD KARCINOMA DOJKE

ČURDIJA A.¹, Dedić Plavetić N.¹, Diković B.²

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

² Klinička bolnica Sveti Duh

• *Zavod za radiologiju*

anamarija.curdija@gmail.com

Uvod: Učinkovit oporavak bolesnica sa zloćudnim oboljenjem ne zahtijeva samo uspješno liječenje lijekovima nego i druge metode liječenja. Potrebno je determinirati zdrav i neopterećen seksualan život. Cilj ovog rada bio je istražiti utječe li dijagnoza karcinoma dojke na seksualnost kod bolesnica, a samim time i na kvalitetu njihovog života. Sama hipoteza ovog rada je „seksualnost bolesnica oboljelih od karcinoma dojke tijekom procesa liječenja je izmijenjena“.

Metode: Presječno istraživanje provedeno je na prigodnom uzorku ispitanika (n=90) u Dnevnoj bolnici, Klinike za onkologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitanice su popunjavale dva upitnika na dan primanja kemoterapije, biološke i/ili hormonske terapije – upitnik (EORTC SHQ-C22) koji mjeri kvalitetu psihoseksualnog života oboljelih od malignih bolesti te anketni upitnik koji sadrži vlastito osmišljena pitanja koja se odnose vrstu liječenja te komunikaciju sa pacijenticom.

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da postoji negativna povezanost između seksualnosti bolesnica s trajanjem liječenja. Rezultati provedenog t-testa s p vrijednošću od 0,0025% na odabranih 5 pitanja EORTC SHQ-C22 upitnika pokazali su kako pacijentice nedvojbeno osjećaju negativne utjecaje terapije na njihovo psihoseksualno zdravlje. Na pitanje utječe li vrsta liječenja na seksualnost pacijentica, nakon provedene ANOVA analize, možemo zaključiti kako sama vrsta terapije ne utječe na seksualnost pacijentica (p=0,2). Također, sama dobna skupina pacijentica podvrgnutih liječenju nije imala utjecaja na njihovu seksualnost (p=0,33).

Zaključak: Rezultati su pokazali da je u uzorku ispitanih bolesnica seksualnost narušena. Iako narušena, pokazalo se kako vrsta liječenja i dob bolesnica ne utječu na njihovu seksualnost. Što se tiče same komunikacije koje bolesnice ostvaruju sa članovima zdravstvenog tima, pokazalo se kako je komunikacija gotovo nepostojeća. Time je potvrđena hipoteza ovog istraživanja.

SEXUALITY OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

ČURDIJA A.¹, Dedić Plavetić N.¹, Diković B.²

¹ University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Oncology*

² Clinical Hospital Sveti Duh

• *Department of Radiology*

Introduction: Effective recovery of patients with malignancy requires not only successful drug treatment but also other methods of treatment. It is necessary to determine a healthy and unburdened sex life. The aim of this study was to investigate whether the diagnosis of breast cancer affects sexuality in patients, and thus their quality of life.

Methods: A cross-sectional study was conducted on an appropriate sample of subjects (n = 90) in the out-patient care, Oncology Clinic, Clinical Hospital Center Zagreb. Respondents completed two questionnaires on the day of receiving chemotherapy, immunotherapy and / or hormone therapy – a questionnaire (EORTC

SHQ-C22) that measures the quality of psychosexual life of patients with malignant diseases and a questionnaire containing self-designed questions related to treatment and communication with the patient.

Results: Research has shown that there is a negative correlation between patient's sexuality over the duration of treatment. The results of a t-test with a p value of 0.0025% on 5 selected questions of the EORTC SHQ-C22 questionnaire showed that patients undoubtedly feel the negative effects of therapy on their psychosexual health. When we analysed whether the type of treatment affects the sexuality of patients, after conducting ANOVA analysis, we can conclude that the type of therapy itself does not affect the sexuality of patients ($p = 0.2$). Also, the age group of patients undergoing treatment had no effect on their sexuality ($p = 0.33$).

Conclusion: The results showed that sexuality was impaired in the sample of examined patients. Although impaired, it was shown that the type of treatment and the age of the patients did not affect their sexuality. As for the communication that patients have with members of the treatment team, it turned out that communication is almost non-existent. This confirms the hypothesis of this research.

TEHNIKE RELAKSACIJE

POLJAK I.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

ipoljak2@yahoo.com

Istraživanja prilagodbe na karcinom pokazuju da postoje mnogi psihološke reakcije na bolest i liječenje. Uobičajene emocionalne reakcije tijekom ovog teškog iskustva najčešće se odnose na postojanje emocionalnog distresa, koji je okarakteriziran psihološkim teškoćama kao što su anksioznost ili depresivnost. Brojni oboljeli iskazuju prisutnost psiholoških simptoma u kombinaciji sa složenom prirodom bolesti koji mogu imati nepovoljne ishode za kvalitetu života oboljelih i pristajanja uz liječenje. Psihosocijalna prilagodba na karcinom trajan je proces u kojem oboljeli pokušava upravljati emocionalnim stresom, riješiti specifične probleme povezane s bolešću i imati uspješan život s bolesti. Stoga mnogi oboljeli, u nadi da za poboljšanjem tjelesnog i psihičkog zdravlja, koriste različite psihološke tehnike meditacije. Većina oboljelih počinje prakticirati meditaciju već nakon postavljanja dijagnoze i nastavlja tijekom liječenja. Dokazano je da se tehnike relaksacije koriste za psihološko i tjelesno opuštanje, ublažavanje anksioznosti i depresije, ublažavanje tjelesnih simptoma u liječenju karcinoma (mučnina, gubitak apetita) i psihičkih simptoma stresa, a mogu biti korisne i u pripremi bolesnika za operaciju. Sljedeće tehnike smatraju se najuspješnijima u prilagodbi na karcinom: duboko disanje, progresivna mišićna relaksacija, vođena fantazija – mašta i vizualizacija te Mindfulness. Za ovaj pregled bit će prikazane nove tehnike iz trećeg vala kognitivno-bihevioralne terapije – terapija posvećenosti i prihvatanja te terapija usmjerena na suosjećanje. Sveukupno, rezultati istraživanja pokazuju da terapija usmjerena na suosjećanje može značajno pozitivno utjecati na psihološku dobrobit povećavajući kod oboljelih suosjećanje prema sebi i učenje kako je iskustvo bolesti jedno od brojnih životnih iskustava, smanjuje osjećaje krivnje i srama i time olakšava prilagodbu na bolest i liječenje.

U ovom radu bit će prikazane dobrobiti tehnika koje najčešće koriste onkološki bolesnici te mogućnosti primjene tih tehnika u sveobuhvatnoj skrbi za onkološke bolesnike.

RELAXATION TECHNIQUES

POLJAK I.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Research on adaptation to cancer has shown that there are many psychological responses to the disease and treatment. Common feelings during this difficult experience include emotional distress, characterized by psychological difficulties such as anxiety or depression. Many patients self-report the presence of psychological symptoms combined with the complex nature of oncology processes which can have adverse outcomes for patients' quality of life and treatment adherence. Adjustment or psychosocial adaptation to cancer is an ongoing

process in which the patient tries to manage emotional distress, solve specific cancer-related problems, and tries to have successful life with the disease. Hence, many cancer patients in hope to improve their physical and psychological well-being use many different psychological strategies of meditation. Most of the patients practicing meditation start after being diagnosed and continue during cancer treatments. It has been shown that relaxation techniques are used for psychophysiological relaxation, alleviation of anxiety and depression, elimination of physical symptoms in cancer treatment (nausea, loss of appetite) and psychological symptoms of stress, and can be useful in helping patients prepare for surgery. The following techniques are considered the most successful in adjustment to cancer: deep breathing, progressive muscle relaxation, guided fantasy – imagination and visualization and Mindfulness. For this review, there will be shown new techniques from the third wave of Cognitive-behavioral therapy – Acceptance and Commitment and Compassion-focused Therapy. Overall, the results of the research showed that Compassion-focused therapy can have a significant positive effect on psychological well-being by increasing patients' self-compassion and learning that the experience of illness is one of many life experiences, reducing feelings of guilt and shame and thereby facilitating adaptation to illness and treatment.

In this work, there will be shown benefits of the techniques that are most frequently used by cancer patients and possibilities for implementing those techniques in comprehensive cancer care.

KEMOTERAPIJA U TRUDNOĆI

ILJIAŠIĆ B.¹, Kos M.¹, Zlodi Đ.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za ženske bolesti i porode
mkos1@kbc-zagreb.hr

Kemoterapija ili citostatska terapija predstavlja sustavnu metodu u liječenju zloćudnih bolesti primjenom lijekova – tzv. citostatika. Danas je ona dio standardnog terapijskog procesa većine zloćudnih bolesti, zajedno s operacijom, zračenjem i biološkim lijekovima. Malignosti koje se mogu pojaviti u trudnoći su srećom rijetke, utječu na jednu od 1000 do jednu od 1500 trudnoća.

Operativni zahvat i kemoterapija generalno su sigurni pristup za liječenje maligne bolesti u trudnoći, dok zračenje je relativno kontradiktorno. Rano otkrivanje maligniteta u trudnoći je ključ uspjeha u liječenju bez obzira na status trudnoće. Nažalost, dijagnoza maligne bolesti u trudnoći često je odgođena. Mnogi simptomi koji su pokazatelji maligne bolesti su također i pokazatelji trudnoće. Kemoterapija je često neophodna tijekom trudnoće, te ovisi o statusu bolesti majke. Sami utjecaj kemoterapije tijekom trudnoće izravno je povezan s gestacijskom dobi, izloženosti fetusa (fetalna ranjivost) i specifično sredstvo (citostatik) koji se koristi.

Vrijeme između začeća i otprilike 10 dana nakon začeća naziva se “sve ili ništa” razdoblje, što znači da ako postoji izloženost kemoterapijskom agensu ili bilo kojoj drugoj štetnoj tvari, ako embrij preživi, vjerojatno neće biti štetnih učinaka. Od 10. dana nakon začeća do 8. tjedna gestacijske dobi, glavno razdoblje organogeneze, izloženost kemoterapijskim agensima može rezultirati velikim kongenitalnim malformacijama, iako se izloženost kemoterapiji u drugom i trećem tromjesečju smatra relativno sigurnim jer se većina organa formirala. Trenutno, većina liječnika koji se brinu o trudnicama s malignim bolestima preferira prijevremeni porođaj unatoč neonatalnim posljedicama. U idealnom slučaju, kemoterapiju treba prekinuti 2 do 3 tjedna prije poroda kako bi se omogućio oporavak fetalne i majčine koštane srži.

Opća preporuka za planiranje buduće trudnoće je pričekati najmanje 2-godišnji interval bez bolesti nakon liječenja jer je to najvjerojatniji vremenski okvir za recidiv. Budući da je ukupno preživljenje predviđeno 5-godišnjim intervalom bez bolesti, pacijentice bi trebalo potaknuti da odgode trudnoću za 5 godina ako je moguće.

CHEMOTHERAPY IN PREGNANCY

ILIJAŠIĆ B.¹, Kos M.¹, Zlodi Đ.¹

¹University Hospital Centre Zagreb

• *Clinical Department of Gynecology and Obstetrics*

Chemotherapy or cytostatic therapy is a systematic method in the treatment of malignant diseases using drugs – the so-called cytostatics. Today, it is part of the standard therapeutic process of the majority of malignant diseases, together with surgery, radiation and biological drugs. Malignancies that they can occur during pregnancy, fortunately they are rare, they affect one in 1000 to one in 1500 pregnancies.

Surgery and chemotherapy are generally a safe approach to the treatment of malignant disease in pregnancy, while radiation is relatively contradictory. Early detection of malignancy in pregnancy is the key to success in treatment, regardless of pregnancy status. Unfortunately, the diagnosis of malignant disease in pregnancy is often delayed. Many symptoms that are indicators of a malignant disease are also pregnancy indicators. Chemotherapy is often necessary during pregnancy, and it depends on the status mother's illness. The very impact of chemotherapy during pregnancy is directly related to the gestational age, fetal exposure (fetal vulnerability) and the specific agent (cytostatic) used.

The time between conception and approximately 10 days after conception is called the “all or nothing” period, which means that if there is exposure to a chemotherapy agent or any other harmful substance, if the embryo survives, there will likely be no adverse effects. From 10 days after conception to 8 weeks gestational age, the main period of organogenesis, exposure to chemotherapy agents can result in major congenital malformations. Although exposure to chemotherapy in the second and third trimester is considered relatively safe because most of the organs have formed. Currently, most doctors who take care of pregnant women with malignant diseases prefer premature birth, despite neonatal consequences. Ideally, chemotherapy should be stopped 2 to 3 weeks before delivery to allow recovery of fetal and maternal bone marrow.

General recommendation for planning a future pregnancy is to wait for at least a 2-year disease-free interval after treatment, as this is the most likely time frame for relapse. However, since the total survival predicted by a 5-year disease-free interval, patients should be encouraged to delay pregnancy for 5 years if possible.

REHABILITACIJA ŽENA I PSIHO SOCIJALNI PROBLEM ZA VRIJEME ONKOLOŠKOG LIJEČENJA

MARGITIĆ B.¹, Horvat M.¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

bmargin@kbc-zagreb.hr

Uvod: Rak dojke je i najčešći uzrok smrti kod žena. Danas se najčešće primjenjuju manji operacijski zahvati, modificirane radikalne mastektomije ili kvadrantektomije, modificirane radikalne mastektomije s trenutnom ili odgođenom rekonstrukcijom vlastitim i slobodnim režnjem i silikonskim implantatom. Suočavanje osobe sa postavljenom dijagnozom i tretmanom liječenja, poput kemoterapije i zračenja dodatno narušavaju kvalitetu života uzrokujući značajnu psihološku nadogradnju. Takvo liječenje karcinoma dojke mijenja percepciju žene o svom tjelesnom izgledu i samim time utječu na kvalitetu njihovog života. Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu života bolesnika oboljelih od karcinoma dojke.

Materijali i metode: Uzorak uključuje 25 pacijentica koje su imale kirurški zahvat dojke i nastavile liječenje kemoterapijom. Dob ispitanica je od 37–75 godina. Za procjenu kvalitete života korišten je upitnik EORTC QLQ-C30 verzija 3.0. Sve čestice su bodovane na Likertovoj skali od 4 stupnja, u rangu od 1 (uopće ne) do 4 (gotovo uvijek). Istraživanje je provedeno na Klinici za onkologiju KBC-a Zagreb.

Rezultati: Uočene su dosta velike razlike kod promatranih mjerenja, ali sa različitim tendencijama, za tvrdnje funkcionalne skale: fizičko funkcioniranje, funkcioniranje u životnim ulogama (hobi, posao, aktivnosti), emocionalno funkcioniranje, kognitivno funkcioniranje, društveno funkcioniranje uočeno je statistički značajno smanjenje vrijednosti razine funkcioniranja nakon kemoterapije za sve promatrane kategorije analize (manje vrijednosti na skali funkcioniranja podrazumijevaju lošije funkcioniranje). Za simptomatsku skalu: umor, muč-

nina i povraćanje, bol, dispneja, nesаница, gubitak apetita, proljev, financijske poteškoće uočeno je statistički značajno povećanje učestalosti (viša razina simptoma) nakon kemoterapije u odnosu testiranje prije kemoterapije. Za opći zdravstveni status i zatvor nije uočena značajna razlika u odgovorima ispitanica prije i nakon kemoterapije.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja govore kako nema razlike prema dobi, tj. žene podjednako ocjenjuju zdravstveni status, s tim da simptomatske skale bilježe povećanje nakon tretmana kemoterapije. Međutim, bez obzira na loš funkcionalan status i veću prisutnost simptoma nakon kemoterapije, ne dolazi do značajnog narušavanja općeg zdravstvenog statusa što potvrđuju rezultati statističke obrade završnih rezultata.

REHABILITATION OF WOMEN AND PSYCHOSOCIAL PROBLEMS DURING ONCOLOGICAL TREATMENT

MARGIĆ B.¹, Horvat M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Breast cancer is the most common cause of death in women. The most common treatments in use today include minor operations, modified radical mastectomies or quadrantectomies, modified radical mastectomies with immediate or delayed reconstruction and free-flap and silicone implants. A person's coming to terms with their diagnosis and method of treatment, such as chemotherapy and radiation therapy, additionally deteriorate quality of life and cause significant psychological burden. Such treatments of breast cancer change the patient's perception of their physical appearance, and thus affect their general contentment. The purpose of this research paper is to determine the quality of life of patients suffering from breast cancer.

Materials and methods: The sample group is composed of 25 patients who have undergone breast surgery and proceeded with chemotherapeutic treatment. The surveyees ranged from 37 to 75 years of age. To assess the quality of life of respondees, the EORTC QLQ-C30 version 3.0 questionnaire was used. All items were graded on a Likert scale with answers in the range of 1 (never) to 4 (almost always). The research was conducted at the Zagreb University Hospital Centre's Clinic of Oncology.

Results: Significant disparities were observed in the responses, but with particular tendencies. For questions on the functional scale, consisting of: physical functioning, role functioning (hobbies, work, activities), emotional functioning, cognitive functioning, and social functioning, a statistically significant decrease in the value of overall post-chemotherapy functioning was observed for all surveyed categories of analysis (lesser values on the functional scale translate to a lesser functional capability). On the symptomatic scale, consisting of: tiredness, nausea and vomiting, pain, dyspnoea, insomnia, loss of appetite, diarrhoea, and financial difficulties, a statistically notable increase in the frequency of symptoms was observed in post-chemotherapy testing in comparison to pre-chemotherapy testing of patients. There was no notable difference observed in general health and constipation values prior to and following chemotherapy.

Conclusion: The results of this research point to there being no significant correlation between the age of breast cancer patients and their general health, taking into account that symptomatic scale values show an increase in symptoms following chemotherapeutic treatment. However, despite the lower functional status and higher presence of post-therapy symptoms, there does not seem to be a notable deterioration in the general well-being of patients, confirmed by statistical analysis of the final results.

NUSPOJAVE NIVOLUMABA-PRIKAZ SLUČAJA

ZUBATOVIĆ-ĐUNĐENAC I.¹, Marinić I.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

zubatovic.iva@gmail.com

Uvod: Rak mokraćnog mjehura je jedan od 10 najčešćih vrsta karcinoma u svijetu. Najčešće se pojavljuje kod muškaraca u dobi iznad 50 godina. Klinički razlikujemo dva tipa: mišićno-neinvazivni i mišićno-invanzivni rak. Simptomi koji upućuju na rak mokraćnog mjehura (RMM) mogu biti kad je bolest lokalna: bezbolna hematurija te druge urinarnе simptome kao što su učestalost, urgencija i dizurija. Više od 90% slučajeva čini urotelni RMM koji se pojavljuje kao površinski oblik bolesti u više od 70% slučajeva. Ako je bolest metastatska mogu se pojaviti kašalj, hemoptiza, bol u kostima, simptomi slabosti, te gubiak tjelesne mase. Pri izboru kemoterapije bolesnike dijelimo u one koji mogu primiti kemoterapiju s cisplatinom i one koji cisplatinu ne mogu primiti. Preživljenje bolesnika koji se liječe s dvije linije kemoterapije prije imunoterapijske ere je bilo oko 18–24 mjeseca. Dolaskom imunoterapije bolesnici s metastatsom bolesti mogu živjeti dulje od 3 godine prema 5 godina, osobito ako se donosi odluka o liječenju na personaliziranoj osnovi u okviru multidisciplinarnog tima (MDT). Imunoterapija može uzrokovati nuspojave koje su specifične po vrsti i vremenu pojavnosti. Nivolumab je ljudsko imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo (HuMAB) koje se vezuje za receptor programirane stanične smrti-1 (engl. programmed death-1, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Može se davati u dvotjednim intervalima ili jednom mjesečno. Nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom imunoterapije nivolumabom su: umor, svrbež kože sa ili bez osipa, endokrinopatije (najčešće promjene vezane uz štitnu žlijezdu) hepatitis, kolitis, mišićnoskeletna slabost i nefritis. Prva linija liječenja većine nuspojava uzrokovanih imunoterapijom su kortikosteroidi.

Prikaz slučaja: Bolesnica r. 1936. bez značajnijih komorbiditeta, je imala inicijalno površinski urotelni rak koji je liječen nakon TUR-a s intravezikalnim BCG-om tijekom 2019. Radi povrata lokalne bolesti u mokraćnom mjehuru bolesnica je liječena konkomitatnom kemoradioterapijom s cisplatinom tijekom 5/6. mjesec 2019. U srpnju 2019. se registrira na CT abdomena i zdjelice (CT TAZ) relaps bolesti u zdjelničnim limfnim čvorovima i metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima radi čega je započeto liječenje s gemcitabinom/cisplatinom-jedan ciklus, a nakon toga je liječenja nivolumabom kao 2. linijom liječenja metastatskog urotelnog raka (mUC). Od nuspojava nivolumaba je bolesnica imala, blagi osip, hipotireozu i umor. Nivolumab je primala do 4/2020. kada je radi stabilne bolesti bila 4 mjeseca u pauzi od terapije nivolumabom. U 8/2020. je bolesnica na CT TAZ zabilježena metastaza u desnoj nadbubrežnoj žlijezi vel 7x5cm, jedan limfni čvor u porti hepatis 16 mm, ingvinalno desno limfni čvor veličine 29 mm, citopunkcija je pokazala – metastazu urotelnog raka. Bolesnica je cijepljena za COVID-19 i gripu. Na MDT je postavljena indikacija za laparoskopsko odstanjenje desne nadbubrežne žlijezde koje je učinjeno u 8/2022., PHD:metastaza urotelnog raka (50% nekroza). Nastavljena je terapija nivolumabom koji je u tijeku u dvotjednim ciklusima po shemi “stop and go” što bolesnica dobro podnosi. Dvije godine nakon primanja nivolumaba bolesnici se pojavila potkožna tumorska tvorba na desnoj potkoljenici koja je ekstirpirana u srpnju 2021, PHD:kombinacija bazo i planocelularnog raka kože, negativni rubovi. Zadnji CT TAZ 9/2022. pokazuje regresiju svih limfnih čvorova: u porti hepatis te ingvinalno. Od nuspojava sada ima umor i hipotireozu radi koje troši levotirokisnatrij uz redovite kontrole endokrinologa. Laboratorijski parametri su prihvatljivih vrijednosti. Scintigrafija kostiju bez metastaza.

Zaključak: Bolesnica je sada ECOG=0, živi s metastatskim urotelnim rakom 38 mjeseci od kojih je 37 mjeseci+ na 2. L terapije nivolumabom po principu “stop and go” koju dobro podnosi. Od nuspojava ima umor, kožni osip te hipotireozu radi čega je na supstitucijskoj terapiji levotirokisnatrijem. Nivolumab je dobar “stop and go” terapijski izbor kod metastatskog urotelnog raka, uz prihvatljive nuspojave koje se rješavaju u okviru MDT.

SIDE EFFECTS RELATED TO NIVOLUMAB – CASE REPORT

ZUBATOVIĆ-ĐUNĐENAC I.¹, Marinić I.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Urinary bladder cancer is among 10 most common cancers in the world. It is usually diagnosed among men older than 50 years. Two distinct categories of bladder cancer can be recognized: non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle invasive disease (MIBC). The clinical presentation of local disease includes gross hematuria, urinary frequency and dysuria. More than 90% of urothelial cancers are urinary bladder cancers and 70% of them are NMIBC. Symptoms of metastatic disease include cough, hemoptysis, skeletal pain, weakness and weight loss. In patients with metastatic disease specific regimen depends on cisplatin eligibility. Overall survival of patients with metastatic disease before the immunotherapy treated with two lines of chemotherapy was 18–24 months. With introduction of immunotherapy the overall survival has been prolonged to 3–5 years especially in patients with personalized approach to therapy discussed on MDT. Immune-related adverse events vary in their biology and time of onset. Nivolumab is a human G4 monoclonal antibody (IgG4) (HuMab) that binds to programmed death-1 receptor (PD-1) blocking its interaction with PD-L1 and PD-L2 ligands. It can be administered in two-week intervals or monthly. Some of the side effects related to nivolumab are: fatigue, pruritus with or without rash, musculoskeletal symptoms and nephritis. Most side effects are treated with corticosteroids.

Case report: Female patient, born 1936., with no significant comorbidities was in 2019 initially treated for NMIBC with TURBT followed by intravesical BCG. Due to local relapse the patient was treated with concomitant cisplatin based chemoradiotherapy. In July 2019 a CT scan revealed pelvic and paraaortic lymphadenopathy and the patient received one cycle of gemcitabine and cisplatin chemotherapy followed by nivolumab as second line therapy for metastatic urothelial cancer (mUC). Side effects related to nivolumab included mild rash, hypothyroidism and fatigue. She received nivolumab till April 2020 when stable disease was confirmed and therapy was paused for four months. In August 2020 a CT scan was performed revealing a new secondary lesion of right adrenal gland measuring 7x5 cm, a hepatic lymph node 16 mm and a right inguinal lymph node measuring 29mm. Cytology confirmed metastatic urothelial cancer. She was vaccinated for COVID 19 and influenza. MDT suggested laparoscopic adrenalectomy which was performed in August 2022 (PHD: metastatic urothelial cancer, 50% necrosis). Nivolumab was continued in two week intervals as „stop-and-go” therapy with good tolerability. After two years of nivolumab a subcutaneous tumour on right lower leg developed and was extirpated in July 2021, PHD: combination of basal and squamous cell carcinoma with negative margins. Last CT scan from September 2022 demonstrated regressive disease. Fatigue and hypothyroidism treated with levothyroxin and regular checkups are still present. Lab tests are in normal range. Bone scan was negative.

Conclusion: The patient is ECOG 0 and alive with metastatic urothelial cancer for 38 months treated with nivolumab for 37 months as „stop-and-go” therapy with good tolerability. Present side effects include fatigue, hypothyroidism treated with levothyroxin. Nivolumab can be used as a „stop-and-go” therapy in patients with urothelial cancer with acceptable toxicity treated within a MDT.

ŠTO JE KLJUČ ZA IMPLEMENTACIJU SKRBI USMJERENE NA PACIJENTA

KARABATIĆ S.¹, Šajnić A.¹, Miličević J.², Pleština S.¹, Jakopović M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za plućne bolesti Jordanovac

² Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
udruga.jedra@gmail.com

Uvod: Kvaliteta u zdravstvenom sustavu definirana je u smislu pružanja sigurne, brze, djelotvorne, pravedne i na pacijenta usmjerene skrbi (eng. Patient Centered Care, PCC). Prema definiciji PCC je pružanje skrbi s poštovanjem i odgovor na pacijentove primarne sklonosti, potrebe i vrijednosti.

Rasprava: Posljednjih godina model skrbi o pacijentu promijenio se od standardnog pristupa skrbi koji je identičan za sve pacijente do pristupa usmjerenog na pacijenta. Ipak, primjena PCC-a nije lak zadatak. Od članova zdravstvenog tima se očekuje da koriste PCC u okruženju akutne skrbi, ali se suočavaju s izazovima u pokušaju primjene PCC-a u svakodnevnim aktivnostima. Ti izazovi uključuju nedostatak sveobuhvatnih politika, nedovoljnu edukaciju na sveučilištima i u bolnicama, nedosljednosti u specifikaciji uloga različitih dionika u pružanju skrbi pacijentu, zanemarivanje svih aspekata pacijenta, neprikladna komunikacija između pružatelja zdravstvenih usluga i nedostatak radne snage. Danas se koncept PCC-a uzima u obzir u fazi planiranja obrazovnih sustava i procesa akreditacije bolnica i zdravstvenih ustanova te je postao često korišten žargon u obrazovnim grupama. Unatoč tome, postoji malo dostupnih dokaza u vezi s operativnom upotrebom ovog koncepta, a njegova odsutnost u sustavima zdravstvene skrbi diljem svijeta zabrinjava. 2019. godine objavljena je kvalitativna studija "Implementation of patient-centred care: which organisational determinants matter from decision maker's perspective?" koja naglašava da je pravodobnost i kontinuitet skrbi važna za PCC. Pravodobnost znači da pacijentov pristup liječenju odgovara hitnosti fizičkih ili psiholoških potreba tog pacijenta. Kako bi se mogla procijeniti hitnost situacije, potrebne su smjernice i vještine onih koji imaju prvi kontakt s pacijentom. Pokazalo se da razmjeri birokracije utječu na pravovremenost liječenja, uključujući: odobravanje i nadoknadu terapija, kupnju posebne opreme za kućnu njegu i anamnezu podataka nerelevantnih za potrebe skrbi. Fleksibilnost skrbi smatrala se neophodnom za pružanje PCC-a, što implicira da procesi i pojedinci dopuštaju prilagodbe koje cijene pacijentove svakodnevne potrebe i preferencije.

Zaključak: Interna komunikacija i umrežavanje su ključni za osiguranje PCC-a, koji će uključiti različite discipline u formalnu suradnju te će ovisiti o specifičnim pacijentovim potrebama. Integracija različitih baza znanja za odluke o medicinskom liječenju i uključivanje dodatnih nemedicinskih perspektiva u proces skrbi opisani su kao prednosti formalnih struktura suradnje. Donositelji odluka opisali su komunikaciju i međusobno uvažavanje unutar organizacije kao ključnu odrednicu za dobro ozračje za pacijente i članove zdravstvenog tima.

Ključne riječi: pacijent u središtu skrbi, komunikacija, onkološka skrbi

WHAT ARE THE KEY FACTORS IN IMPLEMENTING PATIENT CENTERED CARE?

KARABATIĆ S.¹, Šajnić A.¹, Miličević J.², Pleština S.¹, Jakopović M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Pulmology Jordanovac

² University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Quality in the health care system is defined in terms of providing safe, faster, efficient, equitable patient-centered care (PCC). As defined, PCC is the provision of care with respect and sensitivity to the patient's primary preferences, needs, and values.

Discussion: In recent years, the patient care model has changed from a standard approach to care that is identical for all patients to a patient-centered approach. However, applying PCC is not an easy task. Health care team members are expected to use PCC in the acute care setting, but face challenges in trying to apply PCC in everyday activities. These challenges include the lack of comprehensive policies, insufficient education at universities and hospitals, inconsistencies in the specification of the role of different stakeholders in providing patient

care, neglect of all aspects of the patient, inadequate communication between health care providers and lack of manpower. Today, the concept of PCC is taken into account in the planning phase of educational systems and the accreditation process of hospitals and health institutions and has become a frequently used jargon in educational groups. Despite this, there is little evidence available on the operational use of this concept, and its absence in healthcare systems worldwide is a cause for concern. In 2019, a qualitative study “Implementation of patient-centered care: which organizational determinants are important from the perspective of decision-makers?” was published, which emphasizes that timeliness and continuity of care are important for PCC. Timeliness means that the patient’s access to treatment corresponds to the urgency of the patient’s physical or psychological needs. In order to be able to assess the urgency of the situation, the guidance and skills of those who have the first contact with the patient are needed. The extent of bureaucracy has been shown to affect the timeliness of treatment, including: authorization and reimbursement of therapy, purchase of special equipment for home care, and history of data irrelevant to the needs of care. Flexibility of care was seen as key to providing PCC, implying that processes and individuals allow for adjustments that value the patient’s day-to-day needs and preferences.

Conclusion: Internal communication and networking are crucial for ensuring PCC, which will involve different disciplines in formal collaboration and will depend on the specific needs of the patient. Integrating different knowledge bases for medical treatment decisions and incorporating additional non-medical perspectives into the care process are described as advantages of formal collaborative structures. Decision makers described communication and mutual respect within the organization as a key determinant of a good atmosphere for patients and healthcare team members.

Key words: patient-centered care, communication, oncology care



USPOREDBA UČESTALOSTI POJAVE VISOKOG OPTEREĆENJA TUMORA MUTACIJAMA U TUMORIMA S VISOKOM MIKROSATELITNOM NESTABILNOŠĆU I NEDOSTATNOŠĆU HOMOLOGNE REKOMBINACIJE

PRISELAC S.*¹, MEŽNARIĆ LJ.*¹, Prejac J.^{2,3}, Dedić Plavetić N.^{1,2}, Pleština S.^{1,2}

¹ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

³ Sveučilište u Zagrebu

• Stomatološki fakultet

sara.priselac@gmail.com

Uvod: Opterećenje tumora mutacijama (TMB, eng. tumor mutation burden) opisuje količinu mutacija u genomu tumora. Izražava se kao broj mutacija po megabazi (mut/Mb). Veći TMB povezan je s boljim odgovorom na terapiju inhibitorima imunskih nadzornih točaka u nekim tumorima, stoga je TMB klinički važan podatak. Mikrosatelitna nestabilnost (MSI, eng. microsatellite instability) i nedostatna homologna rekombinacija (HRD, eng. homologous recombination deficiency) su stanja koje podržavaju neispravno umnažanje DNA. Visoku MSI (MSI-H) i HRD dosadašnja su istraživanja povezala s višim TMB. Cilj našeg rada bio je odrediti postoji li razlika u učestalosti visokog TMB u grupi s MSI-H u odnosu na one s HRD u uzorcima malignih tumora analiziranih sekvencioniranjem nove generacije (NGS, eng. next generation sequencing).

Materijali i metode: NGS je metoda koja obuhvaća skup testova u kojima se uspoređuje DNA zdravih stanica i DNA izolirana iz tumora te se na taj način može uočiti mutacija specifična za tumor. Korišten je test FoundationOne®CDx (Roche, FMI Germany GmbH). Analizirani su uzorci malignih tumora različitih primarnih sijela. Kao visoki TMB uzeta je vrijednost ≥ 10 mut/Mb. Od gena čije mutacije dovode do HRD analizirali smo *ATM*, *BRCA1/2*, *CDK12*, *CHEK1/2*, *FANCA*, *FANCL*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51* i *RAD51C*. Za statističku analizu je korišten chi kvadrat test, razina značajnosti uzeta je kao $p < 0.05$.

Rezultati: Analizirali smo rezultate 100 NGS testova. Izdvojili smo skupinu uzoraka s MSI-H i skupinu s HRD. Unutar svake skupine smo prebrojali uzorke s visokim TMB. U MSI-H skupini od ukupno 6 uzoraka visok TMB smo našli u njih 5 ($5/6 = 83\%$). U HRD skupini od ukupno 20 uzoraka visok TMB ima njih 5 ($5/20 = 25\%$). Učinjenim chi kvadrat testom ispitano je ima li statistički značajne razlike u učestalosti TMB između dvije skupine. Učestalost TMB u skupini MSI-H je statistički značajno veća nego u skupini HRD ($X^2 = 6,6354$, $p = 0,01$).

Zaključak: Prema navedenim rezultatima postoji statistički značajna razlika između učestalosti visokog TMB u skupinama uzoraka sa MSI-H i HRD. Visok TMB bolje korelira s MSI-H, nego s alteracijama gena za HRD. Ograničenje ovog istraživanja je malen broj uzoraka te će se buduće analize napraviti na većem broju.

*Ovi autori su jednako pridonijeli radu.

A COMPARISON OF HIGH TUMOR MUTATION BURDEN INCIDENCE IN TUMORS WITH HIGH MICROSATELITE INSTABILITY AND HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY

PRISELAC S.*¹, MEŽNARIĆ LJ.*¹, Prejac J.^{2,3}, Dedić Plavetić N.^{1,2}, Pleština S.^{1,2}

¹University of Zagreb
• School of medicine

²University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

³University of Zagreb
• School of Dental Medicine

Introduction: Tumor mutation burden (TMB) measures the number of mutations in a tumor's genome. It is expressed as a number of mutations per megabase (mut/Mb). High TMB correlates with a better response to immune checkpoint inhibition therapy in some tumors, hence it is a clinically important parameter. Microsatellite instability (MSI) and homologous recombination deficiency (HRD) are conditions which support imperfect DNA replication. High MSI (MSI-H) and HRD have been shown by previous studies to correlate with a high TMB. The aim of this study was to examine malignant tumor samples analyzed with next generation sequencing (NGS) and determine if there is a difference in proportion of samples with high TMB in the group with MSI-H in comparison to the group with HRD.

Materials and methods: NGS is a method covering various tests which compare the DNA of healthy cells to the DNA isolated from tumor cells and find mutations which are tumor specific. The test used was FoundationOne®CDx (Roche, FMI Germany GmbH). Analyzed samples originated from malignant tumors of various primary sites. The value of ≥ 10 mut/Mb was used as the cut-off for high TMB. Mutations in *ATM*, *BRCA1/2*, *CDK12*, *CHEK1/2*, *FANCA*, *FANCL*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51* and *RAD51C* were regarded as causing HRD. The chi-squared test was used for statistical analysis. The level of significance was set to $p < 0.05$.

Results: The results of 100 NGS tests were analyzed. Samples were split into a group with MSI-H and a group with HRD. Each group was counted for the number of samples with high TMB. The MSI-H group of 6 samples in total had 5 with a high TMB ($5/6 = 83\%$). The HRD group of 20 samples in total had 5 with a high TMB ($5/20 = 25\%$). The chi-squared test examined if there is a statistically significant difference in the proportion of samples with a high TMB between the two groups. The proportion of samples with a high TMB was larger in the group with MSI-H than in the group with HRD ($X^2 = 6.6354$, $p = 0.01$).

Conclusion: According to the results, there is a statistically significant difference in the incidence of samples with a high TMB in the MSI-H and HRD groups. A high TMB correlates better with MSI-H than with alterations in genes for HRD. The limitation of this study was a small number of samples. Future studies will be done on a larger cohort.

*These two authors contributed equally to this work.

INCIDENCIJA I ISHODI VENSkih TROMBOEMBOLIJSKIH DOGAĐAJA U KOHORTI AMBULANTNIH BOLESNIKA S METASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM S DOKAZANIM MUTACIJAMA U RAS I BRAF GENU: RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNA MULTICENTRIČNA STUDIJA

JOVIĆ ZLATOVIĆ J.¹, Bevanda M.², Skelin M.^{3,4}, Grubišić-Čabo F.¹, Krečak I.¹, Marijanović I.⁵, Telesmanić Dobrić V.⁶, Curić Z.⁷, Omrčen T.⁸

¹ Opća bolnica Šibenik

• Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju

² Sveučilišna klinička bolnica Mostar

• Klinika za unutarnje bolesti

³ Opća bolnica Šibenik

• Odjel bolničke ljekarne

⁴ Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

⁵ Sveučilišna klinička bolnica Mostar

• Klinika za onkologiju

⁶ Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

⁷ Opća bolnica Dubrovnik

• Odjel za onkologiju

⁸ Klinički bolnički centar Split

• Klinika za onkologiju i radioterapiju

josipa_jovic@yahoo.com

Uvod: Venske tromboembolije (VTE) su česti uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mKRK). Mutacije onkogena KRAS i BRAF povezane su s povećanim rizikom od VTE. Cilj ove studije bio je ispitati incidenciju i preživljenje u kohorti bolesnika s mKRK koji su nositelji KRAS/NRAS/BRAF mutacija.

Metode: Ovo je retrospektivo-prospektivna analiza 134 ambulanta bolesnika s mKRK i dokazanim KRAS/NRAS/BRAF mutacijama koji su liječeni u tri hrvatska onkološka centra (Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Opća bolnica Zadar i Opća bolnica Dubrovnik) od lipnja 2013. do ožujka 2020. Minimalno praćenje bolesnika je bilo godinu dana. VTE je bila definirana kao duboka venska tromboza (DVT) i/ili plućna embolija (PE) koja je nastala 6 mjeseci prije ili u bilo koje vrijeme nakon dijagnoze mKRK. Primarni cilj istraživanja bila je incidencija VTE i preživljenje bolesnika s KRAS/NRAS/BRAF mutiranim mKRK s obzirom na primarnu lokalizaciju tumora (lijevo/desno). Karakteristike bolesnika prikazane su kao medijan s interkvartalnim rasponom (IQR) za kontinuirane varijable, ili u obliku apsolutnih vrijednosti s postocima za kategoričke varijable. Multivarijatna logistička regresijska analiza korištena je za istraživanje prediktora povezanih s VTE za kategoričke varijable. Kaplan-Meirova analiza s log-rank testom korištena je za testiranje preživljenja između skupina. Svi testovi su bili dvostrani. Razina statističke značajnosti postavljena je na Alfa=0.05.

Rezultati: Medijan dobi iznosio je 68 godina (IQR 61–75). Od 134 bolesnika s mKRK i RAS/BRAF mutacijom 67% su bili muškarci, dobrog općeg stanja (ECOG PS 0–1) bilo je njih 95%. Mutacije KRAS/NRAS i BRAF gena dokazane su u 92% i 8% bolesnika. Karcinomi desne strane debelog crijeva dijagnosticirani su u 33% bolesnika. Nakon medijana praćenja od 21 mjesec (IQR 13–33) kod 33 bolesnika (24, 6%) dijagnosticiran je VTE. Rezultati multivarijatne logističke regresije nakon prilagodbe za nezavisne prediktore VTE uključujući komorbiditete, varikozitete, bevacizumab, kemoterapiju, onkogene mutacije i primarnu lokalizaciju tumora potvrdili su da tumori desne strane debelog crijeva predstavljaju značajno veći rizik za nastanak VTE u bolesnika s RAS/BRAF mutacijama (OR = 5.75; 95% CI: 1.68–19.72, p=0,005) u usporedbi s tumorima koji su se nalazili na lijevoj strani. Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju između promatranih skupina budući da je medijan ukupnog preživljenja (mOS) iznosio 26 mjeseca za bolesnike s tumorima lijeve strane, te 23 mjeseca za tumore desne strane debelog crijeva (HR = 1.35, 95% CI: 0.84–2.16, p=0,21). Nije primjećena statistički značajna razlika u mOS između bolesnika sa ili bez VTE kojima je primarna lokalizaciju tumora bila desno (HR = 0.61, 95% CI: 0.29–1.26, p=0,18) u odnosu na bolesnike s lijevo lokaliziranim tumorima (HR = 1.11, 95% CI: 0.52–2.34, p=0.79).

Zaključak: Tumori desne strane debelog crijeva bili su statistički značajno povezani s većim rizikom za nastanak VTE u skupini bolesnika s mutiranim KRAS/NRAS/BRAF mKRK u odnosu na istu skupinu u kojoj se

navedeni tumor nalazio na lijevoj strani. Nije bilo razlike u preživljenu u promatranim skupinama (lijevo/desno) bolesnika s mKRK s RAS/BRAF mutacijama. Potrebna su daljnja istraživanja s nezavisnim uzorcima koja bi potvrdila ili opovrgnula rezultate ovog istraživanja.

Ključne riječi: Kolorektalni karcinom, KRAS, BRAF, Venska tromboembolija, Desna strana, Lijeva strana, Lokalizacija tumora

INCIDENCE AND OUTCOMES OF VENOUS TROMBOEMBOLISM IN A COHORT OF AMBULATORY PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER WITH RAS AND BRAF GENES MUTATION. A RETROSPECTIVE-PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

JOVIĆ ZLATOVIĆ J.¹, Bevanda M.², Skelin M.^{3,4}, Grubišić-Čabo F.¹, Krečak I.¹, Marijanović I.⁵, Telesmanić Dobrić V.⁶, Curić Z.⁷, Omrčen T.⁸

¹General Hospital Šibenik

• Department of Oncology, Hematology and Clinical Immunology

²University Clinical Hospital Mostar, Mostar

• Department of Internal Medicine

³General Hospital Šibenik

• Department of Pharmacy

⁴University of Rijeka

• School of medicine

⁵University Clinical Hospital Mostar

• Department of Oncology

⁶General Hospital Zadar

• Department of Oncology and Nuclear medicine

⁷General Hospital Dubrovnik

• Department of Oncology

⁸Clinical Hospital Centre Split

• Department of Oncology and Radiotherapy

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is a frequent cause of morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)¹. The mutation of the KRAS and BRAF oncogenes have been associated with increased risk of VTE². The aim of this study was to describe incidence of VTE and survival in a cohort of patient with KRAS/NRAS/BRAF-mutated mCRC.

Methods: This is a retrospective-prospective analysis of 134 ambulatory patients with KRAS/NRAS/BRAF-mutated mCRC who were treated in three Croatian oncologic centers (General Hospital of Šibenik-Knin County, General Hospital Zadar and General Hospital Dubrovnik) from June 2013. to March 2020. Minimum follow-up was 1 year. VTE was defined as deep venous thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) occurred 6 months before or at any time after the diagnosis of mCRC. The primary endpoint was incidence of VTE and survival regarding the localization of tumor for patients with KRAS/NRAS/BRAF-mutated mCRC. Characteristics of patients were presented as median with interquartile range (IQR) for continuous variables, or as absolute values with percentages for categorical variables. Multivariate logistic regression analysis were used for exploring predictors associated with VTE for categorical variables. Kaplan-Meier analysis with log-rank test was used to test survival between groups. All tests were two-sided. The significance level was set to Alpha = 0.05.

Results: Median age was 68 years (IQR61-75). Of 134 included patients with RAS/BRAF mutated mCRC, 67% were men and 95% had a good performance status (ECOG PS 0-1). KRAS/NRAS and BRAF mutations were detected in 92% and 8% of patients, respectively. Right-sided colon cancers were diagnosed in 33% of patients. With a median follow-up time of 21 months (IQR 13–33) thirty three patients (24.6%) developed of VTE. The results of multivariate stepwise logistic regression analysis after adjustment for independent baseline predictors of VTE including varicosis, comorbidity, bevacizumab, chemotherapy, oncogene mutations and tumor sidedness confirmed that right-sided tumors were significant predictors of VTE in RAS/BRAF-mutated patients (OR = 5.75; 95% CI:1.68 – 19.72 p=0.005) compared to the left-sided localization of tumor. Median overall survival (mOS) was 26 months for patients with left-sided and 23 months for right-sided RAS/BRAF-mutated tumors (HR= 1.35, 95% CI:0.84–2.16, p=0,21). No statistically significant mOS was observed between patients with or without VTE according to right-sided tumors (HR = 0.61, 95% CI:0.29–1.26, p=0,18), and left-sided tumors (HR = 1.11, 95% CI:0.52–2.34, p=0.79).

Conclusion: Right-sided tumor location was significantly associated with a increased risk of VTE compared to the left-sided localized tumores in a cohort of patients with KRAS/NRAS/BRAF-mutated mCRC. There was not statistical significant difference regarding OS in both cohort of patients. Independent sample in a larger study is necessary to confirm these findings.

Keywords: Colorectal cancer, KRAS, BRAF, Venous thromboembolism, Right, Left, Tumor location

LITERATURA / LITERATURE :

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632–4.
2. Ades S, Kumar S, Alam M, Goodwin A, Weckstein D, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost.* 2015;13:998–1003.

INICIJALNA ISKUSTVA S PERKUTANOM CT-OM VOĐENOM KRIOABLACIJOM ZA TERAPIJU TUMORA BUBREGA, KOSTI I PLUĆA

NOVOSEL L.¹, Ivica Sjekavica I.¹, Bolanča Čulo K.¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

novosel0701@gmail.com

Uvod: Perkutana krioablacija predstavlja minimalno invazivnu perkutanu opciju liječenja malignih bolesti bubrega, pluća i kosti, koja se primjenjuje u svijetu više od 20 godina. Zbog svojih karakteristika niske invazivnosti, preciznosti i smanjenog rizika komplikacija prema kirurškim i ostalim ablacijskim tehnikama, preporuča se kao opcija liječenja kod karcinoma bubrega stadija T1a, metastatskih lezija pluća dimenzije do 3 cm i litičnih metastaza kosti. Iako inicijalno namijenjena prvenstveno pacijentima starije dobi s komorbiditetima i kontraindikacijama za kirurško liječenje, noviji rezultati pokazuju da ablacijske metode postižu onkološke ishode usporedive s kirurgijom te da se mogu koristiti kod većine pacijenata s lokaliziranom onkološkom bolesti. Primjenom kriosondi, koje se pod kontrolom CT navode u tumor, postiže se kroz dva ciklusa zaleđivanja u leziji temperature do –140 C, primjenom plina Argona, što uzrokuje destrukciju tumorskih stanica uz minimalno oštećenje okolnog parenhima tretiranog organa kao i okolnih vitalnih struktura.

Materijali i metode: Kod 6 pacijenata (3 žene i 3 muškarca) dobi od 56 do 75 godina se u razdoblju od 7–9. mj. 2022. prvi put u našoj ustanovi izvela metoda perkutane krioablacije pod kontrolom CT-a. Primjenom IceFX krioablacijskog sustava liječeni su: 3 pacijenta sa svjetlostaničnim RCC bubrega stadija T1a (dimenzije veće od 3 cm, koje su lokacijom u parenhimu bubrega, u blizini kanalnog sustava bili pod povišenim rizikom komplikacija), 2 pacijenta s litičnim metastazama u kostima od karcinoma dojke i karcinoma kolona (u torakalnoj kralježnici i zdjelici) i 1 pacijentica s metastatskim karcinomom kolona u pluća dimenzije 15 mm. Procedura se izvela u općoj anesteziji ili sedaciji, a svi pacijenti su otpušteni idući dan nakon zahvata. Korištene su do 3 kriosonde po zahvatu, ovisno o dimenziji tumora. Pacijenti se prate mjesec dana nakon zahvata kontrolnim CT ili MR pregledom te svakih 6 mjeseci po daljnjem protokolu praćenja.

Rezultati: Kod svih pacijenata krioablacija se pokazala sigurnom metodom minimalno invazivnog liječenja, bez zabilježenih značajnih komplikacija. Kod jedne pacijentice s karcinomom bubrega dimenzije 4 cm zabilježena je postproceduralno perirenalna hemoragija, koja nije zahtijevala daljnje liječenje niti nadoknadu krvi. Kod pacijenta s krioablacijom pluća nije zabilježen pneumotoraks niti druge komplikacije. Kod koštanih metastaza nije zabilježena pojava ozljeda neuralnih struktura kod pacijenta s promjenama u torakalnoj kralježnici. Na kontrolnim snimkama nakon mjesec dana kod svih pacijenata nisu pronađeni znakovi lokalnog recidiva ili rezidua tumorskih lezija.

Zaključak: Krioablacija zbog izostanka dostupnosti tehnologije nije bila do sada primjenjivana kao metoda minimalnog invazivnog liječenja onkoloških pacijenata u Hrvatskoj. Inicijalna institucionalna iskustva iz KBC Sestre Milosrdnice pokazuju da se radi o sigurnoj i provjerenoj metodi liječenja, koja se najčešće koristi u liječenju primarnih karcinoma bubrega te metastaza u plućima te litičnih metastaza koštanog sustava, prvenstveno kod radiorezistentnih tumora.

INITIAL EXPERIENCE WITH PERCUTANEOUS CT GUIDED CRYOABLATION THERAPY FOR KIDNEY, BONE AND LUNG TUMORS

NOVOSEL L.¹, Ivica Sjekavica I.¹, Bolanča Čulo K.¹

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice
• Department of Diagnostic and interventional Radiology

Introduction: Percutaneous cryoablation presents a minimally invasive treatment option of malignant disease in the kidney, lungs and bones, which is used worldwide for more than 20 years. Due to the characteristics of being minimally invasive, precise and with reduced complication rates compared to surgical resection and even other ablation techniques, it is recommended as a treatment option for T1a stage of kidney RCC, metastatic lesions of the lungs up to 3 cm in diameter and bone osteolytic lesions. It was initially intended for older patients with comorbidities and contraindications for surgery, recent studies show oncological outcomes of ablation to be comparable to surgery and that it can be used in the majority of patients with localized oncological disease. With the use of cryoprobes, which are placed inside the lesion under CT guidance, freezing with temperatures as low as minus 140C is achieved through 2 cycles of ablation. This causes the destruction of tumor cells with minimal damage to the surrounding parenchyma and vital structures.

Materials and methods: Six patients (3 female and 3 male) age 56 to 75 were treated for the first time using CT guided percutaneous cryoablation from July to September 2022 at our institution. IceFX cryoablation system was used to treat: 3 patients with T1a renal carcinoma (size greater than 3 cm, located in the renal parenchyma, near the collecting system with higher risk of procedural complications), 2 patients with lytic bone metastasis (from breast and colon cancer located in the thoracic spine and pelvis) and 1 patient with lung metastasis from colon cancer (15 mm in diameter). All procedures were performed under general anesthesia or sedation and all patients were discharged the next day. Up to three cryoprobes were used per procedure, depending on the size of the lesion. Patients are followed-up with CT or MRI scan after one month and every 6 months after that.

Results: In all patients, cryoablation proved to be a safe method of minimally invasive treatment, with no significant complications recorded. In one patient with kidney cancer measuring 4 cm, postprocedural perirenal hemorrhage was noted, which did not require further treatment or blood replacement. No pneumothorax or other complications were seen in the patient after lung cryoablation. In the case of bone metastases, no injuries to neural structures were observed. No signs of local recurrence or residual tumor lesions were found on the one month follow-up scans in all patients.

Conclusion: Cryoablation, due to the lack of availability of this technology, has not been used as a method of minimally invasive treatment of oncological patients in Croatia until now. Initial institutional experience from KBC Sestre Milosrdnice show that it is a safe and effective method of treatment, which is most often used in the treatment of primary kidney cancer and metastases in the lungs and lytic metastases of the skeleton primarily in radioresistant tumors.

UTJECAJ DOBA DANA PRIMJENE PEMBROLIZUMABA NA PREŽIVLJENJE U PACIJENATA S METASTATSKIM MELANOMOM

GOLČIĆ M.¹, Jerković I.¹, Skočilić I.¹, Zahirović D.¹, Marušić J.¹, Špondreht M.¹, Beg A.¹, Polić N.¹, Golčić G.¹, Dobrila-Dintinjana R.¹, Mikolašević I.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za radioterapiju i onkologiju
marin.golcic@gmail.com

Uvod: Metastatski melanom je proširena maligna bolest podrijetla melanocita, za koju je zadnjih desetak godina postignut revolucionaran napredak u liječenju. Najnovija istraživanja o bolesnicima liječenim imunoterapijom govore da u gotovo trećine bolesnika nema znakova bolesti u 6.5 godina praćenja. Međutim i dalje nema dovoljno podataka o čimbenicima koji utječu na uspjeh imunoterapije, iako se unos vlakana, antibiotika, probiotika i mikrobiom spominju kao neki od važnijih faktora. Novija istraživanja naglašavaju i važnost doba dana kada se primjenjuje imunoterapija, jer je prema studiji MEMOIR pokazano kako pacijenti koji su imali barem 20% infuzija iza 16:30h imaju značajno lošije ukupno preživljenje (HR 2.04). S obzirom da se u KBC-u Rijeka

zbog organizacije posla veliki broj imunoterapija aplicira u popodnevnim satima, istražili smo povezanost aplikacija imunoterapija u određeno doba dana u odnosu na preživljenje i stopu odgovora.

Materijali i metode: Ukupno smo analizirali 25 pacijenata s metastatskim melanomom koji su primali pembrolizumab između 2017–2021 i imali barem jednu kontrolnu radiološku obradu. Pacijente smo podijelili, radi ravnomjernosti skupina, ovisno jesu li više od 50% imunoterapija primili u popodnevnim satima (P) ili manje (U)

Rezultati: Većina pacijenata su bili muškog spola (N=15, 60%), prosječne dobi 65.4 godine (± 12.9). Najčešće sijelo primarnog tumora bilo je na trupu (N=10, 40%), a najčešća sijela metastaza bila su limfni čvorovi (N=13, 52%) i pluća (N=8, 32%). Za većinu bolesnika, pembrolizumab je bio prva linija liječenja (N=18, 72%). Ukupno preživljenje iznosilo je 33.9 mjeseci (± 19.9), dok je 11 pacijenata (44%) preminulo do ovog trenutka. Nije bilo razlike u ukupnom preživljenju između U i P (36.0 vs 32.3 mj., log rank $p=0.86$). Stopa radiološkog odgovora iznosila je 40%, bez statističke razlike U vs. P (27.3% vs. 50%, $p>0.05$).

Zaključak: Stopa odgovora u registracijskoj studiji za pembrolizumab iznosila je oko 40%, uz prosječno preživljenje od 38 mjeseci. Rezultati stope odgovora i preživljenja pacijenata liječenih u KBC-u Rijeka su u skladu s navedenim rezultatima, a pacijenti koji su imali više od 50% infuzija u popodnevnim satima nemaju kraće preživljenje niti manju stopu odgovora od pacijenata s dominantno jutarnjim aplikacijama. Ipak, zbog malog broja pacijenata su potrebna dodatna istraživanja.

INFLUENCE OF THE TIME OF DAY OF PEMBROLIZUMAB APPLICATION ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

GOLČIĆ M.¹, Jerković I.¹, Skočilić I.¹, Zahirović D.¹, Marušić J.¹, Špondreht M.¹, Beg A.¹, Polić N.¹, Golčić G.¹, Dobrila-Dintinjana R.¹, Mikolašević I.¹

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

Introduction: Metastatic melanoma is a malignant disease derived from melanocytes, which has experienced dramatic progress in treatment over the last ten years. The latest research on patients treated with immunotherapy shows that in almost a third of patients, there are no signs of the disease in the 6.5 years of follow-up. However, there is still not enough data on the factors that influence the success of immunotherapy, although the intake of fiber, antibiotics, probiotics, and the microbiome are mentioned as some of the more important factors. Newer research also emphasizes the importance of the time of day when immunotherapy is administered because, according to the MEMOIR study, it was shown that patients who had at least 20% of infusions after 4:30 pm had significantly worse overall survival (HR 2.04). Considering that at KBC Rijeka, due to the organization of the outpatient clinic, a large number of immunotherapies are applied in the afternoon, we investigated the association between the time of the immunotherapy application with survival and response rate.

Materials and methods: In total, we analyzed 25 patients with metastatic melanoma who received pembrolizumab between 2017–2021 and had at least one radiological follow-up. We divided the patients due to the balance between groups, whether more than 50% of the immunotherapy was received in the afternoon (P) or less (U).

Results: The majority of patients were male (N=15, 60%), with an average age of 65.4 years (± 12.9). The most common site of the primary tumor was on the trunk (N=10, 40%), and the most common sites of metastasis were lymph nodes (N=13, 52%) and lungs (N=8, 32%). For the majority of patients, pembrolizumab was the first-line treatment (N=18, 72%). Overall survival was 33.9 months (± 19.9), while 11 patients (44%) had died during the follow-up. There was no difference in overall survival between U and P (36.0 vs 32.3 months, log-rank $p=0.86$). The radiological response rate was 40%, with no statistical difference between U vs. P (27.3% vs. 50%, $p>0.05$).

Conclusion: The response rate in the registration study for pembrolizumab was about 40%, with a median survival of 38 months. The results of the response rate and survival of patients treated at KBC Rijeka are in accordance with the stated results, and patients who had more than 50% of infusions in the afternoon did not have a shorter survival or a lower response rate than patients with predominantly morning applications. However, additional research is needed due to the small number of patients.

UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA BOLESNIKE S NOVOOTKRIVENIM KOLOREKTALNIM RAKOM U OPĆIM BOLNICAMA (OB) ZADAR, ŠIBENIK I DUBROVNIK.

DILBER I.¹, Jović Zlatović J.², Curić Z.³, Nalbani M.³, Bilić Knežević S.¹

¹Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

²Opća bolnica Šibenik

• *Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju*

³Opća bolnica Dubrovnik

• *Odjel za onkologiju*

ivodilber81@gmail.com

Uvod: Kolorektalni rak je najučestalija zloćudna bolest u Republici Hrvatskoj. Godišnje prosječno oboli oko 3600 osoba, od čega 60% muškaraca. Po smrtnosti od zloćudnih bolesti kolorektalni rak je na drugom mjestu, iza raka pluća. Stoga je iznimno važno dijagnosticirati kolorektalni rak u što ranijem stadiju bolesti radi boljeg ishoda liječenja. Za vrijeme Covid-19 pandemije zabilježen je smanjen broj obavljenih kolonoskopija i odaziv na program ranog otkrivanja raka debelog crijeva.

Materijali i metode: Cilj ovog istraživanja je retrospektivno evaluirati utjecaj COVID-19 pandemije na bolesnike s novootkrivenim kolorektalnim rakom u periodu od 01.04.2020. do 30.09.2021. (za vrijeme Covid-19 pandemije) u odnosu na period od 01.04.2018. do 30.09.2019. (vrijeme prije COVID-19 pandemije) u tri županijske bolnice.

Istraživanje je uključilo 542 bolesnika kojima je kolorektalni rak dijagnosticiran u OB Zadar, OB Šibenik i OB Dubrovnik. Podaci su skupljeni pretragom bolničkog informatičkog sustava. Uspoređivali smo broj i opće stanje bolesnika, dob, stadij bolesti, te vrstu operacije primarnog tumora (elektivno vrs hitno).

Od analiziranih 542 bolesnika, 271 bolesnik u periodu prije Covid-19 pandemije, te 271 bolesnik za vrijeme Covid-19 pandemije.

Rezultati: Statistički nije bilo značajne razlike u dobi, spolu, performance statusu i stadiju bolesti prije i za vrijeme Covid-19 pandemije, ali je zabilježena statistički značajna razlika u broju hitnih operacija u odnosu na elektivne zahvate za vrijeme Covid-19 pandemije u usporedbi s vremenom prije pandemije (23% i 77% vrs 15.7% i 84.3%; $P=0.045$).

Zaključak: Odgađanje ili otkazivanje preventivnih pregleda može dovesti do odgode liječenja i dijagnosticiranja zloćudne bolesti u višim stadijima bolesti. Ovo istraživanje je pokazalo da je COVID-19 pandemija imala značajan utjecaj na vrstu operativnog zahvata što se može povezati sa smanjenim brojem preventivnih pregleda u sekundarnim zdravstvenim ustanovama, odnosno smanjenim odazivom na program za rano otkrivanje raka debelog crijeva.

IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED COLORECTAL CANCER IN THE GENERAL HOSPITALS (GH) OF ZADAR, SIBENIK AND DUBROVNIK

DILBER I.¹, Jović Zlatović J.², Curić Z.³, Nalbani M.³, Bilić Knežević S.¹

¹General Hospital Zadar

• *Department of Oncology and Nuclear medicine*

²General Hospital Šibenik

• *Department of Oncology, Hematology and Clinical Immunology*

³General Hospital Dubrovnik

• *Department of Oncology*

Introduction: Colorectal cancer is the most common malignant disease in Croatia. An average incidence is 3,600 people, of which 60% are men. In terms of mortality from malignant diseases, colorectal cancer is on the second place, after lung cancer. Therefore, it is extremely important to diagnose colorectal cancer at the earliest stage of the disease for a better treatment outcome. The Covid-19 pandemic caused screening tests (colonoscopy) to be halted and delayed.

Materials and methods: The aim of this research is to retrospectively evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on patients with newly diagnosed colorectal cancer in the period from April 1, 2020. until 30.09.2021. (during the Covid-19 pandemic) compared to the period from April 1, 2018. until 30.09.2019. (time before the COVID-19 pandemic) in three county hospitals. The research included 542 patients who were diagnosed with colorectal cancer in GH Zadar, GH Šibenik and GH Dubrovnik. The data were obtained from electronic hospital data base. We compared the number and general condition of patients, age, the stage of the disease, and the type of primary tumor surgery (elective vs urgent). Of the analyzed 542 patients, 271 patients were in the period before the Covid-19 pandemic, and 271 patients were during the Covid-19 pandemic.

Results: There was no statistically significant difference in age, sex, performance status and disease stage before and during the Covid-19 pandemic, but a statistically significant difference was found in the number of emergency operations compared to elective procedures during the Covid-19 pandemic compared to time before the pandemic (23% and 77% vs. 15.7% and 84.3%; $P=0.045$).

Conclusion: Postponement or cancellation of preventive examinations can lead to delay in treatment and diagnosis of malignant disease in higher stages of the disease. This research showed that the COVID-19 pandemic had a significant impact on the type of surgery, which can be associated with a reduced number of preventive examinations in secondary healthcare institutions, i.e. a reduced response to the program for the early detection of colon cancer.

KLINIČKA VRIJEDNOST ODREĐIVANJA KINETIKE OMJERA NEUTROFILA I LIMFOCITA (NLR) KAO BIOMARKERA ODGOVORA I TOKSIČNOSTI NA IMUNOTERAPIJU U BOLESNIKA S UZNAPREDOVALIM UROTELNIM KARCINOMOM: ANALIZA JEDNOG CENTRA

MILETIĆ M.¹, Brčić H.¹, Franceschi D.¹, Prgomet Sečan A.¹, Murgić J.¹, Jazvić M.¹, Fröbe A.^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
• Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

² Sveučilište u Zagrebu
• Stomatološki fakultet
mmileti90@gmail.com

Uvod: Omjer neutrofila i limfocita (NLR) prepoznat je kao mogući biomarker odgovora na imunoterapiju (IO), ali malobrojne studije su istraživale kinetiku NLR-a tijekom IO liječenja. Naš cilj je bio istražiti kinetiku NLR-a i ispitati njegovu povezanost s ishodima liječenja u kohorti bolesnika s uznapredovalim urotelnim karcinomom (aUC) liječenih IO.

Materijali i metode: Retrospektivno smo analizirali podatke bolesnika s aUC koji su liječeni IO. Odredili smo NLR prije početka liječenja IO i prije svakog ciklusa IO te smo, uz ostale karakteristike bolesnika, analizirali njihovu povezanost s ukupnim preživljenjem (OS). Korištena je univarijatna i multivarijatna Coxova regresijska statistička analiza. Medijan NLR na početku je proizvoljno uzet kao prag za analize preživljenja.

Rezultati: Ukupno smo uključili 43 bolesnika, 44% je imalo 1 Bellmunt rizični faktor, 14% bolesnika 2, a 2% je imalo 3 Bellmunt rizična faktora. Medijan NLR-a prije početka IO iznosio je 2.7, a 57% bolesnika su imali povišen NLR. Vrijednost NLR-a bila je veća u bolesnika s većim stadijem bolesti, miješanom histologijom i većim brojem Bellmunt rizičnih faktora ($p<0.01$). Medijan OS-a iznosio je 3 mjeseca za bolesnike s $NLR>2.7$, a 9 mjeseci za one s nižim NLR-om (HR 2.6, $p=0.01$). Nadalje, povišen NLR bio je značajno povezan s lošijim OS-om u svim procijenjenim vremenskim točkama ($p<0,05$). Osim NLR-a, broj Bellmunt faktora rizika i prethodna operacija bili su također povezani s lošijim OS-om u univarijantnoj analizi, međutim, multivarijantnom analizom NLR nije uspio zadržati značajnu povezanost s OS-om (HR 1.9, $p=0,07$). Longitudinalnom analizom, NLR je korelirao s odgovorom na IO, NLR se povećao za 0.03 ($p<0,01$) po ciklusu u bolesnika koji su doživjeli progresiju bolesti (67%); bio je stabilan u onih koji su postigli potpuni odgovor (2%), djelomični odgovor (11%) ili stabilnu bolest (18%), svi $p>0,1$ za nagib krivulje. Dvanaest pacijenata razvilo je imunološki uvjetovane nuspojave ($Gr\geq 3$), međutim, NLR nije bio u korelaciji s imunološkom toksičnošću ($p=0.3$).

Zaključak: Kinetika NLR-a određivana na početku i tijekom IO kod bolesnika s aUC koristan klinički biomarker. U bolesnika koji su nisu postigli odgovor na IO, NLR će se vjerojatno povećati, dok ima tendenciju ostati stabilan u bolesnika koji postignu kliničku korist od IO. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila ova zapažanja i procijenila moguća uloga NLR dinamike kao novog biomarkera učinkovitosti IO.

UTILITY OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) KINETICS AS A BIOMARKER OF CLINICAL BENEFIT AND TOXICITY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED UROTHELIAL CANCER: A SINGLE INSTITUTION EXPLORATORY ANALYSIS

MILETIĆ M.¹, Brčić H.¹, Franceschi D.¹, Prgomet Sečan A.¹, Murgić J.¹, Jazvić M.¹, Fröbe A.^{1,2}

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice
• Department of Oncology and Nuclear medicine

² University of Zagreb
• School of Dental Medicine

Introduction: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is considered biologically associated with immune checkpoint inhibitors (ICI) but has generally been evaluated as a single threshold value. We assessed NLR kinetics and examined its association with treatment outcomes in cohort of patients with advanced urothelial cancer (aUC) treated with ICI.

Materials and methods: We performed a retrospective study of patients with aUC treated with ICI. Baseline NLR and NLR at every cycle of ICI therapy were calculated and, along with other characteristics, correlated with overall survival (OS) in univariate and multivariate analyses. Longitudinal analysis of NLR dynamics was performed using mixed-effect regression model.

Results: A total of 43 patients were included; 44%, 14%, 2% had 1, 2, and 3 Bellmunt risk factors, respectively. Median NLR at baseline was 2.7; 57% of patients had high NLR. Patients with more advanced stage at baseline, variant histology, and increasing number of Bellmunt risk factors were more likely to have high NLR ($p < 0.01$). Median OS was 3 months for patients with high NLR and 9 months for patients with low NLR (HR 2.6, $p = 0.01$). Furthermore, high NLR was significantly associated with poor OS at all assessed time points during ICI therapy ($p < 0.05$). Beside NLR, the number of Bellmunt risk factors and previous radical surgery were associated with OS on univariate analysis, however, on multivariate analysis, NLR failed to retain significant association with OS (HR 1.9, $p = 0.07$). Longitudinally, NLR correlated with response: NLR increased by 0.03 ($p < 0.01$) per cycle in patients who experienced progression disease (67%); NLR was stable in patients who achieved complete response (2%), partial response (11%) or stable disease (18%), all $p > 0.1$ for slope. Twelve patients experience grade ≥ 3 immunological-related side-effects, however, NLR was not correlated with immune toxicity ($p = 0.3$).

Conclusion: NLR determined at baseline and during the course of ICI therapy is prognostic of clinical outcome. In patients who are not responding to ICI therapy, NLR is likely to increase, while it tends to remain stable in patients who derive clinical benefit from ICI therapy. More research is needed to confirm these observations.

ULOGA 3D KONFORMALNE RADIOTERAPIJE U PALIJATIVNOJ TERAPIJI BOLNIH KOŠTANIH METASTAZA

RADOJČIĆ M.¹, Smilović Radojčić Đ.^{2,3}, Skočilić I.¹, Špondreht M.¹, Polić N.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za radioterapiju i onkologiju

² Klinički bolnički centar Rijeka
• Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja

³ Sveučilište u Rijeci
• Medicinski fakultet

milan.radojic@kbc-rijeka.hr

Uvod: Palijativna radioterapija ima važnu ulogu u liječenju onkoloških bolesnika. Njena je osnova poboljšanje kvalitete života bolesnika. Sekundarizmi u kosti najčešće su sijelo udaljenih presadnica (50–80%). Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje razlike u raspodjeli apsorbirane doze dobivene trodimenzionalnom konformalnom tehnikom (3DCRT) u odnosu na konvencionalnu dvodimenzionalnu tehniku (2DRT) usporedbom dozimetrijskih parametara.

Materijali i metode: Konvencionalna 2DRT koristi jedno stražnje (PA) ili dva nasuprotna, (AP/PA) polja. Ovakve tehnike su jednostavne, ali ne pružaju mogućnost poštediti okolnih zdravih struktura od utjecaja ionizirajućeg zračenja.

rajućeg zračenja visokih energija. 3DCRT omogućuje predaju propisane apsorbirane doze uz bolju doznu pokrivenost tumorskih volumena i, istovremeno, poštedu okolnog zdravog tkiva. U ovom istraživanju je provedena retrospektivna analiza raspodjela apsorbirane doze dobivene 2DRT tehnikom u odnosu na 3DCRT tehniku na 16 bolesnika sa sekundarizmima grudnih kralježaka. Propisana doza je svim bolesnicima predana 3DCRT tehnikom, a u svrhu ovog istraživanja su raspodjele apsorbirane doze izračunate za 2DRT. S ciljem usporedbe utjecaja svake od tehnika na raspodjelu apsorbirane doze analizirani su parametri vezani uz planirane tumorske volumene (PTV) i organe rizika (srce i pluća).

Rezultati: Rezultati analize parametara vezanih za doznu pokrivenost PTV-a, pokazali su da je 100% pokrivenost kod svih bolesnika statistički značajno bolja korištenjem 3DCRT (Tablici 1). Analizom parametara vezanih uz organe rizika pokazano je da je pošteda srca statistički također značajno bolja kod korištenja 3DCRT u odnosu na AP/PA tehniku 2DRT. Nije utvrđena statistički značajna razlika u raspodjeli doze kod pluća, a maksimalna vrijednost apsorbirane doze na okolne strukture kod svih bolesnika je veća kod korištenja AP/PA 2DRT tehnike, a najveća je kod PA 2DRT tehnike (Tablica 1.).

TABLICA 1. SREDNJE VRIJEDNOSTI S PRIPADAJUĆIM STANDARDNIM DEVIJACIJAMA ANALIZIRANIH PARAMETARA ZA PTV, SRCE, PLUĆA I MAKSIMALNE VRIJEDNOSTI APSORBIRANE DOZE PREDANE PACIJENTU, UZ PRIPADAJUĆE P-VRIJEDNOSTI IZRAČUNATE USPOREDBOM 2DRT I 3DCRT.

Strukture	Parametar	3DCRT	AP/PA	PA	3DCRT vs AP/PA	3DCRT vs PA
		Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost (SD)	p-vrijednost	p-vrijednost
PTV	V ₁₀₀ (%)	88,89 (2,87)	75,41 (1,37)	71,12 (3,97)	0,000018	0,000001
	V ₉₅ (%)	99,46 (0,37)	89,45 (3,43)	82,14 (3,12)	0,172412	0,000001
srce	V ₈₀ (%)	11,39 (3,27)	40,65 (6,78)	4,66 (1,89)	0,000035	0,358035
pluća	V ₅₀ (%)	8,75 (4,69)	8,63 (5,17)	8,73 (5,66)	0,799701	0,761643
maksimalna doza	D _{max} (%)	109,21 (0,57)	111,23 (4,74)	126,19 (5,41)	0,000001	0,000001

podebljane p-vrijednosti su statistički značajne

Zaključak: U planiranju palijativne radioterapije bolnih koštanih sekuendarizama grudnih kralježaka, jednostavnije izvedbe 3D konformalne radioterapije nude značajno smanjenje apsorbirane doze na zdrave organe te pružaju mogućnost bolje pokrivenosti ciljnih volumena. Posebnu korist primjene 3DCRT imaju bolesnici s boljom prognozom bolesti i oni kod kojih postoji potreba za ponovnim zračenjem.

ROLE OF 3D CONFORMAL RADIATION THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT OF THE PATIENT WITH THORACIC BONE METASTASES

RADOJČIĆ M.¹, Smilović Radojčić Đ.^{2,3}, Skočilić I.¹, Špondreht M.¹, Polić N.¹

¹ University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

² University Hospital Centre Rijeka
• Medical Physics and Radiation Protection Department

³ University of Rijeka
• School of Medicine

Introduction: Palliative irradiation is an important part of radiation oncology. The purpose of palliative irradiation is to improve the patient's quality of life. Bone metastases are the most common site of distant metastases (50–80%). This research has been performed with purpose of investigating the dosimetric advantages of three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) for thoracic spine metastases over conventional two-dimensional (2D) approach.

Materials and methods: Conventional 2D techniques for spine metastases utilize a single posteroanterior (PA) field or anteroposterior/posteroanterior (AP/PA) parallel/opposed fields. These techniques are straightforward but with limited possibility of sparing adjacent healthy tissues from the harmful effects of high

energy ionizing radiation. 3DCRT provides highly conformal and accurate irradiation, permitting an increased target dose while reducing the unnecessary irradiation of normal structures. Retrospective analysis of dose distributions calculated using 3DCRT and 2D techniques for 16 patients with thoracic spine metastases was performed in this study. Prescribed dose for all patients was delivered using 3DCRT, and for the purpose of this research, dose distributions were readjusted to 2D technique. To determine the influence of treatment delivery technique on absorbed dose distribution, parameters related to target volumes (PTV) and organs-at-risk (heart and lung) were analysed.

Results: By analysing parameters related to PTV, 100% absorbed dose coverage using 3DCRT was statistically significant higher for all involved patients. (Table 1.) Comparing the effect to organs-at-risk, the sparing for heart is statistically significantly better for 3DCRT technique in comparison with AP/PA technique. No statistically significant difference was found when comparing absorbed dose to the lung. Maximum dose in the patient increased when using AP/PA and PA as compared to 3DCRT is shown in Table 1.

TABLE 1. MEAN VALUES OF RELEVANT PARAMETERS WITH CORRESPONDING STANDARD DEVIATION FOR PTV, HEART, LUNG AND THE MAXIMUM DOSE TO THE PATIENT, ACCOMPANIED WITH P-VALUES DETERMINED BY COMPARISON OF 2DRT WITH 3DCRT.

Structure	Parameter	3DCRT	AP/PA	PA	3DCRT vs AP/PA	3DCRT vs PA
		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	p-Value	p-Value
PTV	V ₁₀₀ (%)	88,89 (2,87)	75,41 (1,37)	71,12 (3,97)	0,000018	0,000001
	V ₉₅ (%)	99,46 (0,37)	89,45 (3,43)	82,14 (3,12)	0,172412	0,000001
heart	V ₈₀ (%)	11,39 (3,27)	40,65 (6,78)	4,66 (1,89)	0,000035	0,358035
lung	V ₅₀ (%)	8,75 (4,69)	8,63 (5,17)	8,73 (5,66)	0,799701	0,761643
maximum dose	D _{max} (%)	109,21 (0,57)	111,23 (4,74)	126,19 (5,41)	0,000001	0,000001

p-Value in bold are statistically significant

Conclusion: In palliative treatment planning of radiation treatment of spinal metastases, simple variants of 3DCRT techniques can offer a significant dose reduction to the organs at risk, while providing a better absorbed dose coverage of the target volume. Especially patients with favourable life expectancy and potential need for re-irradiation might benefit from such 3DCRT approaches.

DUGOTRAJNO PRAĆENJE PACIJENTA KOMPLETNE REMISIJE PACIJENTA S HEPATOCELULARNIM KARCINOMOM LIJEČENIM SORAFENIBOM – PRIKAZ SLUČAJA

ADŽIĆ G.¹, Tomek Hamzić D.¹, Kekez D.^{1,2}, Librenjak N.¹, Goršić I.¹, Prejac J.^{1,2}, Pleština S.^{1,3}

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Stomatološki fakultet

³ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

gordan.adzic@gmail.com

Uvod: Hepatocelularni karcinom (HCC) izaziva oko 90% primarnih karcinoma jetre. Može biti uzrokovan raznim rizičnim faktorima koji uključuju infekciju s hepatitis B i C virusom, ekscesivnom konzumacijom alkohola i metaboličkim sindromom. Prognoza pacijenata s ovom bolešću je loša s medijanom preživljenja od godinu dana za pacijente s uznapredovalom bolesti. Sorafenib je oralni inhibitor tirozin kinaza koji inhibira Raf kinazu te vaskularni endotelijalni receptor čimbenika rasta. SHARP studija je afirmirala sorafenib kao lijek izbora u prvoj liniji za sustavno liječenje HCC-a, iako je ukupna stopa odgovora bila niska te nijedan slučaj kompletnog odgovora nije bio detektiran.

Prikaz slučaja: U srpnju 2020., 73-godišnjak je obrađen u našoj ustanovi zbog bolova u abdomenu. Inicijalnim CT-om je verificirana tromboza portalne, splenične i gornje mezenterične vene s tumorskim trombom

neodvojivim od nepravilnog lobusa caudatusa. MR abdominalnih organa je potvrdio dijagnozu HCC-a. Pacijent nije imao poznate faktore rizika za razvoj HCC-a. Jetrena funkcija je bila očuvana (Child-Pugh skor A6) te je pacijent bio dobrog općeg stanja (ECOG 0). U laboratorijskim nalazima se pratio blaže povišen AFP (17.3 µg/L). Učinjena je atipična resekcija lobusa caudatusa te se prema PHD-u radilo o HCC-u gr. III. Postoperativno, vrijednosti AFP-a su se normalizirale dok je MR ukazao na postojanje kolekcije u području reseciranog lobusa caudatusa, novonastalu metastazu u VI segmentu jetre te progresiju tromboze portalne vene. U 10/2020. započeto je liječenje sorafenibom u dozi od 800 mg dnevno. Nakon 2 mjeseca, reevaluacijski CTom je verificirana parcijalna regresija postoperativne kolekcije i tromboze te potpuna regresija metastaze u VI segmentu. Zbog blažeg oblika “hand-foot” sindroma, doza sorafeniba je deeskalirana na 400 mg dnevno. Pacijent je potom evaluiran svaka 2 mjeseca sve do 9/2022. te je prema nalazima MSCT-a bez znakova vijabilnog tumora.

Zaključak: Prezentirali smo rijedak slučaj pacijenta koji je postigao kompletan odgovor na sorafenib u liječenju uznapredovalog HCC-a. Daljnje studije koje će rasvijetliti mehanizme i prediktivne faktore koje uzrokuju kompletni odgovor su nužne zbog pozicioniranja sorafeniba u kontekstu dolaska novih, učinkovitijih terapija.

LONG-TERM FOLLOW-UP OF COMPLETE REMISSION IN A PATIENT WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED WITH SORAFENIB: A CASE REPORT

ADŽIĆ G.¹, Tomek Hamzić D.¹, Kekez D.^{1,2}, Librenjak N.¹, Goršić I.¹, Prejac J.^{1,2}, Pleština S.^{1,3}

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

² University of Zagreb
• School of Dental medicine,

³ University of Zagreb
• School of Medicine

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for approximately 90% of primary liver cancer. It can be caused by a variety of risk factors which include infection with hepatitis B and C viruses, alcohol intake and metabolic syndrome. The overall prognosis remains poor with a median survival of 1 year for advanced-stage cases. Sorafenib, is a multitargeted oral tyrosine-kinase inhibitor which inhibits Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor. SHARP trial established sorafenib as a first line agent in systemic treatment of HCC, however, ORR was low, and there was no established cases of complete response (CR).

Case report: In 7/2020, a 73-year old male presented at our institution with abdominal pain. Initial CT scan showed thrombosis of portal, splenic and superior mesenteric vein with a probable tumor thrombus which was inseparable from an irregular caudate lobe. MRI of abdominal organs confirmed the diagnosis of HCC. Patient had no known risk factors for developing HCC. Liver function was well retained (Child Pugh score A6), and the patient was in good clinical condition (ECOG 0) with mildly elevated AFP of 17.3 u03bcg/L (nv)

Conclusion: We present a rare case of a patient who demonstrated complete response to sorafenib treatment in advanced HCC. Further studies which aim to clear mechanisms and predictive factors leading to CR are warranted to correctly position the use of sorafenib, especially in the context of arising of more effective therapies.

IMPLEMENTACIJA NEANTRACIKLINSKIH PROTOKOLA U NEOADJUVANTNO LIJEČENJE HER2 POZITIVNOG RAKA DOJKE

GUDELJ D.¹, Čular K.¹, Tola L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.², Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.¹, Silovski T.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

dora.gudelj1@gmail.com

Uvod: Standard u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke većeg od 2 cm i/ili s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha je neoadjuvantna primjena kombinacije kemoterapije (antraciklinski ili neantraciklinski protokoli) i dualne antiHER2 terapije (trastuzumab + pertuzumab). Cilj ovog istraživanja bio je usporediti ishod – stopu

kompletnog patološkog odgovora na neoadjuvantnu primjenu antraciklinskih i neantraciklinskih protokola u liječenju ranog HER2 pozitivnog raka dojke.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je uključilo ukupno 83 bolesnika s HER2 pozitivnim rakom dojke koji su od 1.1.2020. do 31.12.2021. bili liječeni neoadjuvantnom terapijom u KBC Zagreb.

Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine ovisno o apliciranom protokolu:

- 1) antraciklinska skupina: 4 ciklusa AC – doksorubicin + ciklofosamid (svaka 3 ili 2 tjedna), potom 12 ciklusa tjednog paklitaksela uz trastuzumab i pertuzumab svaka 3 tjedna
- 2) ne-antraciklinska skupina: TCPH (6 ciklusa docetaxel, karboplatin, pertuzumab, trastuzumab, svaka 3 tjedna) ili protokol po TRAIN2 studiji (9 ciklusa paklitaxel 1. i 8. dan, karboplatin, pertuzumab, trastuzumab 1. dan, svaka 3 tjedna)

Rezultati: Od ukupno 83 bolesnika, njih 87% (72/83) je bilo liječeno antraciklinskim, a 13% (11/83) neantraciklinskim protokolom. Ukupno 95% (79/83) bolesnika je završilo neoadjuvantno liječenje: 96% (69/72) u antraciklinskoj i 91% (10/11) u neantraciklinskoj skupini. U dvije bolesnice u antraciklinskoj skupini je zabilježena progresija bolesti tijekom neoadjuvantnog liječenja, a jedna bolesnica u neantraciklinskoj skupini nije završila liječenje uslijed nepodnošenja kemoterapije (polineuropatija). Kompletni patološki odgovor (pCR) je postignut u ukupno 61% bolesnika: 58% (40/69) u antraciklinskoj i 80% (8/10) u neantraciklinskoj skupini.

Zaključak: Iako je ovo istraživanje provedeno na relativno malom broju bolesnika, stopa kompletnog patološkog odgovora postignuta primjenom neantraciklinskih protokola usporediva je stopi postignutoj primjenom antraciklinskih protokola. Potrebno je daljnje praćenje kako bi se procijenila učinkovitost i utjecaj primijenjenih protokola na odgođenu kardijalnu i drugu toksičnost.

THE IMPLEMENTATION OF NON-ANTHRACYCLINE BASED REGIMENS IN NEOADJUVANT TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

GUDELJ D.¹, Čular K.¹, Toula L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.², Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.¹, Silovski T.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

²University of Zagreb
• School of Medicine

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy (anthracycline or non-anthracycline based protocols) in combination with dual antiHER2 therapy (trastuzumab + pertuzumab) has become the standard of care for HER2-positive breast cancer larger than 2 cm and/or with positive axillary lymph nodes. This study aimed to compare outcome – complete pathologic response (pCR) rate, of anthracycline-based regimens to the non-anthracycline ones in neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer.

Materials and methods: This retrospective study included 83 patients with HER2-positive breast cancer who received neoadjuvant chemobiotherapy (NACT) between January 2020 and December 2021 at the University Hospital Centre Zagreb. Patients were divided into two groups based on the regimen which they received: anthracycline group: 4 cycles of AC – doxorubicin + cyclophosphamide (every 2 or 3 weeks) followed by 12 weekly cycles of paclitaxel with three-weekly cycles of trastuzumab and pertuzumab concomitantly. non-anthracycline group: TCPH (6 cycles of docetaxel, carboplatin, pertuzumab, trastuzumab, every 3 weeks) or TRAIN2 study-based regimen (9 cycles of paclitaxel – day 1 and 8, carboplatin, pertuzumab, trastuzumab – day 1, every 3 weeks)

Results: Of all patients, 87% (72/83) were treated with an anthracycline-based regimen and 13% (11/83) with a non-anthracycline one. Altogether 95% (79/83) patients completed neoadjuvant treatment, 69 out of 72 patients (96%) in the anthracycline group and 10 out of 11 patients (91%) in the non-anthracycline group. Disease progression was recorded in 2 patients during neoadjuvant treatment in the anthracycline group, and in the non-anthracycline group one patient did not complete the treatment due to polyneuropathy. A pathological complete response (pCR) was achieved in 61% of cases: 40 out of 69 patients in the anthracycline group (58%) and 8 out of 10 patients in the non-anthracycline group (80%).

Conclusion: Although this research included only modest number of patients, the rate of pCR achieved with the use of non-anthracycline-based protocols is comparable to the one achieved using anthracycline-based ones. Further follow-up is necessary to compare efficacy as well as cardiac toxicity and other adverse events between investigated treatment regimens.

IZAZOVI U LIJEČENJU DEZMOIDNIH TUMORA – PRIKAZ SLUČAJA

JERKOVIĆ I.¹, Golčić M.¹, Dobrila-Dintinjana R.^{1,2}, Zahirović D.¹, Skočilić I.¹, Mikolašević I.^{1,2}, Špondreht M.¹, Beg A.¹, Bešvir Džubur A.¹, Polić N.¹, Simetić L.³, Herceg D.³

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za radioterapiju i onkologiju

² Sveučilište u Rijeci
• Medicinski fakultet

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
ivona.jerkovic051@gmail.com

Uvod: Dezmoidni tumori su novotvorine vezivnog tkiva bez metastatskog potencijala, ali koje zbog svoje lokalne agresivnosti mogu dovesti do značajnog morbiditeta i mortaliteta. Zbog nepredvidivog kliničkog tijeka, relativno rijetke učestalosti te malog broja kliničkih studija, liječenje dezmoيدا predstavlja izazov u modernoj onkologiji.

Prikaz slučaja: Našoj 58-godišnjoj bolesnici je u kolovozu 2019. pronađena lezija uz desnu karotidnu arteriju, veličine 32x23x43 mm, koja je potiskivala jugularnu venu i zajedničku karotidnu arteriju. Inicijalno je postavljena dijagnoza nodularnog fascitisa, no zbog progresije u veličini tumora u siječnju 2020. učinjena je proširena radikalna disekcija desne strane vrata kojom se potvrdila dijagnoza dezmoidnog tumora. Postoperativno je liječena adjuvantnom radioterapijom, a zatim je nastavljeno praćenje do listopada 2021. godine kada je utvrđen lokalni recidiv bolesti, veličine 30x30x66 mm. S obzirom na kritičnu lokalizaciju, inoperabilnost recidiva i potrebu za brzim kliničkim odgovorom, u prosincu 2021. započeto je liječenje peroralnim tirozin kinaznim inhibitorom sorafenibom u dozi od 400 mg. Tijekom prvih 12 tjedana liječenja kod bolesnice smo na tjednoj bazi pratili i utjecaj terapije na kvalitetu života upitnikom EORTC QLQ-C30, te pokazali da se pozitivan učinak sorafeniba na opću kvalitetu života i bol primjetio već nakon 7 dana uzimanja terapije, dok je učinak na umor i fizikalno funkcioniranje bio izraženiji nakon 4 tjedna uzimanja lijeka. Bolesnica je sorafenib uzimala gotovo 9 mjeseci bez većih nuspojava, a na dvije radiološke kontrole pratila se regresivna dinamika bolesti. Pred kontrolnu obradu u kolovozu 2022. bolesnica je hospitalizirana na Kardiologiji zbog progresivne zaduhe te se učinjenom obradom i isključivanjem drugih uzroka postavila dijagnoza toksične kardiomiopatije najvjerojatnije uzrokovane sorafenibom te je lijek isključen iz terapije.

Zaključak: Iako je aktivno praćenje primarna terapijska opcija za većinu dezmoidnih tumora, za progresivnu ili simptomatsku bolest preporuča se kirurško liječenje, ili kada to nije moguće, sistemska terapija. Liječenje sorafenibom je preferirana opcija sistemskog liječenja, no važan je individualni pristup pacijentu uz evaluaciju multidisciplinarnog tima s obzirom na nepredvidiv klinički tok bolesti te moguće rizike i nuspojave same terapije.

CHALLENGES IN DESMOID TUMOR MANAGEMENT – CASE REPORT

JERKOVIĆ I.¹, Golčić M.¹, Dobrila-Dintinjana R.^{1,2}, Zahirović D.¹, Skočilić I.¹, Mikolašević I.^{1,2}, Špondreht M.¹, Beg A.¹, Bešvir Džubur A.¹, Polić N.¹, Simetić L.³, Herceg D.³

¹ University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

² University of Rijeka
• School of Medicine

³ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Desmoid tumors are mesenchymal neoplasms that usually do not metastasize but can cause significant functional morbidity and mortality due to local invasion. As it is a relatively rare disease with an unpredictable clinical course and only a handful of clinical trials evaluating treatment options, the treatment of desmoid tumors is a challenge in modern oncology.

Case report: We present a 58-years-old patient who presented with a lesion localized, 32x23x43 mm in size, adjacent to the right carotid artery, causing the compression of the right jugular vein and common carotid artery in August 2019. Initially, a diagnosis of nodular fasciitis was made, but due to tumor size progression, extended neck dissection was performed in January 2020, and a histology report revealed a desmoid tumor. The patient

was treated with adjuvant radiotherapy, and a follow-up was continued until October 2021, when a local recurrence, 30x30x66 mm in size, was detected. Due to the critical anatomical location of the lesion, which was deemed inoperable, and a need for a rapid clinical response, the treatment with the oral tyrosine kinase inhibitor sorafenib at a dose of 400 mg daily was started in December 2021. During the first 12 weeks of the patient's treatment, we also evaluated the impact of the treatment on quality of life using the EORTC QLQ-C30 questionnaire weekly. Results showed a positive effect of sorafenib on global health quality of life, and pain reduction after only 7 days of treatment, while the effect related to physical functioning and fatigue was more noticeable after 4 weeks. The patient took sorafenib for almost 9 months without significant side effects, and the regressive dynamics of the disease was reported at two subsequent radiological assessments. However, before the follow-up in August 2022, the patient was hospitalized at the Cardiology department due to progressive shortness of breath. After extensive workup and exclusion of other causes, a diagnosis of toxic cardiomyopathy was made, most likely caused by sorafenib, so the drug was excluded from the therapy.

Conclusion: Although active surveillance is now considered the primary therapeutic option in most patients, surgery is still the preferred option for patients with progressive or symptomatic disease. When surgery is not an option, medical therapy should be administered. While TKI sorafenib is the recommended systemic therapy option, the treatment decision should be individualized and managed by a multidisciplinary team considering the unpredictable clinical course and possible treatment-related adverse events.

JETRENA TOKSIČNOST POVEZANA S INHIBITORIMA KINAZA OVISNIH O CIKLINIMA (CDK4/6I) – ISKUSTVO JEDNE INSTITUCIJE

JAKŠIĆ P.¹, Vazdar LJ.¹, Linarić P.¹, Trajbar M.¹, Mirčevski K.¹, Popović J.¹, Tečić Vuger A.¹, Pavlović Mavić M.¹, Šeparović R.^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

• Medicinski fakultet

petra.lepetic@gmail.com

Uvod: Endokrina rezistencija je prepoznata kao važan klinički problem u liječenju hormon receptor pozitivnog, HER-2 negativnog uznapredovalog raka dojke. Da bi se to premostilo, razvijeni su inhibitori kinaza ovisnih o ciklinima (CDK 4/6i) kao dodatak antihormonskoj terapiji. Registracijske studije faze III za abemaciclib, palbociclib i ribociclib, u kombinaciji s antihormonskom terapijom, pokazale su poboljšanje ishoda liječenja i tako promijenile standard liječenja ovog najčešćeg podtipa raka dojke. Sigurnosni profil ovih lijekova je sličan, razliku definira selektivnost lijeka za određenu ciklin ovisnu kinazu 4/6. Porast transaminaza zabilježena je uz liječenje sa sva tri lijeka. Prema sažetcima opisa svojstava lijeka od strane proizvođača (SmPC), odstupanja u nalazima testova funkcije jetre je svrstana u vrlo česte nuspojave. Isto je potvrđeno u sustavnom preglednom članku Jahna i suradnika; učestalost porasta vrijednosti ALT gradusa 3/4 je 4.1% u skupini CDK4/6i, 0.8% u kontrolnoj skupini, dok je učestalost porasta vrijednosti AST gradusa 3/4 2.9% u ispitivanoj skupini i 0.9% u kontrolnoj skupini.

Materijali i metode: Ovim istraživanjem smo obuhvatili 295 oboljelih od HR-pozitivnog, HER2 negativnog uznapredovalog raka dojke, liječenih na Zavodu za internističku onkologiju Klinike za tumore abemaciclibom, palbociclibom ili ribociclibom u kombinaciji s antihormonskom terapijom u razdoblju od 08/2018 do 8/2022. Uključeni su oni kod kojih je proveden barem jedan cjeloviti četverotjedni ciklus liječenja. Određivanje gradusa porasta transaminaza (AST i ALT) je bilo u skladu sa Common Terminology Criteria for Adverse Events verzija 4.0.

Rezultati: U otprilike 7% promatranih zabilježen je porast AST/ALT gradusa 3 ili 4. Kod tri bolesnice je obustavljeno liječenje zbog ove nuspojave, dok se kod njih četiri liječenje nastavilo drugim CDK4/6i. Nije zabilježen niti jedan smrtni ishod uslijed jetrenog oštećenja.

Zaključak: Ova analiza kliničkog iskustva naše institucije je potvrdila kako CDK4/6i uzrokuju porast transaminaza u određenog broja liječenih što je u skladu s dosadašnjim spoznajama. U zaključku, spoznaja i razumijevanje toksičnog profila antineoplastičnih lijekova vodi do ranog prepoznavanja te posljedičnog ranog liječenja eventualnih neželjenih učinaka.

Ključne riječi: rak dojke, CDK 4/6 inhibitori, jetrena toksičnost, porast transaminaza

HEPATOTOXICITY ASSOCIATED WITH CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4/6 INHIBITORS (CDK4/6I) – SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

JAKŠIĆ P.¹, Vazdar L.J.¹, Linarić P.¹, Trajbar M.¹, Mirčevski K.¹, Popović J.¹, Tečić Vuger A.¹, Pavlović Mavić M.¹, Šeparović R.^{1,2}

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice
• University Hospital for Tumors Zagreb, Department Medical Oncology

² University of J.J. Strossmayer Osijek
• School of medicine

Introduction: Cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK 4/6i) are developed as an addition to endocrine therapy since endocrine resistance has been recognized as a clinical problem in the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative advanced breast cancer. Based on pivotal randomized phase III trials, abemaciclib, palbociclib, and ribociclib, in combination with endocrine therapy, have improved treatment outcomes. Therefore, they changed the treatment landscape of this most frequent breast cancer subtype. The safety profile of this targeted therapy is quite related, and the distinction defines selectivity for cyclin-dependent kinase 4/6. Transaminase elevations have been reported with the use of all three CDK 4/6i. According to a summary of product characteristics (SmPC) of all three drugs, an abnormal liver function test is a very common adverse event. This is following the systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials by Jahan and all; the incidence of grade 3/4 ALT elevation was 4.1% in the CDK4/6i arm and 0.8% in the control arm, while the incidence of grade 3/4 AST elevation was 2.9% in the CDK4/6i arm and 0.9% in the control arm.

Materials and methods: We obtained data from 295 patients with HR-positive Her-2 negative breast cancer treated at the Division for Medical Oncology, University Hospital for Tumors Zagreb, with abemaciclib, palbociclib, or ribociclib in combination with endocrine therapy, in the period from 08/2018 to 8/2022. Patients had completed at least one four-week cycle of therapy. Grading of transaminases elevation (ALT or AST) was performed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

Results: In the observed population, around 7% had grade 3/4 AST or ALT elevation. Discontinuation in treatment was in three patients, while four patients continued treatment with another CDK 4/6i. None of the patients had fatal outcomes due to hepatotoxicity.

Conclusion: This analysis from clinical practice implied that treatment with CDK4/6i is associated with the elevation of transaminases. This is in concordance with available publications. In conclusion, comprehension of the safety profile of antineoplastic drugs leads to early recognition hence early management of side effects.

Keywords: breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, hepatotoxicity, transaminases elevation

KAKO POSTAVITI GRANICU ZA PRIMJENU KEMOTERAPIJE KOD STARIJIH BOLESNIKA?

REDŽOVIĆ A.¹, Marušić J.¹, Jerković I.¹, Beg A.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za radioterapiju i onkologiju
arnelar@uniri.hr

Uvod: Dob je izrazito važan čimbenik kada se donosi odluka primjeniti ili ne onkološko liječenje. Gerijatrijska onkologija dijeli bolesnike starije životne dobi (iznad 65 godina) ili izrazito stare (iznad 80 godina). S obzirom na starenje europskog stanovništva povećana je pojavnost karcinoma a s time i broj starijih bolesnika. Primjena sistemne terapije kod starijih onkoloških bolesnika razlikuje se je u odnosu na mlađe zbog smanjene farmakodinamike i farmakovigilancije lijekova. Stoga dozu treba prilagoditi s ciljem manje toksičnosti i nuspojava i imati na umu brojne komorbiditete starijih osoba i polifarmacije istih (pet i više lijekova). Kliničke studije uglavnom obuhvaćaju mlađe bolesnike no recentne istraživanja Cancer and Aging Research Group (CARG) s više od 500 bolesnika da više od 50% bolesnika starije životne dobi ima nuspojave liječenja unutar 3 mjeseca a na temelju mjerenja s „geriatric assessment (GA)“. Nuspojave povećavaju hospitalizacije, morbiditet, mortalitet i financijski opterećuju zdravstveni sustav. EMA je dala preporuke o pravilnom utvrđivanju nuspojava kod krhkih starijih bolesnika. „The Geriatric-8 (G8)“ i „Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)“ alati imaju također cilj određivanja bolesnika kojima terapija donosi dobrobit, a smanjuje rizik lošeg ishoda. Ponekad je davanje terapije

milosrdni čin, te pružanje “lažne nade” starijim, usamljenim i prestrašenim starijim bolesnicima. Stoga su za neke karcinome u smjernicama postavili „očekivano vrijeme života“ kao čimbenik prosudbe liječiti ili ne starije bolesnike. Mora se također naglasiti da nekad mlađe ljude pretretiramo s nadom i željom izliječenja dok starije bolesnike „pratimo“ te na taj način zasigurno doprinosimo smanjenju preživljenja onkoloških bolesnika.

Prikaz slučaja: Bolesniku 80 godina starom u lipnju 2021 se postavi dijagnoza metastatskog karcinoma gušterače. Započelo se liječenje kemoterapijom nabpaklitaxel i gemcitabinom. Nakon 2 ciklusa dolazi do pojave generaliziranog makulopapuloznog osipa te se postavi sumnja na alergiju na gemcitabin. Stoga se na Konziliju odluči nastaviti liječenje prema FOLFOX protokolu u prilagođenim dozama. Do sada je primio 7 ciklusa bez tegoba s nekoliko odgoda ciklusa radi trombocitopenije gradusa II. Bolest je stabilna bez znakova progresije, a bolesnik je odličnog općeg stanja kao i na početku liječenja.

Zaključak: Bolesnici starije životne dobi svakako moraju biti prikazani na multidisciplinarnim timovima, a radi razmatranja najboljeg modaliteta liječenja –adjuvantno ili palijativno. Potrebno je svakako voditi se osnovnim etičkim načelom „ne naškoditi“ bolesniku uz često kliničko procjenjivanje, praćenje djelovanja terapije i ranim otkrivanjem nuspojava s premisom, pruduljenja kvalitetnog života.

HOW TO DECIDE WHEN OLDER ADULTS SHOULD RECIEVE CHEMOTHERAPY?

REDŽOVIĆ A.¹, Marušić J.¹, Jerković I.¹, Beg A.¹

¹University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

Introduction: As age is the most significant risk factor for cancer, and with the aging of the population, there is a vast increase in the number of older cancer patients. Geriatric oncology is the clinical field of cancer treatment in older adults (above 65 years) and in the oldest-old (above 80 years). Importantly, the pharmacology of anticancer drugs might differ between younger and older people because of reduced pharmacodynamics. These age-related pharmacological differences might require dose adaptations for anticancer drugs with a narrow therapeutic window to maximise efficacy and minimise toxic effects, especially for patients with concomitant diseases and polypharmacy (five or more drugs). There has been also a marked under-representation of older patients in key oncology trials. Several studies, including a Cancer and Aging Research Group (CARG) study in 500 patients, have demonstrated that 50% of older patients have severe toxicity from chemotherapy within 3 months of treatment initiation and that measures within a geriatric assessment (GA), a validated approach to assessing health status in older persons, can predict severe chemotherapy toxicities. Side effects increase hospitalizations, morbidity, mortality and there is no cost – effectiveness. The EMA produced guidelines for the appropriate evaluation of side-effects according to frailty status in older patients. The Geriatric-8 (G8) and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) were the most frequently evaluated screening tools. Unfortunately, lonely, scared, depressed older adults are given a hope by chemotherapy treatment. More recently, research has advocated using life expectancy, which incorporates not only age but also an individual's health and functional status, to inform screening decision. Otherwise, we usually overtreat younger age and undertreatment was related with increasing age and possible reduction of clinical outcome.

Case report: An 80-year-old patient was diagnosed with metastatic pancreatic cancer in June 2021. Chemotherapy treatment was started with nabpaclitaxel and gemcitabine. After 2 cycles, a generalized maculopapular rash appeared, and an allergy to gemcitabine was suspected. Therefore, at the Council, it was decided to continue the treatment according to the FOLFOX protocol in adjusted doses. So far, he has received 7 cycles with few delays of therapy due to thrombocytopenia grade II. The disease is stable with no signs of progression, and the patient is in excellent general condition as at the beginning of the treatment.

Conclusion: Thus, each older patient being considered for definitive treatment must be discussed in a multidisciplinary tumor board and the most important first step is to define treatment intent – cure or palliation. It is important that our main principal guidance is ‘primum non nocere’ with frequent clinical monitoring, flexibility in administration drugs. Our goal is prolongation of survival and quality of life.

KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S METASTATSKIM KARCINOMIMA BILIJARNOG SUSTAVA LIJEČENIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU ZAGREB

TOMEK HAMZIĆ D.¹, Adžić G.¹, Goršić I.¹, Kekez D.^{1,2}, Librenjak N.¹, Prejac J.^{1,2}, Pleština S.^{1,3}

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

² Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

³ Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

doratomek@icloud.com

Uvod: Karcinomi bilijarnog sustava uključuju intrahepatalni i ekstrahepatalni kolangiokarcinom te karcinom žučnog mjehura. Relativno su rijetka skupinu tumora, ali s nepovoljnom prognozom. Samo operacija omogućuje definitivno izlječenje, no nažalost, većina pacijenata u vrijeme dijagnoze ima već lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest.¹ Standard liječenja prve linije uznapredovale bolesti je kombinacija gemcitabina i cisplatin (GC), što je potvrdila i studija ABC-02 (faza III).² Trenutno još ne postoji standard liječenja u drugoj liniji. Cilj našeg rada bio je procijeniti stopu preživljenja i ishode liječenja bolesnika s metastatskim karcinomima bilijarnog sustava u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb

Materijali i metode: Prikupljena je i retrospektivno pregledana medicinska dokumentacija 188 pacijenata s dijagnozom karcinoma bilijarnog sustava liječenih od početka 2017. godine u KBC-u Zagreb. Statistički podaci analizirani su korištenjem IBM SPSS 24.

Rezultati: Od 188 pacijenata, 116 je razvilo metastatsku bolesti, od čega 56 muškaraca i 60 žena. Prosječna dob dijagnoze bila je 67 godina. Bolesnici su stratificirani prema lokalizaciji bolesti (intrahepatalni, ekstrahepatalni ili rak žučnog mjehura). Medijan ukupnog preživljenja (OS) u svim skupinama s metastatskom bolešću bio je 8,4 mjeseca. Medijan OS-a za intrahepatalni kolangiokarcinom je bio 14,8 mjeseci, za ekstrahepatalni 8,2 mjeseca, a za rak žučnog mjehura 6,6 mjeseci. Sedamdeset i osam pacijenata liječeno je kemoterapijom, u prvoj liniji je većina primila terapiju na bazi platine i gemcitabina. Medijan preživljenja bez progresije (PFS) bio je 2,9 mjeseci u svim skupinama. Za intrahepatalni karcinom i rak žučnog mjehura medijan PFS-a je bio 2,6 mjeseci, a za ekstrahepatalni karcinom 3,7 mjeseci.

Zaključak: Naša studija pokazuje rezultate liječenja iz kliničke prakse u jednoj akademskoj instituciji, ali nedostatak joj je retrospektivni dizajn. Kolangiokarcinom je jedan od najslabije poznatih karcinoma GI trakta s lošom prognozom i ograničenim mogućnostima liječenja u metastatskom okruženju. Za bolje razumijevanje i učinkovitije liječenje ovih agresivnih karcinoma potrebna su daljnja istraživanja.

METASTATIC BILIARY TRACT CANCER PATIENT CHARACTERISTICS IN UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

TOMEK HAMZIĆ D.¹, Adžić G.¹, Goršić I.¹, Kekez D.^{1,2}, Librenjak N.¹, Prejac J.^{1,2}, Pleština S.^{1,3}

¹ University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Oncology*

² University of Zagreb

• *School of medicine*

³ University of Zagreb

• *School of Dental Medicine*

Introduction: Biliary tract cancers (BTC) refers to a spectrum of invasive adenocarcinomas, including intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. They represent a rare group of tumors with unfavorable prognosis.¹ Surgery is the cornerstone of cure, but unfortunately most patients present with locally advanced or metastatic disease. For the first-line treatment of advanced disease, Phase III ABC-02 trial confirmed combination of gemcitabine and cisplatin (GC) as standard of care, whereas there is no currently defined standard-of-care regimen in the second-line setting.² The goal of our paper was to evaluate survival rate and clinical outcome of patients with metastatic BTC in University Hospital Centre Zagreb (UHC Zagreb).

Materials and methods: Medical records of 188 patients diagnosed with BTC since the beginning of 2017 at UHC Zagreb were collected and retrospectively reviewed. Statistical data were analyzed using IBM SPSS 24.

Results: Out of 188 patients, 116 reached the metastatic stage of disease, of which 56 were men and 60 were women. Median age of diagnosis was 67 years. Patients were stratified according to localization of disease (intrahepatic, extrahepatic or gallbladder cancer). Median overall survival (OS) across all groups with metastatic disease was 8.4 months. Median OS for intrahepatic, extrahepatic, and gallbladder cancer were 14.8, 8.2, and 6.6 months, respectively. Seventy-eight patients were treated with chemotherapy, mostly based on cisplatin and gemcitabine in the first line. Median progression free survival (PFS) was 2.9 months across all groups with median PFS of 2.6 months for intrahepatic and gallbladder cancer, and 3.7 months for extrahepatic cancer.

Conclusion: Although limited by retrospective nature, our study represents real world data of BTC treatment outcomes at a single academic institution. Cholangiocarcinoma remains one of the most poorly understood GI tract cancers with poor prognosis and limited treatment options in metastatic setting. Further research is warranted for better understanding and more efficient treatment of these aggressive cancers.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Valle J, Kelley R, Nervi B, Oh D, Zhu A. Biliary tract cancer. *The Lancet*. 2021;397(10272):428–44.
2. Valle J, Wasan H, Palmer D, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273–81.

KIRURŠKO LIJEČENJE JETRENIH METASTAZA KOLOREKTALNOG KARCINOMA U KBC-U ZAGREB

MAVREK J.¹, Grbavac D.¹, Tomić M.¹, Kolak J.¹, Romić I.¹, Silovski H.^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za kirurgiju

² Sveučilište u Zagreb

• Medicinski fakultet

josip.mavrek@gmail.com

Uvod: Cilj ove retrospektivne opservacijske studije provedene na Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb bio je istražiti ishode kirurškog liječenja pacijenata s jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma (CRC-a).

Materijali i metode: Podaci su preuzeti iz medicinske dokumentacije pacijenata koji su u razdoblju od 01.01. do 31.08.2022. operirani na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju pod dijagnozom CRC-a. Od 66 pacijenata njih 25 je imalo metastaze u jetri. Oni su dalje kategorizirani u odnosu na vrijeme otkrivanja metastaza (sinkrone i metakrone), njihov broj, postojanje ekstrahepatalnih metastaza, vrstu učinjene operacije i neoadjuvantno kemoterapijsko liječenje.

Rezultati: Sinkrone metastaze (N=19) bile su češće nego metakrone (N=6). Kirurška resekcija jetrenih metastaza učinjena je kod 60% (N=15) promatranih pacijenata dok je kod 40% (N=10) uklonjen samo primarni tumor. Isključujući faktori za jetrenu resekciju su bili multiple (≥5) metastaze u jetri (50%, N=5) i ekstrahepatalne metastaze (10%, N=1). 40% (N=4) operiranih pacijenata imalo je oba faktora. Metastazektomija je učinjena kod 52,6% (N=10) pacijenata sa sinkronim i 83,3% (N=5) pacijenata sa metakronim metastazama. 15,8% (N=3) pacijenata sa sinkronim metastazama je primilo neoadjuvantnu kemoterapiju, dok je isto primilo 33,3% (N=2) pacijenata sa metakronim metastazama. Kod svih (N=5) pacijenata koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju učinjena je metastazektomija. Resekcija je u 53,3% (N=8) slučajeva bila neanatomska (parenchymal sparing resection, PSR) a u 40% (N=6) anatomska (segmentektomija ili hepatektomija). Kod jednog pacijenta (6,7%) učinjene su istovremeno anatomska i neanatomska resekcija.

Zaključak: Rezultati naše studije usporedivi su sa suvremenim smjernicama za kirurško liječenje jetrenih metastaza CRC-a i pokazuju pozitivan učinak neoadjuvantne kemoterapije u liječenju pacijenata s uznapredovalom bolešću.

SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER LIVER METASTASES AT UHC ZAGREB

MAVREK J.¹, Grbavac D.¹, Tomić M.¹, Kolak J.¹, Romić I.¹, Silovski H.^{1,2}

¹ University Hospital Center Zagreb

• Department of Surgery,

² University of Zagreb

• School of medicine

Introduction: Aim of this retrospective observational study conducted in UHC Zagreb, Department of Surgery was to investigate the outcomes of surgical treatment of patients with colorectal cancer (CRC) liver metastases.

Materials and methods: Data was taken from medical records of patients that were operated in Department of hepatobiliary surgery from 01.01. to 31.08.2022. under the diagnosis of CRC. From 66 such patients 25 had liver metastases. They were further categorized depending on time when metastases were discovered (synchronous and metachronous), their number, existence of extrahepatal metastases, type of surgery performed and use of neoadjuvant chemotherapy.

Results: Synchronous metastases (N=19) were more common than metachronous (N=6). Surgical resection of liver metastases was performed on 60% (N=15) of patients and other 40% only had primary tumor removed. Excluding factors for liver resection were multiple (≥ 5) metastases (50%, N=5) and extrahepatic metastases (10%, N=1). 40% of operated patients had both factors. Metastasectomy was performed on 52,6% (N=10) of patients with synchronous and 83,3% (N=5) of patients with metachronous metastases. 15,8% (N=3) of patients with synchronous metastases underwent neoadjuvant chemotherapy while that number was 33,3% (N=2) for patients with metachronous metastases. Metastasectomy was performed on all (N=5) patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. In 53,3% (N=8) of cases, resection was nonanatomic, parenchymal-sparing resection (PSR) while in 40% (N=6) it was anatomic (segmentectomy or hepatectomy). On one patient (6,7%) both anatomic and nonanatomic resection were performed simultaneously.

Conclusion: Results of our study are comparable to contemporary guidelines for surgical treatment of colorectal cancer liver metastases and show positive impact of neoadjuvant chemotherapy in treatment of patients with advanced disease.

KORELACIJA PERCIPIRANE SOCIJALNE PODRŠKE I EMOCIONALNOG DISTRESA KOD ONKOLOŠKIH BOLESNIKA.

SALAMUN A.¹, Kocić L.¹, Kopic B.¹, Trivanović D.¹, Dembić M.¹, Budisavljević A.¹

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

salamun.antonija@gmail.com

Uvod: Onkološki bolesnici, uslijed postavljanja dijagnoze maligne bolesti i kompleksnih načina liječenja, iskazuju povećane razine emocionalnih teškoća u odnosu na opću populaciju. Istraživanja pokazuju kako 30–50% onkoloških bolesnika pokazuje određenu razinu distresa. Potencijalni zaštitni mehanizam od distresa je adekvatna socijalna podrška. Cilj istraživanja je ispitati postoji li povezanost percipirane socijalne podrške i emocionalnog distresa kod onkoloških bolesnika.

Materijali i metode: Provedena je presječna studija od veljače do kolovoza 2022.g. na ukupno 94 onkoloških bolesnika u onkološkoj Dnevnoj bolnici OB Pula. Osim demografskih podataka, sudionici su ispunili Multidimenzionalnu skalu percipirane socijalne podrške (MSPSS) i emocionalni termometar (ET) koji se sastoji od 5 vizualno-analognih skala 0–10 (Uznemirenost, Tjeskoba, Depresivnost, Ljutnja i Potreba za pomoći). Za ET cut-off uzeta je vrijednost >3 .

Rezultati: U uzorku (N=94) je 74% žena, prosječne dobi od $60 \pm 10,88$ godina, 50% je SSS. Umirovljeno je 47%, zaposleno 39%, a nezaposleno 14%. Sudionici su podijeljeni u 3 dobne skupine (<35 ; 36–59; >60 godina). Dobiveno je da 80–90% bolesnika ima percepciju visoke socijalne podrške (ukupan rezultat i pojedini elementi skale). Analizom ET nađena je uznemirenost kod 39% sudionika, tjeskoba kod 33%, depresivnost kod 25%, ljutnja kod 27%, a potrebu za pomoći ima 16% sudionika. Samo 19% dobiva pomoć, a tek 9% njih smatra da treba dodatnu pomoć za

ove probleme. Uspoređujući s dosadašnjim istraživanjima, u ovom je uzorku manje onih sa značajno izraženim emocionalnim distresom. Dobivena je značajna korelacija između dobi i dobivanja pomoći ($r=-0,32$) i dobi i socijalne podrške od strane prijatelja ($r=-0,23$), pri čemu je veća socijalna podrška i dobivanje pomoći kod mlađih.

Zaključak: U ovoj pilot studiji dobivene su niže razine distresa nego u drugim studijama, s manje od 20% sudionika kojima je potrebna pomoć. Mlađi su bolesnici oni koji imaju veću percepciju pomoći i podrške od prijatelja, dok druge varijable nisu povezane (demografski podaci i ET). Ipak, preko 80% sudionika navelo je visoku razinu socijalne podrške. Rezultati potvrđuju važnost socijalne podrške kao zaštitnog faktora za onkološke bolesnike, no potrebno je uključiti veći broj sudionika za opravdanu generalizaciju.

THE CORRELATION BETWEEN PERCEIVED SOCIAL SUPPORT AND EMOTIONAL DISTRESS AMONG CANCER PATIENTS.

SALAMUN A.¹, Kocić L.¹, Kopic B.¹, Trivanović D.¹, Dembić M.¹, Budisavljević A.¹

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Introduction: Due to the diagnosis of cancer, as well as complex treatments, cancer patients show greater levels of emotional difficulties compared to general population. Studies indicate that 30–50% of cancer patients show certain levels of distress. Adequate social support can be a potential protective mechanism. The purpose of this research is to investigate if there is a correlation between perceived social support and emotional distress among cancer patients.

Materials and methods: A cross-sectional study was performed from February to August of 2022, on 94 cancer patients in Day hospital of oncology department of General hospital Pula. The participants answered questions regarding demographics, Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS), and Emotion Thermometer (ET), consisting of 5 visual analogue scales 0–10 (Distress, Anxiety, Depression, Anger, Need help). The ET cut-off for ET was >3 .

Results: In the sample of 94, 74% were women, average age of 60 ± 10.88 , 50% had high school diploma. 47% of participants were retired, 39% employed, and 14% unemployed. The participants were divided in 3 age groups (<35 , $36-59$, >60). The results show that 80–90% of the participants have high perceived social support (total result and individual elements of the MSPSS). ET analysis showed distress in 39%, anxiety in 33%, depression in 25%, anger in 27% of the participants, and 16% of them confirm they need help. 19% gets help, and only 9% of the participants think they need additional help. Comparing to studies performed, these results show lower emotional distress levels. There is a significant correlation between age and getting help ($r=-0.32$), and age and social support gotten from friends ($r=-0.23$); younger ones get more help and social support.

Conclusion: This pilot study has shown lower distress levels than in other studies performed, with less than 20% of the participants that need help. Younger patients are those who get more help, and higher social support from friends, while other variables (demographic characteristics and ET) are not connected. Over 80% of the participants experience high social support. These results confirm the importance of social support as a protective mechanism for cancer patients, but greater number of participants need to be included to get more consistent information.

LIJEČENJE BOLESNICE SA SINKRONIM ADENOKARCINOMIMA REKTUMA I PLUĆA – PRIKAZ SLUČAJA

GORŠIĆ I.¹, Prejac J.¹, Librenjak N.¹, Kekez D.¹, Pleština S.¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

igorsic@kbc-zagreb.hr

Uvod: Karcinom debelog crijeva i pluća pripadaju među najčešće novodijagnosticirane karcinome. Jednako tako, to su karcinomi s najvećim mortalitetom. Istodobna pojava oba karcinoma je velika rijetkost. Izuzev okolišnih i genetskih faktora koji mogu povećati pojavnost svakog od njih zasebno do sada nije poznata etiologija koja bi mogla dovesti do istodobne pojave oba karcinoma.

Prikaz slučaja: 56 godina staroj bolesnici je u ožujku 2017. g. endoskopski potvrđen adenokarcinom rektuma (6–11 cm od anokutane granice). Prema inicijalnoj slikovnoj obradi postavljena je sumnja i na karcinom pluća lijevostano, neodvojiv od lijevog hilusa veličine 5x2,3cm. Obiteljska anamneza je negativna na maligne bolesti. G. 1989. učinjena je konizacija zbog karcinoma grlića maternice. Od komorbiditeta prisutna hipertenzija i hiperlipidemija. ECOG PS 0, normalne konstitucije, pušač. Karcinom rektuma operiran je u svibnju 2017.g., patohistološki- pT3N2b, G2, LVI+, PNI-, TD-. Postoperativno u dva navrata učinjena bronhoskopija urednog morfološkog nalaza, citološki bez malignih stanica. Obiteljska anamneza je negativna na maligne bolesti. G. 1989. učinjena je konizacija zbog karcinoma grlića maternice. Od komorbiditeta prisutna hipertenzija i hiperlipidemija. ECOG PS 0, normalne konstitucije, pušač. Karcinom rektuma operiran je u svibnju 2017.g., patohistološki pT3N2b, G2, LVI+, PNI-, TD-. Postoperativno u dva navrata učinjena bronhoskopija urednog morfološkog nalaza, citološki bez malignih stanica.

Rezultati: U srpnju 2017. g. započelo se s adjuvantnim liječenjem za karcinom rektuma (radiokemoterapija uz CapOx protokol). Kontrolni MSCT pokazuje tvorbu pluća u blagoj regresiji veličinom uz stacionarnu veličinu satelitskog nodusa i regresiju limfnog čvora (l.č.) uz lijevi glavni bronh s 1,3 cm na 1 cm. Prema nalazu PET-CT-a lezija je umjereno metabolički aktivna (SUVmax 4) bez drugih patoloških supstrata. U svibnju 2018. učinjena je lijevostrana torakotomija i gornja lobektomija. PHD govori za adenokarcinom pluća (G2), promjera 5 cm, R0 resekcije, pT2aN0Mx (0/34 l.č.) uz infiltraciju lamine elastike interne visceralne pleure (PL1), bez angioinvazije i zahvaćanja l. č. (3 pregledana), medijastinalni l. č. bez tumora. PDL1 status < 1% pozitivnih tumorskih stanica. Provedena su 4 ciklusa adjuvantnog liječenja pemetreksedom i cisplatinom do kolovoza 2018. Od tada je bolesnica u pažljivome praćenju, bez znakova povrata ijednog malignoma.

Zaključak: Unatoč rijetkoj pojavnosti, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo eventualano postojanje rizičnih čimbenika koji bi mogli dovesti do pojave sinkronih karcinoma. U koliko se radi o metastatskim karcinomima izazov postaje još veći zbog potrebe optimizacije terapije.

TREATMENT OF A PATIENT WITH SYNCHRONOUS ADENOCARCINOMAS OF THE RECTUM AND LUNGS – CASE REPORT

GORŠIĆ I.¹, Prejac J.¹, Librenjak N.¹, Kekez D.¹, Pleština S.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Colon and lung cancer are the most common newly diagnosed cancers. Furthermore, these are the cancers with the highest mortality rate. Synchronous occurrence of both cancers is extremely rare. Except for environmental and genetic factors that can increase the development of each of them separately, etiology that could lead to the synchronous occurrence of both cancers remains unknown.

Materials and methods: In March 2017. 56-year-old woman was endoscopically confirmed to have adenocarcinoma of the rectum (6–11 cm above the anal verge). According to the initial staging, a left-sided lung cancer, inseparable from the left hilus, measuring 5x2.3cm, was also suspected. The family history of the patient is negative for malignant diseases. The patient's comorbidities include hypertension and hyperlipidemia. In 1989. conization was performed due to cervical carcinoma. The patient is ECOG PS 0, of normal constitution, smoker. Resection of rectal cancer was performed in May 2017. It was classified as pT3N2b, G2, LVI+, PNI-, TD-. Postoperatively, bronchoscopy was performed on two occasions with normal morphological findings, cytologically without malignant cells.

Results: In July 2017. began adjuvant treatment for rectal cancer (radiochemotherapy and CapOx protocol). Afterwards, MSCT showed lung neoplasm in slight regression in size with stationary size of the satellite node and regression of the lymph node (l.n.) next to the left main bronchus from 1.3 cm to 1 cm. According to the PET-CT scan the lesion is moderately metabolically active (SUVmax 4) without other pathological substrates in the body. In May 2018., a left thoracotomy and upper lobectomy was performed. Patohistological finding was lung adenocarcinoma (G2), 5 cm in diameter, R0 resection, pT2aN0Mx, +0/34 l.n. with infiltration of the lamina elastica of the internal visceral pleura (PL1), without angioinvasion and involvement of l.n. (3 examined), mediastinal l.n. without tumor. PDL1 status < 1% of positive tumor cells. The patient received 4 cycles of adjuvant treatment (pemetrexed and cisplatin) until August 2018. Since then, the patient has been under surveillance, with no signs of recurrence of any of the malignancy.

Conclusion: Despite its rare occurrence, further research is needed to determine the potential existence of risk factors that could lead to the development of these synchronous cancers. In the metastatic setting, the challenge becomes even greater due to the need to optimize therapy for these patients.

METASTAZA HEPATOCELULARNOG KARCINOMA U REKTUM – PRIKAZ SLUČAJA

JERKOVIĆ I.¹, Prejac J.², Golčić M.¹, Marušić J.¹, Dobrila-Dintinjana R.^{1,3}, Mikolašević I.^{1,3}, Polić N.¹

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• *Klinika za radioterapiju i onkologiju*

² Klinički bolnički centar Zagreb
• *Klinika za onkologiju*

³ Sveučilište u Rijeci
• *Medicinski fakultet*

ivona.jerkovic051@gmail.com

Uvod: Hepatocelularni karcinom (HCC) je primarni tumor jetre s visokim mortalitetom. Ekstrahepatalne metastaze HCC-a su rjeđe nego intrahepatalne. Najčešća ekstrahepatalna sijela metastaza su pluća, abdominalni limfni čvorovi, kosti i nadbubrežne žlijezde. Metastaziranje HCC-a u gastrointestinalnom traktu vrlo je rijetko, najčešće u želucu i dvanaestniku dok se pojava metastaza u debelom crijevu svodi na opis pojedinačnih slučajeva.

Prikaz slučaja: Naša 44-godišnja bolesnica započinje obradu u siječnju 2022. godine zbog mikrocitne anemije, proljeva i subfebriliteta. U sklopu obrade učinjena je kolonoskopija kojom se na 5 cm od anokutane granice vizualizira tumorski proces u duljini od 10 cm dok se na CT-u toraksa i abdomena prikazuju politopne lezije jetre i regionalna limfadenopatija, no bez znakova ciroze jetre. Patohistološki nalaz morfološki i imunohistokemijski odgovara metastazi HCC-a. Isti morfološki izgled i imunohistokemijski profil potvrdi se na uzorku promjene u jetri. Osim dugogodišnjeg kompliciranog dijabetesa tipa 1 bolesnica boluje i od nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) bez histoloških znakova ciroze. Hepatitis markeri su negativni. Nakon potvrde dijagnoze bolesnica je započela liječenje atezolizumabom i bevacizumabom te se na prvoj kontrolnoj obradi u srpnju 2022. prati stabilna bolest te je bolesnica još uvijek u tijeku prvolinijskog liječenja.

Zaključak: Iako su rektalne metastaze HCC-a izrazito rijetke, diferencijalno dijagnostički je važno razmatrati i takvu mogućnost, kako bi se pravovremeno započelo liječenje kombinacijom imunoterapije i bioterapije. Unatoč atipičnoj i agresivnoj biologiji tumora te velikom volumenu bolesti, već se na prvoj obradi prati stabilna bolest. NAFLD postaje vodeći uzrok HCC-a u necirotičnoj jetri.

RECTAL METASTASIS FROM HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CASE REPORT

JERKOVIĆ I.¹, Prejac J.², Golčić M.¹, Marušić J.¹, Dobrila-Dintinjana R.^{1,3}, Mikolašević I.^{1,3}, Polić N.¹

¹ University Hospital Centre Rijeka
• *Department of Radiotherapy and Oncology*

² University Hospital Centre Zagreb
• *Department of Oncology*

³ University of Rijeka
• *School of medicine*

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary liver tumor with high mortality. Extrahepatic metastases of HCC are rarer than intrahepatic. The most common extrahepatic sites of metastases are the lungs, abdominal lymph nodes, bones, and adrenal glands. Metastasis of HCC in the gastrointestinal tract is very rare, most often in the stomach and duodenum, while the occurrence of metastases in the colon is limited to rare individual cases.

Case report: Our 44-year-old patient started work-up in January 2022 due to microcytic anemia, diarrhea, and subfebrile temperature. As part of the work-up, a colonoscopy was performed and a 10 cm long tumor process 5 cm from the anocutaneous line was visualized. The CT scan of the thorax and abdomen showed polytopic liver lesions and regional lymphadenopathy, but without signs of liver cirrhosis. The pathohistological findings morphologically and immunohistochemically correspond to HCC metastasis. The same morphological and

immunohistochemical profile was confirmed on the sample of liver lesions. In addition to long-standing complicated type 1 diabetes, the patient also suffers from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) without histological signs of cirrhosis. Hepatitis markers are negative. After confirming the diagnosis, the patient started treatment with atezolizumab and bevacizumab. At the first follow-up in July 2022, stable disease was observed, and the patient is still undergoing first-line treatment.

Conclusion: Although rectal metastases of HCC are extremely rare, it is important to consider such a possibility in the differential diagnosis in order to start timely treatment with a combination of immunotherapy and biotherapy. Despite the atypical and aggressive biology of the tumor and the large volume of the disease, stable disease is observed after the first follow-up. NAFLD is becoming the leading cause of HCC in the non-cirrhotic liver.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP LIJEČENJU BOLESNICE S HR POZITIVNIM HER2 NEGATIVNIM KARCINOMOM DOJKE

ZUBČIĆ KRIŠTO S.¹, Bilić Knežević S.¹, Radović Gata I.¹, Tokić M.¹, Telesmanić Dobrić V.¹

¹ Opća bolnica Zadar
• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu
zubcic.slavica@gmail.com

Uvod: Liječenje metastatskog karcinoma dojke danas temelji se na sistemske terapiji, izbor terapije definira biološki podtip tumora. Lokalno ablative terapije kao kirurško i radioterapijsko liječenje obično se primjenjuju kao palijativno liječenje. Bolesnice s HR pozitivnom HER2 negativnom bolesti liječe se endokrinom terapijom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorima. Podatci iz kliničkih studija kao i iz stvarne kliničke prakse govore o značajnom broju bolesnica s djelomičnim odgovorom na navedenu terapiju, kod nekih bolesnica nakon terapije ostaje mali broj rezistentnih lezija. EORTC predlaže klasifikaciju oligometastatske bolesti koja uključuje ovu skupinu bolesnica (bolesnice koje su dobro reagirale na terapiju-inducirana oligometastatska bolest). Iako ne postoje smjernice za liječenje ove skupine bolesnica studije sugeriraju da bolesnice s bolesti malog volumena mogu očekivati dulju remisiju bolesti; produljenje PFS-a ako se uz učinkovitu sistemske terapiju primjenjuje lokalna ablative terapiju.

Prikaz slučaja: Ovdje prikazujemo slučaj bolesnice liječene prije navedenim pristupom. U 6/2020 50-godišnja postmenopausalna žena, do sada zdrava upućena je u našu bolnicu zbog ultrazvukom detektirane tvorbe lijeve dojke, GMK 1 x 2,5 cm. Bolesnica je upućena na MR dojke, MSCT toraksa, abdomena i zdjelice, „core“ biopsiju dojke, PET-CT. Dijagnosticiran je karcinom lijeve dojke (ER/PR pozitivan, HER-2 negativan, Ki 67 60%) s metastazama u limfne čvorove lijevo aksilarno, retropektoralno i supraklavikularno. Solitarni sekundarizam jetre. Ordinirana je terapija ribociklibom uz AI. Bolesnica dobro podnosi lijek, redovito učinjeni lab nalazi kao i EKG ne pokazuju odstupanja od referentnih vrijednosti. Nakon prva 3 mjeseca liječenja MSCT toraksa, abdomena i zdjelice limfni čvorovi u lijevoj aksili te retropektoralno, supraklavikularno pokazuju regresiju u veličini, tvorba lijeve dojke u medijalnom dijelu također pokazuje regresiju u veličini, lezija u jetri stacionarna. Bolesnica nastavlja liječenje ribociklibom uz radiološku kontrolu gdje se na svakoj od učinjenih pretraga prati daljnja regresija veličine patološki promijenjenih limfnih čvorova i tvorbe lijeve dojke. Lezija jetre stacionarna. U 6/2022. učinjen PET/CT koji pokazuje potpunu metaboličku i morfološku regresiju limfnih čvorova lijevo aksilarno, supraklavikularno i retropektoralno kao i potpunu metaboličku regresiju nalaza u ostatnoj i značajno i manjoj leziji GMK lijeve dojke (4x 3 mm). Metabolički aktivna fokalna lezija parenhima jetre (IVseg. uz žučnjak 15 mm) bez bitnije dinamike u kontrolnom intervalu – suspektan metabolički aktivan sekundarizam.

Bolesnica je upućena na SBRT, u 9/2022 provedeno je radiokirurško liječenje metabolički aktivne presadnice u jetri. Planira se nastavak sistemske terapije ribociklibom, kontrolna radiološka obrada za 3 mjeseca.

Zaključak: Karcinom dojke je heterogena bolest koja se liječi terapijom određenom karakteristikama samog tumora i multidisciplinarnom pristupom. Sistemska terapija temeljna je okosnica liječenja još uvijek. Integracija SBRT a sa sistemske terapijom pokazuje obećavajuće rezultate u liječenju oligometastatskog karcinoma dojke. Ciljana eradikacija rezistentnih klonova koji se prezentiraju kao oligometastaze može produžiti ukupno preživljenje u bolesnica s karcinomom dojke. Raste broj kliničkih studija koje podupiru ulogu SBRT-a u ovoj indikaciji. Nove studije pokazuju da je ovaj način liječenje siguran u učinkovit. Nažalost još uvijek ne znamo koja vrste bolesti/bolesnika će imati naviše koristi od ovog načina liječenja. Korištenje bioloških i genskih markera moglo

bi nam pomoći u toj odluci, to bi predstavljalo korak prema individualiziranom pristupu bolesnicama s oligometastatskom bolesti. Idealno vrijeme SBRT-a u odnosu na sistemskom terapijom također nije poznato, kao ni postoji li mogućnost deeskalacije sistemske terapije poslije SBRT-a.

Za odgovore na ova pitanja, dodatno razjašnjenje prave uloge SBRT-a kao i za jasne smjernice za korištenje ovog modaliteta liječenja potrebno je pričekati rezultate brojnih kliničkih studija koje su u tijeku.

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO PATIENT WITH HR POSITIVE HER2 NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER

ZUBČIĆ KRIŠTO S.¹, Bilić Knežević S.¹, Radovčić Gauta I.¹, Tokić M.¹, Telesmanić Dobrić V.¹

¹General Hospital Zadar

• Department of Oncology and Nuclear Medicine

Introduction: Current standard treatment of metastatic breast cancer is predominately reliant upon systemic therapies, with choice of therapy directed by specific biological subtype. LATs (Local ablative therapy) as surgery and radiotherapy are usually reserved for use in paliative setting to alleviate symptoms. Patients with HR positive and HER2 negative disease are typically treated with endocrine therapy in combination with CDK 4/6 inhibitor. Clinical trials and real-world data report significant number of patients with partial response, some of them with very low number and volume of resistant lesions after therapy. EORTC proposed classification system of different oligometastatic states includes these patients who have responded well to systemic therapy (induces oligometastatic state). Although there are no clear guidance how to approach these patients studies have suggested that patients with low volume could expect long term disease remission and experience improvement in PFS if all the tumor cells can be removed or treated effectively. Here we present patient treated according to these concept.

Case report: 50-year-old postmenopausal woman ECOG 0 with no medical history was referred in June 2020 to our hospital because ultrasoundography showed tumorous mass in left breast UIQ 1x 2,5 cm. After obtaining history, clinical examination, magnetic resonance imaging and CT scan, CNB, PET-CT she was found to have metastatic breast cancer (ER/PR positive, HER-2 negative, Ki-67 60%): primary malignant process of left breast, metastases in left axillary, retropectoral and supraclavicular lymph nodes, solitary liver metastases. Systemic therapy with AI and ribociclib was initiated. After first 3 months of systemic therapy reassessment was done; MSCT showed reduction in size of metastatic lymph nodes (left axillar, supraclavicular, retropectoral). Breast lesion also showed reduction in size, liver lesion stationary. Patient continues with same treatment, radiologic assessment showed further regression in size of left breast lesion and malignant lymph nodes.

In June of 2022 PET/CT showed complete morphologic and metabolic regression in lymph nodes, complete metabolic regression in lesion in left breast. Metabolically active lesion in 4. hepatic segment. Patient was referred to Centre for radiosurgery, in September of 2022 SBRT on metabolically active liver lesion was performed. Systemic therapy with AI and ribociclib was continued.

Conclusion: Breast cancer is recognized as heterogeneous disease which is best treated with a tailored and multidisciplinary approach. Systemic therapies remain the mainstay of treatment, wider acceptance of the biological diversity between breast cancer types is making way for a broader range of management strategies. Integrated SBRT with systemic therapies has shown a lot of promise in treatment of OMBC. Targeted eradication of groups of resistant subclones, presenting as oligometastases can lead to increased OS in breast cancer. There is a growing body of evidence to support SBRT in this setting. Recent studies demonstrate it as safe and effective with possibility of offering cure when treating OMBC. Despite a small number of promising studies, we don't know yet which type of patient would benefit the most of this combined approach. Utilisation of biological and genomic classifiers as a strategy to predict which patients will benefit most from SBRT could be another step towards individualised management of OMBC. Ideal timing of SBRT in relation to systemic therapies is also unknown, as well as possibility of deescalation of systemic treatment after SBRT.

We are waiting the result of active studies to further clarify the precise role of SBRT in advanced OMBC and clear guidelines to be established.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Milano MT, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3):878–886

2. Alomran R, et al. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR) BMC Cancer. 2021;21(1):303.
3. Tjong MC, et al. Local ablative therapies in oligometastatic NSCLC-upfront or outback?—a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021 0(0): pp. 0–0.
4. Stewart R, White M, Tan J, Siva S, Karroum L, David S. SABR in oligometastatic breast cancer: Current status and future directions. Breast. 2021 Dec;60:223–229. doi: 10.1016/j.breast.2021.10.009

NUSPOJAVE SUSTAVNE KEMOBIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU PROŠIRENOG HER2-POZITIVNOG RAKA DOJKE: REZULTATI IZ STVARNE KLINIČKE PRAKSE

LINARIĆ P.¹, Mirčevski K.¹, Vazdar L.J.¹, Jakšić P.¹, Popović J.¹, Trajbar M.¹, Pavlović Mavić M.¹, Tečić Vuger A.¹, Šeparović R.^{1,2}

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

• Medicinski fakultet

petralinaric22@gmail.com

Uvod: Osnova liječenja HER2-pozitivnog proširenog raka dojke je kombinacija HER2 blokade i kemoterapije. U metastatskom okruženju, osim učinkovitosti, od primarne su važnosti nuspojave liječenja i kvaliteta života (eng. QoL) bolesnika. U prvolinijskom liječenju, temeljem rezultata CLEOPATRA ispitivanja (docetaxel + trastuzumab + pertuzumab), najčešće nuspojave taksanske monokemoterapije u kombinaciji s pertuzumabom i trastuzumabom bile su proljev, alopecija i neutropenija (najučestalija nuspojava najvišeg gradusa). U drugolinijskom liječenju, temeljem EMILIA ispitivanja, nuspojave trastuzumab emtanzina (T-DM1) su najčešće bile asimptomatske promjene laboratorijskih parametara – trombocitopenija i povišene vrijednosti aminotransferaza. U sljedećoj liniji liječenja, kombinaciji kapecitabina i lapatiniba, najzastupljenije su nuspojave proljev i palmoplantarna eritrodizesteziya. Rezultati svakodnevne kliničke prakse često se razlikuju od studijskih. Cilj naše studije bio je pokazati profil toksičnosti kombinacijske terapije u bolesnicima sa proširenim HER2 pozitivnim rakom dojke koje su započele prvolinijsko liječenje u našoj ustanovi u periodu od siječnja 2015. do siječnja 2020.

Materijali i metode: Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 100 bolesnika. Toksičnosti su utvrđivane na temelju medicinske dokumentacije i podijeljene su u skupine: hematološka, gastrointestinalna, mukozitisi, alopecija, neuropatija, kardiotoksičnost i ostalo. Kod svake bolesnice i svake linije terapijskog liječenja utvrdila se najznačajnija toksičnost te stupanj iste prema CTCAE kriterijima.

Rezultati: Ukupno 99 bolesnica (99%) liječenje je započelo dvostrukom HER2 blokadom uz dodatak taksana. Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalne (70%), potom neuropatija (28%), mukozitis (21%), hematološke nuspojave (15%), a kardiotoksičnost (6%) i alopecija (2%) su bile značajno rjeđe. Sve nuspojave stupnja IV bile su hematološke, a najučestalije nuspojave stupnja III gastrointestinalne. Drugolinijsko liječenje su započele 53 bolesnice (53%), a njih 86% je dobivalo trastuzumab emtanzin (TDM-1). Najčešće nuspojave su bile gastrointestinalne (20%), zatim hematološke (17%) i kardiološke (1,8%), a preostale nuspojave (mukozitis, alopecija i neuropatija) nisu bile zabilježene. Nuspojava stupnja IV nije bilo, a najčešće nuspojave stupnja III bile su hematološke i kardiološke. Trećelinijnsko liječenje je započeto u 20 žena (20%), a njih 65% je pritom liječeno kapecitabinom uz lapatinib. U 30% bolesnica javile su se gastrointestinalne nuspojave, hematološke nuspojave i mukozitis svaka u 10%, alopecija u jedne bolesnice, a neuropatija nije bila među prijavljenim nuspojavama. Zbog kardioloških nuspojava stupnja III kod jedne je bolesnice obustavljeno liječenje.

Zaključak: Sve se veća pažnja usmjerava na ispitivanje terapijske toksičnosti putem upitnika za samoprocjenu (eng. PROs – patient-reported outcomes) zbog njihove potencijalne prognostičke primjene, posebice u smislu ranijeg prepoznavanja težih oblika toksičnosti i potencijalne povezanosti s ukupnim preživljenjem. Rezultati dobiveni ovom analizom većinski odgovaraju rezultatima velikih randomiziranih ispitivanja, a zanimljivo je istaknuti kako su kod naših bolesnica hematološke nuspojave prvolinijskog liječenja bile rjeđe (15%) nego što je prijavljeno u CLEOPATRA ispitivanju (49% neutropenija). Naglašavamo kako su u našoj analizi nuspojave grupirane prema zahvaćenosti organskog sustava i obuhvaćaju širi spektar tegoba, dok su u randomiziranim ispitivanjima tegobe analizirane pojedinačno, što može objasniti blaža odstupanja u rezultatima. Zaključno, u cilju poboljšanja kvalitete života bolesnika u tijeku liječenja proširene maligne bolesti, potrebna su daljnja strukturirana istraživanja terapijske toksičnosti i nuspojava, posebno putem upitnika za samoprocjenu.

ANTICANCER TREATMENT SIDE EFFECTS IN ADVANCED HER2-POSITIVE BREAST CANCER – REAL LIFE CLINICAL PRACTICE RESULTS

LINARIĆ P.¹, Mirčevski K.¹, Vazdar LJ.¹, Jakšić P.¹, Popović J.¹, Trajbar M.¹, Pavlović Mavić M.¹, Tečić Vuger A.¹, Šeparović R.^{1,2}

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice
• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

² University of J.J. Strossmayer Osijek
• School of Medicine

Introduction: The basis of treatment for HER2-positive advanced breast cancer is a combination of HER2 blockade and chemotherapy. In the metastatic setting, in addition to efficiency, therapy side effects and patient's quality of life (QoL) are of primary importance. In the first-line treatment, based on the results of the CLEOPATRA trial (docetaxel + trastuzumab + pertuzumab), the most common side effects of taxane monotherapy combined with pertuzumab and trastuzumab were diarrhoea, alopecia, and neutropenia (which was the most common high grade side effect). In the second-line treatment, based on the EMILIA trial, the most common side effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) were asymptomatic changes in laboratory parameters – thrombocytopenia and elevated aminotransferase values. In the next line of treatment, the combination of capecitabine and lapatinib, the most frequent side effects were diarrhoea and palmoplantar erythrodysesthesia. Results obtained in everyday clinical practice often differ from study results. The aim of our study was to show the toxicity profile of therapy used in patients with advanced HER2-positive breast cancer, who started first-line treatment in our institution between January 2015 and January 2020.

Materials and methods: A total of 100 patients were included. Toxicities were determined based on medical documentation and were divided into groups: hematological, gastrointestinal, mucositis, alopecia, neuropathy, cardiotoxicity and others. The most significant toxicity was determined and graded according to CTCAE criteria in each patient with each line of therapy.

Results: A total of 99 patients (99%) started treatment with double HER2 blockade with the addition of a taxane. The most common side effects were gastrointestinal (70%), followed by neuropathy (28%), mucositis (21%) and hematological side effects (15%). Other side effects such as cardiotoxicity (6%) and alopecia (2%) were less common. All grade IV side effects were hematological, and the most frequent grade III side effects were gastrointestinal. Total of 53 patients (53%) started second-line treatment, and 86% of them received trastuzumab emtansine (TDM-1). The most common side effects were gastrointestinal (20%), followed by hematological (17%) and cardiac (1.8%). Other side effects (mucositis, alopecia and neuropathy) were not reported. There were no grade IV side effects, and the most common grade III side effects were hematological and cardiological. Third-line treatment was used in 20 women (20%) and 65% of them were treated with capecitabine and lapatinib combination. Gastrointestinal side effects occurred in 30% of patients, hematological side effects and mucositis each in 10%, alopecia in one patient and neuropathy was not reported. Treatment was discontinued in one patient due to grade III cardiac side effects.

Conclusion: Assessment of treatment toxicities through self-assessment questionnaires (PROs – patient-reported outcomes) is attracting increased attention because of their possible prognostic value, especially in terms of earlier recognition of more severe forms of toxicity and potential impact on overall survival. The results obtained from this analysis mostly correspond to the results of large randomized trials. It is interesting to note that in our patients hematological side effects of first-line treatment were less frequent (15%) than ones reported in the CLEOPATRA trial (neutropenia in 49%). We emphasize that in our analysis side effects were grouped according to the organ system involvement and cover a wider spectrum of complaints, while in randomized trials side effects were analyzed individually, which may explain milder deviations in the overall results. In conclusion, in order to improve patients quality of life during the treatment of metastatic disease, further structured studies of therapeutic toxicity and side effects are needed, especially through self-assessment questionnaires.

ODGOVOR RAKA DOJKE SA SLABO IZRAŽENIM HER2 NA NEOADJUVANTNU KEMOTERAPIJU

RAMIĆ S.¹, Puhalo A.¹, Cesarec Augustinović S.¹, Karačić E.¹, Marušić M.², Bubanović S.¹, Perić Balja M.¹

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak

² Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Odjel za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

snjezana.ramic@gmail.com

Uvod: HER2 receptor je pozitivan (IHC 3+ ili 2+ s amplifikacijom gena) u 15–20% karcinoma dojke, što je važno za liječenje ciljanom anti-HER2 terapijom. Međutim, većina karcinoma dojke ima negativan status HER2 i ili uopće ne izražavaju receptor HER2 (IHC 0) ili pokazuju slabu/nisku izraženost receptora na membrani stanica karcinoma (IHC 1+ ili 2+ bez amplifikacije gena). Obzirom da karcinomi dojke s niskim HER2 ipak izražavaju nešto HER2 proteina, FDA je odobrila ciljanu anti-HER2 terapiju za adjuvantno liječenje karcinoma dojke sa slabo izraženim HER2. Ipak, neoadjuvantna anti-HER2 terapija (NAT) koja je u primjeni kod većine HER2-pozitivnih karcinoma dojke značajno poboljšava klinički tijek bolesti i smanjuje rizik od recidiva. U ovom radu predstavljamo podatke Klinike za tumore (KZT) KBC Sestre milosrdnice o odgovoru karcinoma dojke sa slabo izraženim HER2 na neoadjuvantnu terapiju (NAT).

Materijali i metode: Rad obuhvaća retrospektivno prikupljene podatke 161 bolesnice s karcinomom dojke sa slabo izraženim HER2 koje su primile NAT (123 slučaja s IHC 1+ i 38 slučajeva s IHC 2+ bez amplifikacije). Prosječna dob bolesnica u vrijeme uzimanja iglene biopsije bila je 54,3±11,4 godina.

Rezultati: Potpuni patološki odgovor (pCR) karcinoma dojke sa slabo izraženim HER2 na NAT postignut je u 15,5% bolesnica, dok je loš odgovor na NAT s RCB grupom III zabilježen u 34,2% slučajeva. Ovi podaci odgovaraju podacima skupine Luminal B, koja uopće ne izražava HER2 (IHC 0). Također, 11,7% ovih bolesnica doživjelo je progresiju bolesti, što je nešto više od onih s HER2 0 (8,3%). Promatrajući prema izraženosti HER2, karcinomi dojke s HER2 izraženosti 1+ postigli su pCR u 10,3% slučajeva, dok su u slučaju izraženosti 2+ pCR postigli u 22,2% slučajeva ($\chi^2=3,33$; $P=0,068$). Međutim, karcinomi s intenzitetom izraženosti HER2 2+ imali su RCB III nakon NAT-a u 50% slučajeva u usporedbi s 30,8% karcinoma dojke čija je izraženost HER2 bila 1+ ($\chi^2=8,01$; $P=0,005$). Bolesnice s HER2 2+ karcinomima imale su progresiju bolesti u 13,9% slučajeva, što je nešto češće od onih s HER2 1+ (10,3%) ($\chi^2=1,58$; $P=0,208$). TNBC koji izražavaju određenu razinu receptora HER2 postigli su pCR u 32% slučajeva, a RCB III je zabilježen u 22,2% slučajeva. Ovi podaci u potpunosti odgovaraju ukupnoj skupini TNBC.

Zaključak: Uočili smo da bolesnice čiji karcinomi dojke slabije izražavaju receptor HER2 (IHC 2+ bez dokazane amplifikacije) imaju slabiji odgovor na NAT i nešto češću progresiju bolesti. Možda bi uvođenje ciljane anti-HER2 terapije na karcinome sa slabo izraženim HER2 u neoadjuvantnom okruženju poboljšalo ishod liječenja ovih bolesnica.

RESPONSE OF HER2-LOW BREAST CANCER TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

RAMIĆ S.¹, Puhalo A.¹, Cesarec Augustinović S.¹, Karačić E.¹, Marušić M.², Bubanović S.¹, Perić Balja M.¹

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors, Ljudevit Jurak University Department of Pathology

² University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors, Department of Diagnostics and Interventional Radiology

Introduction: The HER2 receptor is positive (IHC score 3+ or 2+ with gene amplification) in 15–20% of breast cancers (BCs), which is important in treatment with targeted anti-HER2 therapy. However, most BCs have negative HER2 receptor status and either do not express the HER2 receptor at all (IHC 0) or show low-level expression of the receptor (IHC score 1+ or 2+ without gene amplification). Given that HER2-low BCs express some HER2 protein, the FDA has approved specific anti-HER2 therapy in the adjuvant setting to target HER2-low BCs. Nevertheless, neoadjuvant anti-HER2 therapy (NAT), which is used in most HER2-positive BCs, significantly improves the clinical course of the disease and reduces the risk of recurrence. In this paper, we present

data from the University Hospital for Tumors, University Hospital Center Sestre milosrdnice Zagreb, on the response of HER2-low BCs to neoadjuvant therapy (NAT).

Materials and methods: This work includes retrospectively collected data on 161 patients with HER2-low BC who received NAT (123 cases with 1+ expression, and 38 cases with 2+ without amplification). The average age of patients at the time of biopsy was 54.3 ± 11.4 years.

Results: Overall, pathological complete response (pCR) to NAT was achieved in 15.5% of cases, while poor response to NAT with RCB group III was recorded in 34.2% of HER2-low BCs. These data correspond to those of the Luminal B group, which does not express HER2 at all (IHC 0). Also, 11.7% of these patients experienced disease progression, slightly more than those with HER2 0 (8.3%). Comparing HER2 status, breast cancers with HER2 1+ expression achieved pCR in 10.3% of cases, while those with HER2 2+ expression achieved pCR in 22.2% of cases ($\chi^2=3.33$; $P=0.068$). However, HER2 2+ cancers had RCB III after NAT in 50% of cases compared to 30.8% of breast cancers with HER2 1+ ($\chi^2=8.01$; $P=0.005$). Patients with HER2 2+ BCs had disease progression in 13.9%, which is slightly more often than those with HER2 1+ (10.3%) ($\chi^2=1.58$; $P=0.208$). TNBC expressing some level of HER2 receptor achieved pCR in 32% of cases, and RCB III was recorded in 22.2% of cases. These data fully correspond to the total group of TNBC.

Conclusion: We noticed that patients with HER2-low BCs with IHC 2+ have a weaker response to NAT and somewhat more frequent disease progression. Perhaps the introduction of anti-HER2-low therapy in the neoadjuvant setting would improve the treatment outcome of these patients.

POJAVNOST DRUGIH TUMORA KOD BOLESNIKA S NEUROENDOKRINIM TUMORIMA

RACETIN A.¹, Adžić G.², Belev B.²

¹Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

²Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

andrearacetin1996@gmail.com

Uvod: Povećana učestalost drugih primarnih tumora kod bolesnika s NET-om, fenomen je kojeg prati sve veći interes. Predloženo je više teorija, međutim nije definiran zajednički nazivnik njihovog nastanka, barem ne u smislu genetske osnove. Cilj ovog rada bio je utvrditi učestalost drugih tumora kod bolesnika s NET-om te napraviti usporedbu s objavljenim podacima u literaturi.

Materijali i metode: Retrospektivno smo analizirali podatke bolničkog informatičkog sustava za 201 bolesnika s dijagnozom NET-a. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika iznosi 6.73 godine (s rasponom od 1 mjesec do 21 godinu). Također, zabilježeni su podaci o pojavnosti drugih tumora, koji su potom podijeljeni u skupine sinkronih i metakronih. Bolesnici s dijagnozom MEN-1 i VHL sindroma isključeni su, budući da se kod njih zbog genske osnove i specifičnih mutacija očekuje po definiciji povećana učestalost pojave drugih tumora.

Rezultati: Dijagnoza NET-a potvrđena je histološki kod 201 bolesnika, (111 muškaraca i 90 žena). Prosječna dob bolesnika iznosila je 57.3 godine (19 – 84). Najčešće sijelo bila je gušterača u 76 slučajeva (37.8%), a potom tanko crijevo s 40 slučajeva (19.9%). Kod 17.9% bolesnika pronađeni su drugi primarni tumori uz NET. Ukupno su pronađena 41 dodatna tumora kod 37 bolesnika s NET-om. Kod 4 bolesnika pronađene su 2 dodatne neoplazme uz NET. Od ukupno 41 neoplazme, njih 12 (29.3%) dijagnosticirano je istovremeno ili u razmaku < 6 mjeseci u odnosu na NET (sinkrono). Ostalih 29 neoplazmi (70.7%) dijagnosticirane su > 6 mjeseci prije ili poslije NET-a (metakrono). Najzastupljenije su bile neoplazme probavnog sustava (21 slučaj, 51.2%), s najvećom učestalošću tumora kolona i rektuma (12 slučajeva). Na drugom mjestu su tumori mokraćno – spolnog sustava (9 slučajeva, 21.9%). Ostali tumori su: karcinom dojke (4 slučaja, 9.7%), limfomi (2 slučaja, 4.9%), melanomi (2 slučaja, 4.9%) te po jedan slučaj karcinoma štitnjače i glioma mozga.

Zaključak: Unatoč određenim ograničenjima provedenog istraživanja, poput broja ispitanika te duljine praćenja, vrlo je razvidno da je fenomen pojavnosti drugih tumora uz NET očito vrlo značajan i da je potrebno takve bolesnike pratiti pomnije, a možda i dulje nego kod nekih drugih entiteta, ne samo zbog mogućeg recidiva već i ranog otkrivanja novih tumora koji mogu imati i veći zloćudni potencijal.

OCCURRENCE OF OTHER TUMORS IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

RACETIN A.¹, Adžić G.², Belev B.²

¹University of Zagreb
• School of Medicine

²University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: The increased frequency of second primary tumors in patients with NET is a phenomenon of great interest. Several theories have been proposed, but no link in their origin has been defined, at least not on their genetic background. The aim of this study was to determine the frequency of other tumors in patients with NET and to make a comparison with published data in the literature.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the data in the hospital information system for 201 patients with NET diagnosis. The average time of patient follow-up was 6.73 years (with a range of 1 month to 21 years). Also, data on the incidence of other tumors were recorded, which were then divided into synchronous and metachronous groups. Patients with a diagnosis of MEN-1 or VHL syndrome were excluded, since due to their genetic background and specific mutations, an increased frequency of other tumors is expected.

Results: The diagnosis of NET was confirmed histologically in 201 patients (111 men and 90 women). The average patient age was 57.3 years (19 – 84). The most common site was the pancreas, in 76 cases (37.8%), followed by the small intestine in 40 cases (19.9%). In 17.9% of patients, second primary tumors were found in addition to NET. A total of 41 additional tumors were found in 37 patients with NET. In 4 patients, 2 additional neoplasms were found. From a total of 41 neoplasms, 12 of them (29.3%) were diagnosed simultaneously or < 6 months apart in relation to NET (synchronously). The other 29 neoplasms (70.7%) were diagnosed > 6 months before or after NET (metachronous). Neoplasms of the digestive system were the most common (21 cases, 51.2%), with the highest frequency of colon and rectal tumors (12 cases). In second place are tumors of the genitourinary system (9 cases, 21.9%). Four cases of breast cancer (9.7%), two cases of lymphomas (4.9%) and melanomas (4.9%) and one case of thyroid cancer and brain glioma were also detected.

Conclusion: Despite the limitations of this study, such as the number of observed patients and follow-up time period, it is very clear that the occurrence of other tumors, in patients with NET, is very significant and that it is necessary to follow these patients more closely, and perhaps longer, not only because of the possible recurrence, but also early detection of other primary tumors that may have a higher malignant potential.

PORFIRIJA I USPJEŠNA PRIMJENA SUSTAVNOG ANTITUMORSKOG LIJEČENJA

NOVAK S.¹, Belev B.²

¹Opća bolnica Varaždin
• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju i alergologiju

²Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
krajnik.sara@gmail.com

Uvod: Porfirije su nasljedne ili stečene metaboličke bolesti karakterizirane poremećajem enzima koji sudjeluju u sintezi molekule hema, što rezultira nakupljanjem molekula prekursora porfirina ili porfirina. Prema mjestu poremećaja razlikujemo hepatičke i eritropoetske. Hepatičke porfirije zahvaćaju živčani sustav što se manifestira pojavom abdominalne boli, povraćanjem, proljevom, neuropatijom, aritmijama, i psihičkim poremećajima (anksioznost, halucinacije). Pojavu simptoma mogu potaknuti određeni lijekovi-citostatici, gladovanje, hormoni i stres. Stoga je vrlo važno kod pitanja komorbiditeta imati saznanje o prisutnoj porfiriji.

Prikaz slučaja: 43 godišnja bolesnica od 12. godine boluje od porfirije. Imala jednu ataku nakon poroda. Operirala papilarni karcinom štitnjače. Rutinskim UZV-om otkrivena fokalna promjena u jetri uz povišenu vrijednost CEA. Kolonoskopski je ektomirano više polipa od kojih jedan iz sigmoidnog kolona PH odgovara adenokarcinomu s invazijom submukoze uz LVI. MSCT-om prikazane suspektne promjene u jetri koje su potvrđene MR-om od čega je najveća 45x42x42 mm.

Na Multidisciplinarnom timu za probavne tumore odlučeno započeti neoadjuvantnu kemoterapiju po FOLFIRINOX + bevacizumab protokolu, a prethodno je konzultiran tim Odjela za metaboličke bolesti zbog

prevencije/prekida akutnog napada porfirije. Sugerirano je osigurati hemin iako se većina akutnih napada porfirije uspješno prekida 10%-tnom glukozom uz adekvatnu antiemezu i redovitim obrocima. Bolesnica je pri prvoj aplikaciji kemoterapije razvila simptome: crvenilo, mučninu i proljev koji su uz 10%-tnu glukozu i pojačanu antiemezu u potpunosti regredirali.

Tokom daljnjih ciklusa pacijentica je povremeno javljala simptome u vidu anksioznosti i straha. Ukupno je primila 6 ciklusa kemoterapije, a reevaluacijom je evidentirana regresija sekundarizama u jetri. Učiniti će se metastazektomija navedene ostatne intrahepatalne bolesti.

Zaključak: Određene vrste porfirije imaju povećanu učestalost malignih bolesti. Liječenje bolesnika s porfirijom zahtijeva posebne mjere opreza kako bi se smanjio rizik od akutnog napada i kako bi se osiguralo optimalno liječenje zloćudne bolesti. Obzirom da akutni napad porfirije može završiti fatalno, vrlo je važno prilikom odabira kemoterapije birati onu koja ima najmanji porfirogeni rizik.

PORPHYRIA AND THE SUCCESSFUL APPLICATION OF SYSTEMIC ANTI-TUMOR TREATMENT

NOVAK S.¹, Belev B.²

¹General Hospital Varaždin

• Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology and Allergology

²University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Introduction: Porphyrrias are hereditary or acquired metabolic diseases characterized by a disruption of the enzymes involved in the synthesis of the heme molecule, which results in the accumulation of porphyrin or porphyrin precursor molecules. Hepatic porphyrias affect the nervous system, which is manifested by the appearance of abdominal pain, vomiting, diarrhea, neuropathy, arrhythmias, and psychological disorders (anxiety, hallucinations). The appearance of symptoms can be triggered by certain drugs – cytostatics, starvation, hormones and stress. Therefore, it is very important to know about the present porphyria when dealing with comorbidities.

Case report: A 43-year-old patient has been suffering from porphyria since the age of 12. She had one attack after giving birth. She underwent surgery for papillary thyroid cancer. A routine USG revealed a focal change in the liver with an elevated CEA value. Colonoscopically, several polyps were excised, one of which from the sigmoid colon PH corresponds to adenocarcinoma with invasion of the submucosa with LVI. MSCT showed suspicious changes in the liver, which were confirmed by MR, the largest of which is 45x42x42 mm. At the Multidisciplinary Team for Digestive Tumors, it was decided to start neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFIRINOX + bevacizumab protocol, and the team of the Department of Metabolic Diseases was previously consulted for the prevention/interruption of an acute attack of porphyria. It was suggested to provide hemin, although most acute attacks of porphyria are successfully terminated with 10% glucose with adequate antiemesis and regular meals. During the first application of chemotherapy, the patient developed symptoms: redness, nausea and diarrhea, which completely regressed with 10% glucose and increased antiemesis. During further cycles, the patient occasionally reported symptoms of anxiety and fear. She received a total of 6 cycles of chemotherapy, and a reevaluation showed the regression of secondaries in the liver. Metastasectomy will be performed for the remaining intrahepatic disease.

Conclusion: Certain types of porphyria have an increased frequency of malignant diseases. Treatment of patients with porphyria requires special precautions to minimize the risk of an acute attack and to ensure optimal management of the malignancy. Given that an acute attack of porphyria can end fatally, it is important when choosing chemotherapy to choose the one with the lowest porphyrogenic risk.

PROCJENA UDJELA POJEDINIH TUMORSKIH SIJELA U RADNOM OPTEREĆENJU DNEVNE BOLNICE KLINIKE ZA ONKOLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB

KUKAL GJERGAJ I.¹, Dedić Plavetić N.^{2,3}, Silovski T.², Herceg D.^{4,2}, Pleština S.^{2,3}

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Croatia

• *Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju,*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

³ Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁴ Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

iva.kukal.gj@gmail.com

Uvod: Dnevna bolnica Klinike za onkologiju jedna je od ustrojbenih jedinica Klinike za onkologiju namijenjena u prvom redu aplikaciji sustavne onkološke terapije, a potom i simptomatskoj terapiji onkoloških bolesnika. Cilj istraživanja bio je procjena udjela pojedinih tumorskih sijela u svakodnevnom radu Dnevne bolnice Klinike za onkologiju kako bi se u budućnosti bolje planirali vremenski i kadrovski resursi ovisno o udjelu pojedinih terapijskih protokola.

Materijali i metode: Uz prethodnu suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb (Klasa:8.1-22/151-4; broj: 02/013 AG) učinjena je retrospektivna presječna analiza koja je uključila bolesnike primljene u Dnevnu bolnicu onkologije u razdoblju od 1.6.2022. do 30.6.2022.

Rezultati: U promatranom jednomjesečnom intervalu obavljeno je 1228 pregleda u Dnevnoj bolnici, od kojih je 1142 (93%) bilo u svrhu aplikacije sustavne terapije, dok je razlog ostalih 86 (7%) pregleda bila heparinizacija PORT sustava ili evakuacija pleuralnog izljeva, odnosno ascitesa. Najzastupljenije sijelo bio je rak dojke s 504 (41%) pregleda, zatim slijede probavni tumori s 335 (27,3%), potom urogenitalni tumori sa 148 (12%) pregleda te melanomi 109 (8,9%) i mezenhimalni tumori 55 (4,7%) pregleda dok su ostala sijela činila 77 (6,3%) pregleda. Obzirom da je liječenje bolesnika s rakom pluća u nadležnosti pulmologa u Klinici za plućne bolesti, isto nije uključeno u navedenu analizu.

Zaključak: Putem Dnevne bolnice Klinike za onkologiju na dnevnoj bazi liječi se velik broj onkoloških bolesnika. Obzirom na mali uzorak, plan je istu analizu napraviti kroz dulji vremenski period, ali i za ostala radilišta u kojima se aplicira sustavna terapija. Ova analiza ne uključuje pripravke primijenjene oralnim putem i potkožnim injekcijama, što se provodi kroz kabinete ONC1 i ONC2. Budući da se kao najčešće zastupljeno sijelo u Dnevnoj bolnici izdvaja rak dojke, a iza kojeg slijede probavni tumori, planiranje vremenskih i kadrovskih resursa u skladu s navedenim rezultatima povećalo bi kvalitetu zdravstvene skrbi onkoloških bolesnika.

ASSESSMENT OF THE SHARE OF INDIVIDUAL TUMOR SITES IN THE WORKLOAD OF THE DAY HOSPITAL OF THE DEPARTMENT OF ONCOLOGY OF THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

KUKAL GJERGAJ I.¹, Dedić Plavetić N.^{2,3}, Silovski T.², Herceg D.^{4,2}, Pleština S.^{2,3}

¹ University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Gynecology and Obstetric, Department of Gynecologic Oncology*

² University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Oncology*

³ University of Zagreb

• *School of Medicine*

⁴ University of Zagreb

• *School of Dental Medicine*

Introduction: Day oncology hospital is one of the organizational units of the Department of Oncology delivering systemic oncology therapy as well as symptomatic therapy to oncology patients. The aim of this study was to analyze the frequency of various tumor sites in order to better organise Day hospital's working hours and personnel, according to the prevalence of respective therapy plans.

Materials and methods: With the prior consent of the Ethics Committee of University Hospital Centre Zagreb (Class: 8.1-22/151-4; number: 02/013 AG), a retrospective cross-sectional analysis was performed, which included patients admitted to the Day oncology hospital in the period from June 1st, 2022 to June 30th, 2022.

Results: In the observed one-month period, 1228 examinations were performed of which 1142 (93%) were for the purpose of applying systemic therapy, while the remaining 86 (7%) examinations were due to the hepaticization of the PORT system, evacuation of pleural effusion or ascites. The most common site, from the most to the least prevalent, were breast cancer with 504 (41%) examinations, digestive tumors with 335 (27.3%) examinations, urogenital tumors with 148 (12%) examinations, melanoma 109 (8.9%), and mesenchymal tumors 55 (4.7%) of examinations, while all other sites accounted for 77 (6.3%) examinations. Considering that the treatment of patients with lung cancer is within the competence scope of pulmonologists at the Clinic for Lung Diseases, it was not included in the above analysis.

Conclusion: While a large number of oncology patients are treated on a daily basis in the Day Hospital of the Department of Oncology. Considering the small sample size of this study, the plan is to do the same analysis over a longer period of time, as well as for other workplaces where systemic therapy is delivered. This analysis does not include medications administered orally and by subcutaneous injections, which are carried out through ONC1 and ONC2 cabinets. Since breast cancer is the most common disease in the Day Hospital, followed by digestive tumors, planning time and personnel resources in accordance with the above results would increase the quality of health care for oncology patients.

RAZMIŠLJAMO LI DOVOLJNO O RIJETKIM NASLJEDNIM SINDROMIMA U ONKOLOGIJI?

MLADINOVIĆ M.¹, Belev B.²

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

martina.mladinovic@hotmail.com

Uvod: Multipla endokrina neoplazija (MEN-I sindrom) ili Wermer's sindrom, rijetka je nasljedna bolest. Vjerojatno je posljedica inaktivirajuće mutacije tumor – supresorskog gena koji kodira transkripcijski faktor menin. MEN-I sindrom obilježen je obično trijasom – tumorima paratireoidnih žlijezda, otočića gušterače i hipofize. U oko 40% slučajeva zahvaćene su sve tri endokrine žlijezde.

Prikaz slučaja: 30-godišnja bolesnica, sportašica, do sada liječila gastritis, poznate ciste u mozgu, bubrežni kamenci i ciste na bubrezima, bolest je otkrila genetskim testiranjem. Majki bolesnice u 2/2021 postavljena dijagnoza MEN-I sindroma. Majčin otac preminuo od posljedica tumora na gušterači, vjerojatno MEN-I, što nije dokumentirano. Provedeno je genetsko testiranje naše bolesnice i njezine sestre. Kod naše bolesnice utvrđena je mutacija c.1546dupC u 10. eksonu u heterozigotnom statusu koja se povezuje s MEN-I. Opsežno je endokrinološki obrađena. Utvrđen je primarni hiperparatireoidizam, inzulinska rezistencija, hiperprolaktinemija, povišen IGF-I uz uredan test supresije lučenja hormona rasta, povišene vrijednosti CgA i gastrina. Na scintigrafiji Sesta-MIBI-jem nađeno je pojačano nakupljanje u području donje desne paratireoidne žlijezde te donje lijeve paratireoidne žlijezde u području koje je opisan adenom. MR abdomena ukazuje na cistu u glavi gušterače veličine 8 mm, a EUZ-om vidljiva tvorba uz glavu gušterače veličine 22 mm uz opisanu cistu. Punkcijom cistične lezije u glavi gušterače citološki dokazan neuroendokrini tumor. PET/CT sa Ga-68 pokazao je patološku ekspresiju somatostatinskih receptora u cističnoj tvorbi glave gušterače i mekotivnom nodusu anteriornije od glave gušterače, što je uz prethodno učinjenu ultrazvučnu i slikovnu dijagnostiku potvrdilo sumnju na tumorsku tvorbu. Na nalazu MR-mozga nađen cistični tumor veličine 3 mm nije relevantan za osnovnu bolest. Na temelju učinjene dijagnostike postavljena je indikacija za operativni zahvat paratireoideje i gušterače. Prva operacija učinjena je u 12/2021 – obostrana donja paratireoidektomija i resekcija cervikalnog dijela timusa (PHD adenomi), potom u 1/2022 operacija tvorbe gušterače po Whipple-u. PHD nalaz tvorbe gušterače govori za neuroendokrini tumor glave gušterače gr I, Ki 67 1% (pT2N1Mx).

Zaključak: MEN-I je autosomalno dominantni nasljedni poremećaj, što znači da je dovoljan jedan gen za fenotipsko očitovanje bolesti. Svako dijete ima 50% šanse da naslijedi mutirani gen, upravo kao što je to slučaj i

kod naše bolesnice. Danas je postavljanje dijagnoze ovakvih bolesti olakšano primjenom dostupnih dijagnostičkih testova za određivanje genetski nasljednih bolesti, te je važno kod pojedinih entiteta imati svijest o mogućoj pojavi sindroma čime se ostali tumori mogu na vrijeme otkriti i time uspješno izliječiti.

DO WE THINK ENOUGH ABOUT RARE HEREDITARY SYNDROMES IN ONCOLOGY?

MLADINOVIĆ M.¹, Belev B.²

¹General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

²University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Multiple endocrine neoplasia (MEN-I syndrome) or Wermer's syndrome, is a rare hereditary disease. It is probably the result of an inactivating mutation of the tumor-suppressor gene that encodes the transcription factor *menin*. MEN-I syndrome is usually characterized by a triad – tumors of the parathyroid glands, pancreatic islets and pituitary gland. In about 40% of cases, all three endocrine glands are affected.

Case report: 30-year-old patient, an athlete, until now treated for gastritis, known cysts in the brain, kidney stones, and cysts on the kidneys, discovered the disease through genetic testing. The patient's mother was diagnosed with MEN-I syndrome in February 2021. The mother's father died as a result of a pancreatic tumor, probably MEN-I, which is not documented. Genetic testing of our patient and her sister was performed. In our patient, the mutation c.1546dupC in the 10th exon was found in heterozygous status, which is associated with MEN-I. Extensively endocrinologically treated. Primary hyperparathyroidism, insulin resistance, hyperprolactinemia, elevated IGF-I with a regular growth hormone secretion suppression test, elevated CgA, and gastrin values were found. On scintigraphy with SESTAMIBI, increased accumulation was found in the area of the lower right parathyroid gland and the lower left parathyroid gland in the area described as an adenoma. Abdominal MRI indicates a cyst in the head of the pancreas of size 8 mm, and EUZ shows a mass next to the head of the pancreas of size 22 mm with the described cyst. A neuroendocrine tumor was cytologically proven by puncture of a cystic lesion in the head of the pancreas. PET/CT with Ga-68 showed pathological expression of somatostatin receptors in the cystic formation of the head of the pancreas and a soft tissue nodule anterior to the head of the pancreas, which, along with the previously performed ultrasound and imaging diagnostics, confirmed the suspicion of tumor formation. A cystic tumor with a size of 3 mm was found on the MRI brain, but it's not relevant to the primary disease. Based on the performed diagnostics, an indication was set for surgery of the parathyroid and pancreas. The first operation was performed in 12/2021 – bilateral lower parathyroidectomy and resection of the cervical part of the thymus (PHD adenomas), then in 1/2022 the surgery for the formation of the pancreas according to Whipple. The PHD finding of the formation of the pancreas indicates a neuroendocrine tumor of the head of the pancreas gr I, Ki 67 1% (pT2N1Mx).

Conclusion: MEN-I is an autosomal dominant hereditary disorder, which means that one gene is sufficient for the phenotypic manifestation of the disease. Each child has a 50% chance of inheriting the mutated gene, just as it is the case with our patient. Today, the diagnosis of such diseases is facilitated by the use of available diagnostic tests for the determination of genetically inherited diseases, and it is important for certain entities to be aware of the possible occurrence of syndromes, so that other tumors can be detected in time and thus successfully cured.

ŠTO SKRIVA SRCE BOLESNICE S TROSTRUKO NEGATIVNIM KARCINOMOM DOJKE?

MLADINOVIĆ M.¹, Kovač Peić A.¹, Raguž A.²

¹Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Odjel za onkologiju i hematologiju

²Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Odjel za kardiologiju

martina.mladinovic@hotmail.com

Uvod: Trostruko negativni rak dojke je onaj rak dojke kod kojeg su stanice raka negativne na humani receptor epidermalnog faktora rasta 2, estrogenske i progesteronske receptore. Ima veću vjerojatnost ponovnog povrata bolesti i pojavi metastaza. Standard liječenja je bila kemoterapija, no sada su dostupne i druge terapijske opcije: imunoterapija, PARP inhibitori.

Prikaz slučaja: Bolesnica u dobi 57 godina s mentalnom retardacijom, zbog egzulceriranog tumora desne dojke u 5/2018 učinjena biopsija kojom dokazan invazivni trostruko negativni karcinom dojke s visokim proliferacijskim indeksom, Ki 67 95%. Na razumljiv način upoznata s prirodom bolesti. Inicijalnim CT-om bez sekundarizama, suspektan perikardijalni izljev koji se UZV-om srca isključi, uredne EF LV 62%. Provedena neoadjuvantna kemoterapija po AC-T protokolu. Klinički dvostruka redukcija tumora uz potpunu redukciju sekrecije. Odlukom MDT, učinjena sanitarna mastektomija desne dojke s evakuacijom aksile. PHD operacije potvrdio nalaz biopsije, pT4bN1a. Liječena adjuvantnom radioterapijom, a terapija kapecitabinom prekinuta zbog nuspojava. Kontrolnom obradom u 11/2019 sekundarne promjene u plućima, kostima, limfnim čvorovima medijastinuma. U prvoj liniji liječenja metastatske bolesti ordinirana carboplatina. Na kontroli pojava zaduhe, EKG zapis sinus tahikardija s blokom desne grane, posumnja se na plućnu emboliju. MSCT plućnom angiografijom ista se isključi, opisan veći perikardijalni izljev debljine 2.8 cm. Transtorakalni UZV: desni ventrikul gotovo u potpunosti ispunjen tumorskom masom koja dodiruje i pulmonalnu valvulu, cirkardijalni perikardijalni izljev bez prijeteće tamponade. U 1/2020 prisutni neurološki simptomi, CT – om mozga intracerebralna hemoragija uz vazogeni edem, sekundarizmi. Neurokirurg se u hitnoći odlučio na operativni zahvat, nije prezentirana na MDT timu. Dalje palijativno liječena, opće stanje deteriorira te nastupa smrtni ishod.

Zaključak: Metastatski tumori srca su rijetki, asimptomatski, pronađu se u 1,5–20% obdukcija pacijenata s rakom. Mogu nastati od bilo kojeg malignog tumora, a najčešće se šire limfnim putem. Rak dojke koji je metastazirao u srce nije uobičajen, a ovisno o biologiji može davati atipične metastaze. Pri kliničkim simptomima i nalazima potrebno je učiniti UZV srca.

WHAT HIDES THE HEART OF A PATIENT WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER?

MLADINOVIĆ M.¹, Kovač Peić A.¹, Raguž A.²

¹General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

²General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Cardiology

Introduction: Triple negative breast cancer implies that cancer cells are negative for human epidermal growth factor receptor 2, estrogen and progesterone receptors. There is a higher probability of disease recurrence and the occurrence of metastases. The standard treatment was chemotherapy, but now other therapeutic options are available: immunotherapy, PARP inhibitors.

Case report: To 57 years old patient with mental retardation, due to an ulcerated tumor of the right breast, in 05/2018 biopsy confirmed an invasive triple-negative breast cancer with a high proliferation index, Ki 67 95%. She gets acquainted with the nature of the disease in appropriate way. Initial CT without secondaries, suspected pericardial effusion was not confirmed by ultrasound, normal EF LV 62%. Neoadjuvant chemotherapy was performed according to the AC-T protocol. Clinical double tumor reduction with complete reduction of secretion. By decision of the MDT, a sanitary mastectomy of the right breast was performed with evacuation of the axilla. PHD surgery confirmed biopsy findings, pT4bN1a. She was treated with adjuvant radiotherapy, and capecitabine therapy was discontinued due to side effects. Control checkup in 11/2019 revealed secondary changes in the lungs, bones, lymph nodes of the mediastinum. In the first line of treatment for metastatic disease, carboplatin is

prescribed. After she report shortness of breath, ECG record of sinus tachycardia with right bundle branch block, pulmonary embolism is suspected. MSCT pulmonary angiography ruled it out, described a larger pericardial effusion with a thickness of 2.8 cm. Transthoracic USG: right ventricle almost completely filled with tumor mass touching the pulmonary valve, circadian pericardial effusion without threatening tamponade. In 1/2020, neurological symptoms present, brain CT scan describes intracerebral hemorrhage with vasogenic edema, secondaries. The neurosurgeon indicated urgent operation she was not presented to the MDT team. After further palliative treatment, the general condition deteriorates, and she passed away.

Conclusion: Metastatic heart tumors are rare, asymptomatic, found in 1.5–20% of autopsies of cancer patients. They can arise from any malignant tumor, and most often they spread through the lymphatic system. Breast cancer that has metastasized to the heart is not common, and depending on the biology, it can produce atypical metastases. With clinical symptoms and findings, it is necessary to perform an ultrasound of the heart.

UČINKOVITOST PERKUTANE TRANSLUMINALNE ANGIOPLASTIKE (PTA) KAO PALIJATIVNE MOTODE LIJEČENJA BOLESNIKA S KARCINOMOM PLUĆA

JURIĆ M.¹, Jurić G.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za plućne bolesti Jordanovac
monikajrc@gmail.com

Uvod: Perkutana transluminalna angioplastika je minimalno invazivni postupak koji se koristi za otvaranje blokirane ili sužene krvne žile nakon koje se omogućava uspostavljanje nesmetane cirkulacije krvi. Hibridnom intervencijskom žicom i kateterom prijeđe se kroz subokluziju, a potom se postavi stent. Cilj ovoga istraživanja je ispitati učinkovitost postavljanja PTA stenta kod bolesnika oboljelih od karcinoma pluća.

Materijali i metode: Istraživanje je provedeno na 14 bolesnika kojima je postavljen PTA stent tijekom prvih 8 mjeseci 2022. godine na KBC-u Zagreb, Kliničkog zavoda za intervencijsku radiologiju. Svi pacijenti se primarno liječe na Zavodu za tumore pluća i sredoprsta Klinike za plućne bolesti Jordanovac. Uvidom u medicinsku i sestrinsku dokumentaciju prikupljeni su podaci o načinu prijema u bolnicu, oksigenoterapiji, dispneji, otečenosti glave i vrata, subjektivnom osjećaju pritiska u prsima prije i poslije postavljenog stenta, te tijeku onkološkog liječenja.

Rezultati: Obradom podataka doznajemo da je kod 100% bolesnika u tijeku aktivno onkološko liječenje, 41% bolesnika je primljeno putem hitne službe kao progresija osnovne bolesti, 100% bolesnika se žalilo na osjećaj pritiska u prsima prije postavljanja stenta, dok je kod 15% bolesnika taj osjećaj bio prisutan i nakon postavljanja PTA stenta. Prije postavljanja stenta kod 83% bolesnika je zabilježena dispneja, dok se kod svega 10% zadržala i poslije zahvata. Oksigenoterapiju je zahtijevalo 25% bolesnika prije postavljanja stenta, dok je 12% zahtijevalo primjenu kisika i poslije zahvata. Otečenost glave i vrata je bila prisutna u 100% ispitanika, poslije zahvata nitko od bolesnika nije imao taj simptom.

Zaključak: Intervencijska radiologija je grana radiologije koja se bavi minimalno invazivnim postupcima u terapiji tumora, koji se izvode pod kontrolom kompjuterizirane tomografije. Obradom prikupljenih podataka bolesnika s karcinomom pluća liječenih u Zavodu za tumore pluća i sredoprsta, Klinike za plućne bolesti Jordanovac vidljivo je da je postavljanje perkutane transluminalne angioplastike učinkovita metoda palijativnog liječenja te doprinosi cjelokupnom poboljšanju stanja bolesnika.

EFFECTIVENESS OF PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY (PTA) AS A PALLIATIVE METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CARCINOMA

JURIĆ M.¹, Jurić G.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Pulmology Jordanovac

Introduction: Percutaneous transluminal angioplasty is a minimally invasive procedure used to open a blocked or narrowed blood vessel, after which it is possible to establish unhindered blood circulation. A hybrid interventional wire and catheter are passed through the subocclusion, and then a stent is placed. The aim of this research is to examine the effectiveness of PTA stent placement in patients with lung cancer.

Materials and methods: The research was conducted on 14 patients who were placed with a PTA stent during the first 8 months of 2022 at KBC Zagreb, Clinical Institute for Interventional Radiology. All patients are primarily treated at the Institute for Lung and Middle Chest Tumors of the Jordanovac Pulmonary Diseases Clinic. By inspecting the medical and nursing documentation, data were collected on the method of admission to the hospital, oxygen therapy, dyspnea, swelling of the head and neck, the subjective feeling of pressure in the chest before and after the stent was placed, and the course of oncological treatment.

Results: Data processing shows that 100% of patients are undergoing active oncological treatment, 41% of patients were admitted through the emergency department as a progression of the underlying disease, 100% of patients complained of a feeling of pressure in the chest before stent placement, while 15% of patients had this feeling was also present after PTA stent placement. Dyspnea was noted in 83% of patients before stent placement, while only 10% had dyspnea after the procedure. Oxygen therapy was required by 25% of patients before the placement of the stent, while 12% required the use of oxygen after the procedure. Swelling of the head and neck was present in 100% of the subjects, none of the patients had this symptom after the procedure.

Conclusion: Interventional radiology is a branch of radiology that deals with minimally invasive procedures in tumor therapy, which are performed under the control of computerized tomography. Processing the collected data of patients with lung cancer treated at the Institute for Lung and Mid-thoracic Tumors, Clinic for Pulmonary Diseases Jordanovac shows that percutaneous transluminal angioplasty is an effective method of palliative treatment and contributes to the overall improvement of the patient's condition.

PRIMJENA CDK 4/6 INHIBITORA U BOLESNICA S METASTATSKIM HR+/HER2- RAKOM DOJKE U KBC ZAGREB

ČULAR K.¹, Gudelj D.¹, Toula L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.^{2,1}, Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.^{2,1}, Silovski T.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

katarinacular96@yahoo.com

Uvod: Metastatski rak dojke je neizlječiva bolest sa skromnim petogodišnjim preživljavanjem. Iako je terapija i dalje palijativne naravi, iskorak u liječenju predstavlja kombinacija CDK4/6 inhibitora i endokrine terapije (ET). U liječenju metastatskog HR+/HER2- raka dojke se na pozitivnoj listi HZZO-a nalaze od 1. kolovoza 2018. Prilikom uvođenja u kliničku praksu većina bolesnica već je bila u tijeku liječenja metastatske bolesti te su prethodno bile tretirane drugim terapijskim opcijama. Cilj ovog rada bio je utvrditi zastupljenost pojedine linije terapije u kojoj su se CDK 4/6 inhibitori prinijeni u razdoblju od 2018. do 2022. godine u KBC Zagreb.

Metode: Retrospektivnim opservacijskim ispitivanjem analizirani su podaci iz bolničkog informatičkog sustava (BIS) uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Zagreb za 317 bolesnica koje su započele liječenje kombinacijom CDK 4/6 inhibitora i ET-a u razdoblju od 1.8.2018. do 30.6.2022. U svih bolesnica utvrđena je linija liječenja CDK 4/6 inhibitorima.

Rezultati: U 2018. godini, 40,91% (18/44) bolesnica je započelo terapiju kombinacijom CDK 4/6 inhibitorima i ET u prvoj liniji terapije za metastatsku bolest, a 56,82% (26/44) u drugoj ili višoj liniji. Naredne 2019. godine, 55,56% (55/99) ih je započelo primati CDK 4/6 inhibitore u prvoj liniji, a 44,44% (44/99) u višim linijama. Udio pacijentica koje su započele terapiju CDK 4/6 inhibitorima u prvoj liniji u 2020. godini je bio 65,38% (51/78), a u višim linijama 34,62% (27/78), dok je u 2021. godini 76,71% (56/73) bolesnica je započelo terapiju u prvoj liniji, a 23,29% (17/73) u drugim linijama. U analiziranom dijelu 2022. godini do kraja lipnja 95,65% (22/23) bolesnica je započelo terapiju CDK 4/6 inhibitorima u prvoj liniji, a samo 4,35% (1/23) u drugoj liniji.

Zaključak: U trenutku uvođenja CDK 4/6 inhibitora u standardnu kliničku praksu, veliki udio bolesnica bio je prethodno tretiran drugim terapijskim opcijama te su se CDK 4/6 inhibitori koristili u višim linijama liječenja. Analizom gotovo pet godina, ustanovljen je kontinuiran porast korištenja CDK 4/6 inhibitora u prvoj liniji liječenja metastatskog HR+/HER2- raka dojke.

APPLICATION OF CDK 4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH METASTATIC HR+/HER2– BREAST CANCER IN UHC ZAGREB

ČULAR K.¹, Gudelj D.¹, Toula L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.^{2,1}, Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.^{2,1}, Silovski T.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of oncology

² University of Zagreb

• School of medicine

Introduction: Metastatic breast cancer is an incurable disease with poor five-year survival. Even though treatment is still palliative, an important step forward was the combination of CDK 4/6 inhibitors with endocrine therapy (ET). They have been approved for treatment of HR+/HER2– metastatic breast cancer by HZZO since first of august 2018. When they started being used in clinical practice, most of the patients were already being treated for metastatic disease and had already been given other therapeutic options in the first line of treatment. The aim of this study was to analyse the lines of treatment in which the CDK4/6 inhibitors were used as between 2018 and 2022 in UHC Zagreb.

Methods: In a retrospective observational study data from the hospital information system for 317 patients who started treatment with a combination of CDK 4/6 inhibitors and ET between 01.01.2018. and 30.06.2022 was analysed with the prior approval from the UHC Zagreb Ethics Committee. The line of treatment in which the CDK 4/6 inhibitors were used was analysed in all the patients.

Results: In 2018, 40.91% (18/44) of patients began treatment with CDK 4/6 inhibitors and ET as first-line therapy, while 56.82% (26/44) started as second or higher line. In 2019, 55.56% (55/99) started treatment in first line, and 44.44% (44/99) in other lines. Of the patients who started treatment in 2020., 65.38% (51/78) were first-line, and 34.62% (27/78) were higher line of treatment. In 2021 76.71% (56/73) of patients started in first line and 23.29% (17/73) in other lines. In 2022 by the end of June, 95.65% (22/23) of patients started treatment in first line of therapy, and only 4.35% (1/23) in second line.

Conclusion: When CDK 4/6 inhibitors started being used for treatment of metastatic breast cancer, many of the patients had already been treated with other therapies, therefore CDK 4/6 inhibitors were used as a higher line of treatment. By analysing the data from almost five years, a continuous rise in the use of CDK 4/6 inhibitors in first-line treatment for metastatic HR+/HER2– breast cancer was observed.

HITOTRIOZIDAZA KAO POTENCIJALNI BIOMARKER U RANOM OTKRIVANJU HEPATOCELULARNOG KARCINOMA

KULIĆ A.¹, Belev B.^{1,4}, Gojević A.², Orešković I.¹, Premužić M.³, Čuković Čavka S.^{3,4}, Sirotković-Skerlev M.⁴, Sedlić F.⁴, Vranić M.², Ostojčić R.³, Pleština S.^{1,4}, Zaninović Lj.⁵, Herceg D.^{1,6}, Knežević Štromar I.³

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

²Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za kirurgiju*

³Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za unutarnje bolesti*

⁴Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁵Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku*

⁶Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

borislavbelev@gmail.com

Uvod: Hitotriozydaza, glikozil hidrolaza, hidrolizira β -(1, 4)-vezu između N-acetil glukozamina i hitina. Povećana je aktivnost u infektivnim bolestima gdje razgrađuje hitin u staničnim strukturama patogena. Nasuprot tome hitotriozydaza oslobođena iz Kupfferovih stanica jetre inducira fibrozu i cirozu jetre. Čini se da enzim ima dvostruku ulogu, regulatornu ili patogenu, ovisno o bolesti i stanicama koje sintetiziraju enzim. Istraživanja su pokazala mogućnost razlikovanja upalnih bolesti i karcinoma pluća, kao i povišene koncentracije hitotriozydaze u različitim karcinomima (pluća, dojka, prostata..).

Cilj: Ispitati prisutnost i moguću razliku u aktivnosti hitotriozydaze u serumu bolesnika s različitim bolestima jetre.

Materijali i metode: U serumu 189 bolesnika (21–84 godine; median 60) s različitim bolestima jetre (33 s HCC, 42 s cirozom jetre, 43 s virusnim hepatitisom B ili C, 40 s autoimunom bolesti jetre (ALD), 24 s NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) i 7 bolesnika s nedefiniranom bolesti jetre) te 87 zdrava ispitanika izmjerene su aktivnosti hitotriozydaze metodom fuorometrije. Aktivnost hitotriozydaze izražena je u nmol/ml/satu, a cut off vrijednosti prema ROC krivulji su 99.82 nmol/ml/h (AUC 0.940; 95% CI 0.819to 0.989, p=0.0001).

Rezultati: Aktivnosti hitotriozydaze u serumu bolesnika s bolestima jetre bile su: u ALD 14,7–194,1 nmol/ml/h; Median 60,23); NAFLD 43,7–59,2 nmol/ml/h; Median 52,8; virusni hepatitis A ili B 31,1–47,4nmol/ml/h; Median 35,3; HCC 19,1–139,3 nmol/ml/h; Median 67,5; ciroza jetre 2,7–140,3nmol/ml/h; Median 41,6. Utvrdili smo statistički značajnu razliku u aktivnosti hitotriozydaze između bolesnika s cirozom i HCC (p=0,0123). Statistički značajnu razliku nismo dobili između ostalih bolesti jetre.

Zaključak: Navedeno istraživanje upućuje na moguću vrijednost nalaza aktivnosti hitotriozydaze u serumu bolesnika s hepatocelularnim karcinomom jetre kao mogućeg biomarkera u ranom otkrivanju tumora.

CHITOTRIOSIDASE AS A POTENTIAL BIOMARKER FOR EARLY DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

KULIĆ A.¹, Belev B.^{1,4}, Gojević A.², Orešković I.¹, Premužić M.³, Čuković Čavka S.^{3,4}, Sirotković-Skerlev M.⁴, Sedlić F.⁴, Vranić M.², Ostojić R.³, Pleština S.^{1,4}, Zaninović Lj.⁵, Herceg D.^{1,6}, Knežević Štromar I.³

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University Hospital Centre Zagreb

• Department of Surgery

³ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Internal Medicine

⁴ University of Zagreb

• School of Medicine

⁵ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Laboratory Diagnostics

⁶ University of Zagreb

• School of Dental Medicine

Introduction: Chitotriosidase, glycoside hydrolase, is hydrolysing β -(1, 4)-bond between N-acetyl glucosamine and chitin. Higher activity is found in infectious diseases where it is degrading the chitin in cellular structures of the pathogens. Opposed to that, chitotriosidase released from Kupffer cells in the liver, induces fibrosis and cirrhosis development. It seems that enzyme has a dual role, regulatory and pathogenetic, depending on disease and cells involved in its synthesis. According to the literature data so far, there is a possibility to use chitotriosidase concentration in distinguishing inflammation and lung malignancy. It is also seen that there are higher chitotriosidase concentrations in sera of patients with different malignancies (lungs, breast, prostate...)

Goal: We aimed to determine chitotriosidase activity and difference of it in sera of patients with liver diseases of different aetiologies, as well as in patients with developed cirrhosis with or without malignant alteration.

Materials and methods: In sera of 189 patients (age 21–84, median 60) with different liver diseases (33 with hepatocellular carcinoma, HCC, 42 with developed cirrhosis, 43 with hepatitis B or C, 40 with autoimmune liver diseases, ALD, 24 with non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, 7 with liver disease of unknown origin) and 87 healthy controls, activity of chitotriosidase was determined by fluorometry. Chitotriosidase activity was measured in nmol/ml/h, and cut off values according to the ROC curve are 99.82 nmol/ml/h (AUC 0.940; 95% CI 0.819 to 0.989, $p=0.0001$).

Results: Chitotriosidase activity in sera of patients with liver diseases were: 14,7–194,1 nmol/ml/h, Median 60,23; 43,7–59,2 nmol/ml/h, Median 52,8; 31,1–47,4 nmol/ml/h, Median 35,3; 19,1–139,3 nmol/ml/h, Median 67,5 and 2,7–140,3 nmol/ml/h, Median 41,6 in ALD, NAFLD, Hepatitis B and C, HCC and cirrhosis, respectively. There was statistically significant difference in chitotriosidase activity between cirrhosis and HCC ($p=0,0123$), and no statistically significant difference between other entities.

Conclusion: According to our data there is a possible place for chitotriosidase activity as a biomarker for early detection of hepatocellular carcinoma development. Further investigations on a larger scale of patients should be done.



IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU METASTATSKOG KARCINOMA BUBREGA: NOVI TERAPIJSKI PRISTUPI

GNJIDIĆ M.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju
milengnjidic5@gmail.com

Sažetak: Karcinom bubrega (*renal cell carcinoma* – *RCC*) nastaje iz epitela proksimalnih tubula i na njega otpada >80% malignoma u bubregu. Najčešća varijanta je svijetlostanični karcinom bubrega (*clear cell RCC*) koji se javlja u 80% slučajeva, a zatim slijede manje česte varijante papilarni, kromofobni, medularni, karcinom sabirnih kanalića i ostali. Karcinom bubrega po učestalosti spada u 10 najčešćih malignoma u svijetu.

Zadnjih 20 godina dogodio se veliki napredak u liječenju metastatskog karcinoma bubrega (*mRCC*). Otkrićem dominantnog signalnog puta von Hippel Lindau (*VHL*) proteina i *hypoxia-induced factor* (*HIF*) koji je važan za angiogenezu i njegovih ciljnih molekula – (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) receptori i (*mammalian target of rapamycin*, *mTOR*) počelo je doba ciljane terapije koje je donijelo produženje preživljenja na prosječno dvije godine.

Nakon toga dolazi novo doba u liječenju karcinoma bubrega otkrićem inhibitora kontrolnih točaka (*immune checkpoint inhibitors* – *ICIs*) koji blokiraju proteine na površini stanice (*programmed cell death*, *PD-1/PD-L1*) i (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*, *CTLA-4*) i na taj način aktiviraju imuni sustav domaćina protiv tumora. Kombinacije imunoterapije i ciljanih lijekova produžile su preživljenje na oko 4 godine. Unatoč velikom napretku imunoterapije dugotrajni klinički odgovor se postiže u malom postotku bolesnika i postoji velika potreba za razvojem novih terapija. Nova znanja u imunobiologiji karcinoma bubrega pokrenula su istraživanja novih imunoterapija kao što su: novi *ICIs*, novi citokini, *CAR-T cell* terapije (*chimeric antigen receptor-T cell*) i *T-cell* terapije, cjepiva, razne modifikacije crijevnog flore – mikrobioma i razne njihove kombinacije.

S obzirom da je karcinom bubrega izrazito osjetljiv na djelovanje imunoterapije, s velikim optimizmom očekujemo rezultate istraživanja novih lijekova i kombinacija u imunoterapiji.

Ključne riječi: metastatski karcinom bubrega, imunoterapija, inhibitori kontrolnih točaka, interleukini, *CAR-T* stanična terapija, vakcine, crijevni mikrobiom

Uvod

Karcinom bubrega (*renal cell carcinoma* – *RCC*) nastaje iz epitela proksimalnih tubula i na njega otpada >80% malignoma u bubregu. Najčešća varijanta je svijetlostanični karcinom bubrega (*clear cell RCC*) koji se javlja u 80% slučajeva, a zatim slijede manje česte varijante papilarni, kromofobni, medularni, karcinom sabirnih kanalića i ostali. Karcinom bubrega po učestalosti spada u 10 najčešćih malignoma u svijetu. Najveći broj bolesnika (~70%) s karcinomom bubrega ima lokalnu bolest koja se uspješno može riješiti kirurški nefrektomijom, iako ne mali broj bolesnika oko 30% doživi povrat bolesti. Oko 30% bolesnika javlja se s inicijalno metastatskom bolesti koja zahtjeva sistemsko liječenje i koja ima lošu prognozu s 5-godišnjim preživljenjem oko 14% ovisno o prisutnim faktorima rizika.^{1,2}

Opisano je da metastatski karcinom bubrega (*mRCC*) u vrlo rijetkim slučajevima može nakon odstranjenja primarnog tumora ili spontano potpuno nestati što se tumačilo da je imunološki uvjetovano. Zato su prvi lijekovi za liječenje karcinoma bubrega bili upravo imunološki lijekovi – citokini. 1990-tih jedina sistemski terapija su bili interleukin 2 (*IL-2*) i interferon alfa. Nažalost, visoke doze *IL-2* postizale su slab odgovor (6–25%), kompletan duži odgovor kod 5–9% bolesnika i prosječno preživljenje oko godinu dana uz značajnu toksičnost zbog čega se *IL-2* morao davati u intenzivnim jedinicama.^{1,3,4}

Zadnjih 20 godina dogodio se veliki napredak u razumijevanju molekularne biologije karcinoma bubrega što je omogućilo i razvoj novih strategija u liječenju. Kao prvo, otkriće dominantnog signalnog puta von Hippel Lindau (*VHL*) proteina i *hypoxia-induced factor* (*HIF*) u patogenezi karcinoma bubrega koji je važan za angiogenezu, te njegove najvažnije ciljne točke – (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) receptori i (*mammalian target of rapamycin*, *mTOR*), koje su postale meta za razvoj novih lijekova. Najistaknutiji od njih je sunitinib koji

je pokazao produženje preživljenja u odnosu na interferon alfa i koji je od 2007. postao standard u liječenju metastatskog karcinoma bubrega, ali i komparator za buduća klinička istraživanja. Doba ciljane terapije donijelo je produženje preživljenja na prosječno dvije godine.^{5,2}

Od 2015. započelo je novo doba u liječenju karcinoma bubrega otkrićem inhibitora kontrolnih točaka (*immune checkpoint inhibitors – ICIs*) koji blokiraju proteine na površini stanice (*programmed cell death, PD-1/PD-L1*) i (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4*) i na taj način aktiviraju imuni sustav domaćina protiv tumora. Također se bolje upoznao utjecaj angiogeneze i mikrookoliša tumora (*tumor microenvironment, TME*) i počela su istraživanja raznih kombinacija imune i ciljane terapije. Nakon pozitivnih rezultata randomiziranih studija došlo je do odobrenja nekoliko kombinacija, a sve su pokazale bolje preživljenje u odnosu na dotadašnji standard sunitinib. Prema današnjim stručnim smjernicama kombinacije pembrolizumab+axitinib, nivolumab+cabozantinib, pembrolizumab+lenvatinib preporučuju se u svim prognostičkim grupama, a kombinacija dva ICIs nivolumab+ipilimumab preporučuje se u bolesnika srednje i loše prognoze. Kombinacije s imunoterapijom produžuju preživljenje na oko 4 godine. Bez obzira što sada postoji više terapijskih opcija, u praksi je teško odabrati pravu kombinaciju za određenog bolesnika jer nema studija koje direktno uspoređuju različite opcije, niti pouzdanih biomarkera koji bi pomogli odrediti koja kombinacija je najbolja za pojedinog bolesnika.^{5–11} Unatoč velikom napretku imunoterapije dugotrajni klinički odgovor se postiže u malom postotku bolesnika i postoji velika potreba za razvojem novih terapija.

Najnovija istraživanja usmjerena su na bolje poznavanje bioloških karakteristika karcinoma bubrega, osobito na angiogenetske i imunološke mehanizme i na mikrookoliš tumora. Belzutifan je jedan takav novi lijek koji djeluje na VHL/HIF put vezajući se na HIF2a i tako sprečava rast tumorske stanice, a pokazao je dobar učinak kod karcinoma bubrega vezanog uz VHL bolest. Nekoliko studija je u tijeku koje istražuju HIF2a inhibitore u monoterapiji ili u kombinacijama s ICIs i/ili TKIs i pokazuju obećavajuće rezultate. Drugi novi lijekovi pogađaju druge puteve važne u patogenezi karcinoma bubrega kao što su AXL (batiraxcept), glutaminaza inhibitor (telaglenastat), adenzin receptor inhibitor, triptofan katabolizam (epacadostat) ili histon deacetilaza (abexinostat) put.¹²

S obzirom da se pokazalo da je karcinom bubrega vrlo osjetljiv na imunoterapiju, velike nade se polažu upravo na nove postupke i lijekove u imunoterapiji, što se želi naglasiti u ovom prikazu.

Diskusija

Da bi razvoj novih lijekova u imunoterapiji karcinoma bubrega uspio potrebno je što bolje razumijevanje imunobiologije. Karcinom bubrega je jedan od onih solidnih tumora koji je osjetljiv na djelovanje imunoterapije, ali nema iste imunološke karakteristike kao npr. melanom ili karcinom pluća ne-malih stanica koji su osobito osjetljivi. Karcinom bubrega ima neke svoje posebnosti u tzv. tumor-imunološkom ciklusu. Kao prvo, RCC ima umjerenu opterećenost mutacijama (*tumor mutational burden, TMB*) što inače služi kao pokazatelj količine neoantigena i poznato je da dobro korelira s odgovorom na terapiju ICIs kod drugih solidnih tumora. Pokazalo se da TMB kod karcinoma bubrega nije povezan s odgovorom na terapiju ICIs. Suprotno tome, visoka ekspresija tumorskih antigena zvanih humani endogeni retrovirusi (*endogenous retroviruses, ERVs*) je povezana s boljim preživljenjem i odgovorom na ICIs. Drugo, razlikuje se uloga dendritičnih stanica (*dendritic cells, DCs*) i ostalih antigen-prezentirajućih stanica (*antigen-presenting cells, APCs*) u uspješnom udomljavanju T limfocita. Treće, ccRCC je visoko imunološki inflamiran za razliku od ne-svijetlostaničnog karcinoma (*non-clear cell, nccRCC*) i drugih solidnih tumora. Ali isto tako pokazuje puno angiogenetskih karakteristika kao što je prisutnost gubitka oba alela za VHL gen što dovodi do stanja pseudo-hipoksije s povećanom ekspresijom HIF i VEGF-A i smanjenja infiltracije imunološkim stanicama. Takva suprotnost se objašnjava postojanjem heterogenosti mikrookoliša što dovodi do pojave različitih podtipova karcinoma bubrega: jedan podtip karakterizira visoka razina infiltracije imunološkim stanicama uključujući i CD8+ T limfocite, mutacije BAP-1, povećana ekspresija gena koji kodiraju proteine zadužene za antigen-prezentirajući sustav (*antigen presentation machinery, APM*) i loša prognoza. Drugi podtip pokazuje povećanu ekspresiju VEGF-a, smanjenu infiltraciju imunološkim stanicama i dobru prognozu, dok treći podtip ima najmanju infiltraciju imunološkim stanicama, povećanu aktivnost mitohondrijalnih i metaboličkih putova, te povećanu aktivnost MYC i mTOR molekula.

Dalje, u imunopatogenezi karcinoma bubrega različiti drugi citokini i faktori rasta sudjeluju u oblikovanju mikrookoliša, kao što je IL-8 koji je povezan s lošim ishodom u bolesnika koji se liječe ICIs. Dio bolesnika sa sarkomatooidnim i rabdomiooidnim karakteristikama tumora ima dobar odgovor na terapiju ICIs, a pokazuju povećanu ekspresiju gena za APM. Pokazalo se također da je za razliku od drugih solidnih tumora, infiltracija karcinoma bubrega CD8+ T limfocitima povezana s lošom prognozom. Postoje mnoge hipoteze koje nastoje

objasniti taj paradoks od nezrelih DCs, heterogenosti ili poremećenog metabolizma CD8+ T stanica do genomskih promjena u samoj tumorskoj stanici.¹³

Sva ta saznanja u imunobiologiji RCC usmjerena su na istraživanja novih imunoterapija kao što su: novi ICI, novi citokini, CAR-T cell terapije i T-cell terapije, cjepiva, razne modifikacije crijevne flore – mikrobioma i razne njihove kombinacije.^{12,13}

Nove kliničke studije istražuju nove inhibitorne ICIs kao što su protutijela protiv TIM-3, LAG-3 ili VISTA proteina na imunološkim stanicama koji se ispituju sami ili u kombinaciji s anti-PD1/PDL1. Također se ispituju i novi stimulirajući ICIs kao što su kostimulirajući checkpoint 4-1BB (CD137) i OX40.^{12,13}

Postoji također obnovljen interes za terapiju citokinima. Novi IL-2 receptor agonist nemvaleukin ispituje se u kliničkim studijama kod refraktornih solidnih tumora kao monoterapija ili u kombinaciji s pembrolizumabom i pokazuje prihvatljivu toksičnost. Pegilirana forma IL-2 bempaldesleukin je novi oblik koji ima poboljšana farmakokinetička i farmakodinamička svojstva. Trenutno se ispituje u kombinaciji s nivolumabom u bolesnika srednje i loše prognoze nasuprot TKI po izboru ispitivača u fazi III studije PIVOT-09, ali nažalost prema rezultatima prikazanim na ovogodišnjem ESMO kongresu nije pokazala korist. Jedan drugi pro-inflamatorni citokin IL-12 ispituje se kod mRCC u kombinaciji s avelumabom.^{12,13}

Istražuje se i nova vrsta adoptivne imunoterapije CAR-T stanična terapija (*chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T cell*) kod koje se vlastite T stanice bolesnika promijene u laboratoriju tako da im se usadi gen za T-stanični receptor koji prepoznaje specifični antigen na tumorskoj stanici i tako uzrokuje smrt tumorskih stanica. Taj postupak nazvan „živi lijek“ se već pokazao veoma uspješnim kod hematoloških tumora, ali se još uvijek istražuje kod solidnih tumora kod kojih je do sada pokazao vrlo malo uspjeha. Da bi bila uspješna CAR-T cell terapija mora biti tako napravljena da pogodi jako istaknute specifične antigene na površini tumorske stanice, ali ne i antigene na ne-malignim stanicama, da omogući uspješno infiltriranje u sam tumor, kao i dugotrajnu i efikasnu funkciju tih obrađenih T stanica u imunosupresivnom mikrookolišu. Prva generacija CAR bila je usmjerena na enzim karboksi-anhidrazu IX (*carboxy-anhydrase-IX, CAIX*) koji je jako izražen kod RCC, nije pokazala učinka, a studija je prekinuta rano zbog visokog porasta jetrenih enzima. Druga generacija CAR usmjerenih na isti protein CAIX ispituju se u kombinaciji sa sunitinibom i pokazuje sinergistički učinak. Trenutno je nekoliko studija u tijeku koje ispituju CAR-T cell terapiju kod mRCC usmjerenu na različite tumorske antigene kao što su CAIX, CD 70, AXL/ROR2. CAR-T cell terapija se nastavlja dalje istraživati i očekuju se bolji rezultati.^{12,13}

U tijeku su i brojna istraživanja tumorskih vakcina koje su u stanju potaknuti dugotrajan imunološki odgovor stvarajući imunološku memoriju na tumorske antigene, a bez značajne imunološki posredovane toksičnosti. Prva takva vakcina IMA901 protiv HLA-A02 i HLA-DR tumorskih antigena u kombinaciji sa sunitinibom zajedno s GM-CSF-om i prethodnom primjenom ciklofosfamida nije pokazala korist (IMPRINT studija). Alternativni pristupi kao što je vakcina na sve tumorske antigene putem amplifikacije tumorske RNA u autolognim monocitima izvedenim DCs u kombinaciji sa sunitinib (ADAPT studija) također nije pokazala kliničke koristi. Mnoge druge vakcine se istražuju kao što DC vakcina u kombinaciji s nivolumabom i ipilimumabom ili druge vakcine koje su usmjerene na tumorske neoantigene u kombinaciji s drugim ICIs.^{12,13}

Crijevna flora ili pod širim nazivom mikrobiom (*gut microbiome, GM*) prepoznata je kao središnja komponenta imunološkog nadzora tumora. Crijevne bakterije domaćina utječu na lokalni i sistemski imunološki odgovor putem brojnih složenih putova kao što je sinteza ili transformacija cirkulirajućih metabolita, aktivacija fagocitoze ili proizvodnja kratko-lančanih masnih kiselina koje utječu na proliferaciju i smrt stanice. Pretklinički modeli i studije rane faze pokazuju međusobnu povezanost između crijevnog mikrobioma i odgovora na imunoterapiju kod solidnih tumora uključujući i mRCC. Poznato je da postoje različite vrste bakterija kod onih koji su odgovorili na ICIs i kod onih koji nisu odgovorili na imunoterapiju. Također je poznato da primjena antibiotika neposredno uz primjenu ICIs smanjuje preživljenje.

Jedan od novijih pristupa kako možemo poboljšati učinak imunoterapije je upravo mijenjanje crijevnog mikrobioma. Postoje brojna istraživanja kako probiotici u kombinaciji s ICIs mogu poboljšati uspjeh liječenja. Studija koja je ispitala Clostridij butirikum (CBM-588) u kombinaciji s nivolumabom i ipilimumabom pokazala je bolji odgovor od kontrolne grupe koja nije dobila CBM-588. Isto tako je otkrivena povezanost crijevnog mikrobioma i razvoja toksičnosti na terapiju ICIs. Neke studije istražuju može li transplantacija fecesa (*fecal microbiota transplantation, FMT*) zdravih donora smanjiti učestalost nuspojava uzrokovanih imunoterapijom kod bolesnika s mRCC.

Moguće je da će karakteristike crijevnog mikrobioma postati budući biomarker, ne samo za učinkovitost, već i za toksičnost imunoterapije.

Ostali postupci mijenjanja crijevnog mikrobioma koji se istražuju u ranim fazama kliničkih studija obuhvaćaju umjetno stvoren crijevni mikrobiom, tumorske vakcine i bakteriofage, te npr. peroralnu primjenu kratkolančanih masnih kiselina valproične kiseline koja je metabolit bakterija.

Danas veliko područje interesa zauzima promjena crijevnog mikrobioma primjenom različitih dijeta. Nisko kalorična ketogena dijeta uz dodatak antagonista glutamina pokazala je učinak kod glioblastoma miša uz povlačenje simptoma bolesti i produženje preživljenja.

Međutim, pozitivni rezultati u pretkliničkim i studijama rane faze ne pretvaraju se uvijek u značajan protutumorski učinak pokazujući time složnost odnosa između crijevnog mikrobioma, tumora, tumorskog mikrokoliša i imunog sustava domaćina.^{12,13,14,15,16}

Zaključak

Zadnjih 20 godina doživjeli smo izvanredan napredak u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega, osobito jer su kombinacije s imunoterapijom donijele značajno produženje preživljenja.

Međutim, stečena rezistencija i prevalencija imunološki posredovanih nuspojava još uvijek su veliki motiv da se nastave istraživanja novih lijekova, tako da možda doživimo novo doba kada ćemo govoriti o „izlječenju“ bolesnika s metastatskim rakom bubrega.

IMMUNOTHERAPY IN MRCC TREATMENT: NEW TREATMENT APPROACHES

GNJIDIĆ M.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Summary: Renal cell carcinoma (RCC) arises from the proximal renal tubular epithelium and account for >80% of all cancers in the kidney. The most common variant is clear cell RCC (ccRCC) which accounts for 80% of all cases. Less common subtypes include papillary, chromophobe, medullary, collecting duct and others. RCC is among top 10 most common cancers worldwide.

The past 20 years have seen significant progress in metastatic RCC (mRCC) treatment. First, the von Hippel Lindau (VHL) and hypoxia-induced factor (HIF) pathways have been identified as important drivers of pathogenesis in ccRCC. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and the mammalian target of rapamycin (mTOR) have been identified as actionable targets in the VHL/HIF axis and multiple drugs targeting these molecules have been developed. The era of targeted therapy extended survival on average 2 years.

More recently, the reemergence of immunotherapy in the form of immune checkpoint inhibitor (ICIs) targeting programmed cell death (PD-1)/ programmed cell death ligand (PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) receptors and understanding of the contribution of angiogenesis and the tumor microenvironment (TME) revolutionized the treatment of mRCC. Several combinations of ICIs or ICIs plus tyrosine kinase inhibitor (TKI) have been approved as first-line treatments, all based on comparison with accepted standard – sunitinib and all have improved survival to about 4 years. Besides that, the durable clinical response rate for these agents remains relatively low and the development of novel therapeutic strategies became unmet need. Recent drug development efforts have focused on targeting different biological pathways, including novel angiogenic and immunogenic mechanisms and the TME. With the progress in RCC immunobiology many trials are directed to research new immunotherapies from new ICIs, new cytokines, chimeric antigen receptor (CAR)-T cell and T-cell therapies, vaccines to modulation of gut microbiome or various combinations.

Given the established immune responsiveness of RCC, novel immunotherapies or combinations hold great promise in the treatment of this disease.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, interleukins, CAR-T cell therapy, vaccines, gut microbiome

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) arises from the proximal renal tubular epithelium and account for >80% of all cancers in the kidney. The most common variant is clear cell RCC (ccRCC) which accounts for 80% of all cases. Less common subtypes include papillary, chromophobe, medullary, collecting duct and others. RCC is among

top 10 most common cancers worldwide. The most patients (~70%) presenting with RCC have localized tumors, which can often be successfully managed with surgery although not a few of them (~30%) develop disease recurrence. Approximately 30% of patients diagnosed with de novo metastatic disease, require systemic therapy and have poor prognosis with five-year survival about 14% depending on the risk group.^{1,2}

Metastatic RCC, in very rare cases, reported to regress either spontaneously or after resection of the primary renal tumour, with the mechanisms of such regressions suggested to be immune-related. Historically, immunotherapy has long been utilized for the management of RCC. In the 1990s the cytokines interleukin 2 (IL-2) and interferon alpha were the only systemic treatment for mRCC. Unfortunately, with high-dose IL-2 the overall response rates were low (6–25%), durable complete responses (CR) were achieved in 5–9%, median overall survival was about one year and the treatments were associated with significant toxicity.^{1,3,4}

The past 20 years have seen significant progress in our understanding of the molecular biology of RCC, which has given rise to new treatment strategies. First, the von Hippel Lindau (VHL) and hypoxia-induced factor (HIF) pathways have been identified as important drivers of pathogenesis in ccRCC. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and the mammalian target of rapamycin (mTOR) have been identified as actionable targets in the VHL/HIF axis and multiple drugs targeting these molecules have been developed. The most notable sunitinib demonstrated its superiority over interferon alpha and since 2007 it has become the standard of care for mRCC treatment and comparator for further clinical trials. The era of targeted therapy extended survival on average 2 years.^{5,2}

More recently, from 2015, the reemergence of immunotherapy in the form of immune checkpoint inhibitor (ICIs) targeting programmed cell death (PD-1)/ programmed cell death ligand (PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) receptors and understanding of the contribution of angiogenesis and the tumor microenvironment (TME) revolutionized the treatment of mRCC. Several combinations of ICIs or ICIs plus tyrosine kinase inhibitor (TKI) have been approved as first-line treatments, all based on comparison with accepted standard – sunitinib and all have improved survival to about 4 years. According to the guidelines, pembrolizumab+axitinib, nivolumab+cabozantinib, pembrolizumab+lenvatinib are recommended in all risk group and nivolumab+ipilimumab is recommended only in intermediate and poor risk group.² Since no head-to-head comparison and predictive biomarkers have not been discovered yet, the clinicians face the challenging task of choosing the proper treatment for the right patient.^{5–11} Besides that, the durable clinical response rate for these agents remains relatively low and the development of novel therapeutic strategies became unmet need.

Recent drug development efforts have focused on targeting different biological pathways, including novel angiogenic and immunogenic mechanisms and the TME. Belzutifan is the new agent that targets HIF2alpha in the VHL/HIF axis and showed positive results in patients with VHL disease-associated RCC. Several studies evaluating HIF2alpha inhibitors as single agent or in combination with ICIs and/or TKIs are ongoing and showed trends towards positive results. Other actionable targets are AXL (batiraxcept), glutaminase (telaglenastat) and adenosin receptor inhibition, tryptophan catabolism (epacadostat) and histone deacetylase (abexinostat) pathway.¹²

Given the established immune responsiveness of RCC, novel immunotherapies or combinations hold great promise in the treatment of this disease and that would be highlights of this review.

Discussion

The successful development of novel immune-based treatments will require a deep understanding of RCC immunobiology. RCC is among the most immune-responsive solid tumor but, lacks many of the typical characteristics of other solid tumors that are particularly responsive to immunotherapy such as melanoma and non-small-cell lung cancer. The RCC has some specific differences in cancer-immunity cycle. First, RCC typically has only a moderate tumor mutational burden (TMB) which is often used as surrogate for neoantigen load and has been found to correlate with responsiveness to ICIs in other solid tumors. So, TMB does not predict clinical outcomes in mRCC patients receiving ICIs. On the other hand, high expression of human endogenous retroviruses (ERVs), a class of potential tumor-associated antigens, was associated with improved survival and response to ICIs. Second, the role of dendritic cells (DCs) and other antigen-presenting cells (APs) in effective T cell priming is also different. Third, ccRCC is typically highly immune-inflamed tumor compared with non-clear-cell tumors and with most other solid tumors. But also, ccRCC is usually highly angiogenic and is characterized by frequent biallelic losses of VHL, which induce a pseudo-hypoxic state marked by HIF and VEGF-A overexpression suggesting decreased immune infiltration. That might be explained by the heterogeneity of RCC immune microenvironment and many studies have found out distinct subtypes of the RCC: one subgroup with highest

level of immune cell infiltration including CD8+ T cell, BAP-1 mutations, increased expression of genes encoding proteins involved in the antigen presentation machinery (APM) and adverse prognosis. A second subgroup with increased levels of VEGF expression, decreased immune cell infiltration and a more favourable prognosis. And a third one with the lowest level of immune cell infiltration, increased mitochondrial and metabolic signaling, and increased MYC and mTOR activity. The other cytokines and growth factors have key roles in shaping the RCC microenvironment such as IL-8 which have been correlated with worse outcomes in patients receiving with ICIs. The subset of mRCC patients with sarcomatoid or rhabdomyoid features have exceptional responses to ICIs and also have increased expression of APM-associated genes. Also, in contrast to almost all other solid tumors increased infiltration of RCC with CD8+ T cells is associated with an inferior prognosis. Multiple hypotheses have been proposed to explain this paradox from immature DCs, heterogeneity or metabolic dysregulation of CD8+ T cells to genomic alterations in the tumor cell itself.¹³

With that progress in RCC immunobiology many trials are directed to research new immunotherapies from new ICIs, new cytokines, CAR-T cell and T-cell therapies, vaccines to modulation of gut microbiome or various combinations.^{12,13}

New inhibitory ICIs such as TIM-3, LAG-3 and VISTA antibodies and stimulatory ICIs such as checkpoint 4-1BB (CD 137) and OX40 are evaluated in clinical trials. Inhibitory ICIs have been investigated in combination with anti PD1/PDL1 antibodies.^{12,13}

There was also renewed interests about cytokine therapy. Nivolumab is novel IL-2 receptor agonist that is evaluated in clinical trials with refractory solid tumors as monotherapy and in combination with pembrolizumab and with acceptable toxicity. Bempegaldesleukin is pegylated form of IL-2 that has improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. It is currently being evaluated in combination with nivolumab versus investigator's choice TKIs in a phase III trial (PIVOT-09) but did not improve outcomes as it showed on the ESMO congress this year. IL-12 is another pro-inflammatory cytokine that is also being investigated in mRCC in combination with avelumab.^{12,13}

Chimeric antigen receptor (CAR) – T cell therapy is a type of adoptive immunotherapy in which patient's own T-cells changed in laboratory to insert gene for CAR to recognize specific tumor antigen and to kill cancer cells. This treatment called „a living drug“ is very successful in hematological malignancies but it is under active investigation and, thus far, been much less successful in solid tumors. In solid tumors CAR-T cell therapy must be designed to target suitable antigens that are highly expressed on tumor cells but not on non-malignant cells, to successfully home in and infiltrate the tumor and to be capable of persisting and carrying out effector functions in an immunosuppressive microenvironment. A first-generation CAR directed against carboxy-anhydrase-IX (CAIX), a highly expressed enzyme in RCC, was failed to show any benefit and trial had to be stopped early due to high grade liver enzyme abnormalities. A second-generation CAR targeting CAIX is under research in combination with sunitinib and showed synergistic effects. There are currently several ongoing studies of CAR-T cell therapy in mRCC against different targets such as CAIX, CD70, AXL/ROR2. CAR-T cell therapy is going forward and better results are expected.^{12,13}

Therapeutic cancer vaccines have the potential to induce durable immune responses by establishing immunological memory against tumor antigens and with less immune-related toxicity. An initial vaccine (IMA901) against HLA-A02 and HLA-DR tumor antigens with GM-CSF support following cyclophosphamide in combination with sunitinib was failed to show benefit (IMPRINT trial). An alternative vaccine approach involves all potential tumor antigens such as amplified tumor RNA into autologous monocyte-derived DCs in combination with sunitinib (ADAPT trial) but, no clinical benefit was observed. Many other vaccines are under research such as DC vaccine with nivolumab and ipilimumab or vaccines targeting tumor neoantigens in combinations with other ICIs.^{12,13}

The gut microbiome has been recognized as a central component of immune cancer surveillance. Commensal gut bacteria can influence local and systemic immune response through numerous complex pathways, including the synthesis or transformation of circulating metabolites, phagocyte activation and the production of short-chain fatty acids that impact proliferation and cell death. Preclinical models and early clinical data suggest an interplay between the gut microbiome and response to immunotherapy in solid tumors including mRCC. It's well known that there are a different type of bacteria in responders and non-responders to ICIs therapy. Also, many studies showed that antibiotics reduce survival in mRCC patients treated with ICIs.

The modulation of the gut microbiome to augment the efficacy of ICI-based therapy is an emerging therapeutic strategy. There are many trials with probiotics in combination with ICIs, such as trial with Clostridium

butyricum (CBM-588) with or without nivolumab plus ipilimumab which showed better response to ICIs among patients receiving CBM-588. The gut microbiome has also been associated with toxicity to ICI-based therapy and some trials are investigating whether fecal microbiota transplantation (FMT) from healthy donors can decrease the rate of immune-related adverse events (irAEs) in mRCC patients treated with immunotherapy. Microbiome signatures may become future biomarkers, not only for ICI efficacy, but also for safety.

Other interesting gut microbiome-modulation strategies that are being studied in early phase clinical trials include engineered microbial therapies, tumor-therapeutic vaccines and bacteriophages. The administration of the oral short-chain fatty acid valproic acid, which is a microbial metabolite, is also being investigated.

Another area of great interest is the modulation of the gut microbiome through dietary modification. A calorie-restricted ketogenic diet, in addition to a glutamine antagonist in mice with glioblastoma resulted in the killing of tumor cells, reversal of disease-related symptoms and improved survival.

However, positive results in preclinical and early clinical studies do not always translate to anti-tumor efficacy, highlighting the complexity of the interaction between the gut microbiome, tumor, TME and the host's immune system.^{12,13,14,15,16}

Conclusion

Remarkable progress has been made in the treatment of advanced RCC over the last 20 years, with ICI-based combination strategies in the upfront setting improving overall survival. Ongoing challenges, including acquired resistance and the prevalence of irAEs, continue to motivate efforts to discover new therapeutic targets and perhaps we may be entering a new era of „curing“ patients with mRCC.

LITERATURA / LITERATURE:

1. *Kathuria-Prakash N, Drolen C, Hannigan CA, Drakaki A.* Immunotherapy and metastatic renal cell carcinoma: A review of new treatment approaches. *Life (Basel)* 2021;12(1):24.
2. *Escudier B, et al.* ESMO Clinical Guidelines. 2019. eUpdate 2021.
3. *Abbas AK.* The surprising story of IL-2: From experimental models to clinical application. *Am J Pathol* 2020;190(9):1776–1781.
4. *Bonetti E, Jenzer M, Nientiedt C i sur.* Interleukin-2 and interferon-alpha for advanced renal cell carcinoma: Patient outcomes, sexual dimorphism of responses, an multimodal treatment approaches over a 30-year period. *Urol Int* 2022;1–10.
5. *Gulati S, Labaki C, Karachaliou GS, Choueiri TK.* First-line treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma: An ever-enlarging landscape. *Oncologist* 2022;27(2):125–134.
6. *Lombardi P, Filetti M, Falcone R i sur.* New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102377.
7. *Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL i sur.* Efficacy and safety of first-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2022;37:14–26.
8. *Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B i sur.* Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022 Apr 5.
9. *Powles T, Plimack ER, Soulieres D i sur.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): Extended follow-up from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(129):1563–1573.
10. *Motzer RJ, Powles T, Burotto M i sur.* Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(7):888–898.
11. *Motzer RJ, Porta C, Alekseev B i sur.* Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–780.
12. *Cardenas LM, Deluce JE, Khan S i sur.* Next wave of targets in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29(8):5426–5441.
13. *Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L i sur.* Beyond conventional immune-checkpoint inhibition – novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(4):199–214.
14. *Derosa L, Routy B, Fidelle M i sur.* Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients. *Eur Urol* 2020;78(2):195–206.
15. *Sears CL, Pardoll DM.* The intestinal microbiome influences checkpoint blockade. *Nat Med* 2018 Mar 6;24(3):254–255.
16. *Oh B, Boyle F, Pavlakis N i sur.* The gut microbiome and cancer immunotherapy: can we use the gut microbiome as a predictive biomarker for clinical response in cancer immunotherapy? *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4824.

NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE – PODATCI IZ KLINIČKE PRAKSE DESET ONKOLOŠKIH CENTARA U HRVATSKOJ

LADENHAUSER T.¹, Golčić M.², Urch K.³, Budisavljević A.⁴, Simetić L.⁵, Kovač Peić A.⁶, Dilber I.⁷, Antunac Golubić Z.⁵, Blažičević K.⁵, Curić Z.⁸, Nalbani M.⁸, Belić D.¹, Radmilović Varga LJ.⁹, Mirčevski K.¹⁰, Jović Zlatović J.¹¹, Kocić L.⁴, Pleština S.^{5,12}

¹ Klinički bolnički centar Osijek

• *Zavod za onkologiju*

² Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za radioterapiju i onkologiju*

³ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu*

⁴ Opća bolnica Pula

• *Odjel za internističku onkologiju s hematologijom*

⁵ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

⁶ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Odjel za onkologiju i hematologiju*

⁷ Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

⁸ Opća bolnica Dubrovnik

• *Odjel za onkologiju*

⁹ Opća bolnica Varaždin

• *Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju*

¹⁰ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju*

¹¹ Opća bolnica Šibenik

• *Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju*

¹² Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

tladenhauser@gmail.com

Sažetak: *Ciljevi:* Terapija imunim *checkpoint* inhibitorima (ICI) odobrena je od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) godine 2017. te se od tada oni koriste za sve više malignih sijela. Unatoč velikim stečenim iskustvima u primjeni, do sada još nismo pokušali objediniti podatke o nuspojavama (NP) u više indikacija, na više lijekova, u više onkoloških centara. Ciljevi su ovog istraživanja bili opisati karakteristike pacijenata s NP na ICI i utvrditi korelaciju između pojedinih karakteristika pacijenata s pojavnošću određenih nuspojava. *Metode:* Ispitivanje je provedeno u svibnju i lipnju 2022. pomoću *online* anonimnog upitnika *Google Forms*, poslanog članovima Hrvatskog društva za internističku onkologiju (HDIO). Unosili su se demografski i klinički podatci pacijenata, uz zaštitu njihovih identiteta. Prikupljeni su podatci o 158 pacijenata, a analizirani su tijekom kolovoza 2022. *Rezultati:* Ključne kriterije zadovoljilo je 137 pacijenata, 85 muškaraca, 52 žene, iz 10 onkoloških centara. Pacijenti s NSCLC bili su najčešća skupina (49.6%), a potom melanom (23.3%) i RCC (20.4%). Najčešće davani lijek bio je pembrolizumab (41.6%), a najrjeđe avelumab (0.7%). Pacijenti su imali medijan komorbiditeta 1.3. Najčešće zabilježene su endokrinološke nuspojave (ENP) – 35% pacijenata, gastroenterološke (GNP) (23.4%), dermatološke (DNP) (18.9%) i pulmološke (PNP) (13.9%), dok je 24.8% pacijenata imalo je više od jedne NP. Najviše gradusa 4 i 5 bilo je kod pneumonitisa. Dvostruko manje pacijenata ima DNP kod monoterapije, nego kod kombinacije s platinom ili s drugim ICI. Značajno je manji je broj DNP kod melanoma, a GNP kod RCC. Žene otprilike dvostruko rjeđe imaju GNP i PNP. *Zaključak:* U ovom su zajedničkom radu pokazane određene karakteristike pacijenata s nuspojavama imunoterapije, koje bi mogle koristiti u svakodnevnom kliničkom radu i služiti kao poticaj budućim većim kontroliranim istraživanjima.

Uvod

Suvremenici smo i akteri u novoj eri liječenja raka. Sve više primjenjujemo monoklonska protutijela – imune *check-point* inhibitore (ICI), usmjerene na receptore i ligande imunoloških i tumorskih stanica, koje su u interakciji prilikom aktivacije i deaktivacije imunološkog sustava koji se bori protiv stanica raka. Usporedno s novim valom ovih lijekova i njihovih indikacija, zbrinjavamo i potpuno drugačiji spektar nuspojava. O tim se nuspojava

zna puno, ali se i dalje ne zna dovoljno – kod kojeg će pacijenta nastati, zašto, u kojem trenutku, ovisi li njihova pojava o nekom drugom čimbeniku i tako dalje. Ovim smo retrospektivnim neintervencijskim istraživanjem objedinili iskustva s NP ICI-ja iz više onkoloških centara u Hrvatskoj, iz razloga da se na što većem uzorku pacijenata pokuša doći do odgovora na neka od gornjih pitanja. Promatrali smo nuspojave u svim indikacijama u kojima su ICI-ji do travnja 2022. bili na Listi lijekova HZZO-a, u uznapredovalim/metastatskim: melanomu (M), raku pluća ne-malih stanica (NSCLC), raku bubrežnih stanica (RCC), raku urotela (UC) i Merkel cell karcinomu (MCC). Indikacija terapije održavanja nakon prethodne kemoiradijacije raka pluća bila je isključena. Svi se ovi lijekovi mogu davati u prvoj liniji liječenja više tumorskih sijela (pembrolizumab za NSCLC i M, atezolizumab za NSCLC i UC, nivolumab za M, avelumab za MCC, nivolumab+ipilimumab za RCC) i skoro svi u drugoj liniji (atezolizumab i nivolumab za NSCLC, nivolumab za RCC, pembrolizumab i nivolumab za M, atezolizumab za UC). Pojavnost NP je već opisana u njihovim registracijskim studijama, no i dalje se putem velikih baza prijava nuspojava bilježe one iz opsežne posljedične kliničke prakse (real world data, RWD)¹. Te su baze izvor podataka za postregistracijske NP i osnova mnogih meta-analiza, zahvaljujući kojima imamo svaki dan sve veći uvid u opsežnost problematike.²

Materijali i metode

Ciljevi

Primarni ciljevi istraživanja su: 1. opis pacijenata s nuspojavama imunoterapije i 2. opis najčešćih nuspojava ICI. Sekundarni cilj je utvrditi ima li pojavnost određenih nuspojava korelaciju s nekim od obilježja pacijenata.

Pacijenti

Uključni kriteriji bili su: odrasla dob, uznapredovala/metastatska onkološka bolest, indikacija ICI predviđena HZZO Listom, zabilježena nuspojava imunoterapije u razdoblju od 1.5.2022. do 30.4.2022. Zbog nezadovoljavanja ključnih kriterija, iz daljnje je analize isključen 21 pacijent, dok je 137 pacijenata obuhvaćeno analizom. 101 (73.7%) pacijent liječen je u kliničkim, a 36 (26.3%) u nekliničkim centrima.

Metode

Istraživanje je bilo multicentrično, nerandomizirano, retrospektivno i neintervencijsko. Rezultati su izraženi deskriptivno. Ispitivanje je provedeno u svibnju i lipnju 2022., tako što je na adrese elektronske pošte članova HDIO poslan online anonimni upitnik Google Forms na hrvatskom jeziku. Kliničari, koji su se odlučili sudjelovati, unosili su pojedinačne demografske i kliničke podatke svojih pacijenata, bez mogućnosti otkrivanja njihovih identiteta. Podatci su se unosili od 9.5 do 9.7.2022. godine. Prikupljeno je 158 odgovora za 158 pacijenata, a ta je baza podataka analizirana tijekom kolovoza 2022. Upitnik se sastojao od općeg dijela, gdje su traženi odgovori o dobi, spolu, dijagnozi, komorbiditetima, lijeku, liniji liječenja, mono ili kombo protokolu. U sljedećih se 12 dijelova unosilo odgovore o organ-specifičnim nuspojavama i infuzijskim reakcijama (koja točno nuspojava, koji gradus, vrijeme nastanka, trajanje, liječenje kortikosteroidima i drugim imunosupresivima, pauza/nastavak ICI, trajni prekid, ukupno trajanje imunoterapije). Gradusi NP bilježeni su sukladno verziji 5.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events (11/2017). Na koncu, uključeno je i pitanje o onkološkoj ustanovi gdje je pacijent liječen. U istraživanju smo kao izvor podataka koristili medicinsku dokumentaciju iz bolničkih informacijskih sustava. Koristili smo statističke metode deskriptivne statistike, Mann-Whitneyev test te analizu Spearmanove korelacije; kao mjera statističke značajnosti korišten je $p < 0.05$. Statistika je rađena u Microsoft Excelu (Microsoft, SAD), Statistica 12 (Statsoft, SAD) te Google Forms (Google, SAD).

Rezultati

Karakteristike pacijenata: Analizirano je 137 pacijenata, 85 muškaraca (62.1%) i 52 (37.9%) žene. Njihova prosječna dob je 65.9 +/-8.9 godina (M 66, raspon 36–81). Od tumorskih sijela, najčešći je NSCLC (68, 49.6%), zatim melanom (32, 23.3%), RCC (28, 20.4%), UC (8, 5.8%) i MCC (1, 0.7%). Medijan broja njihovih komorbiditeta je 1 (prosjeak 1.39); najčešći su pacijenti s jednim komorbiditetom (48, 35.0%), zatim s 2 (37, 27.0%), pacijenti bez komorbiditeta (32, 23.3%), s 3 (12, 8.7%), s 4 (7, 5.1%), a s 5 komorbiditeta 1 pacijent (0.7%). *Karakteristike liječenja:* ICI se kod 85 (62.1%) pacijenata davao u prvoj, a kod 52 (37.9%) u drugoj liniji liječenja. Pembrolizumab se primijenio kod 57 (41.6%), nivolumab kod 32 (23.3%), atezolizumab kod 29 (21.2%), ipilimumab s nivolumabom kod 18 (13.1%) i avelumab kod 1 pacijenta (0.7%). Lijek se kao monoterapija primijenio kod

99 pacijenata (72.3%), kao kombinacija s drugim ICI kod 20 (14.6%), a u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine kod 18 (13.1%) pacijenata. *Opis nuspojava:* Zabilježeno je ukupno 175 nuspojava kod 137 pacijenata – 103 (75.2%) pacijenta imalo je jednu nuspojavu, 30 (21.9%) dvije, a 4 pacijenta (2.9%) tri nuspojave. Od svih nastalih NP, endokrinološke su najčešće – 48 (27.4%), slijede gastroenterološke 32 (18.3%), dermatološke 26 (14.9%), pulmološke 19 (10.9%), s po 5 slučajeva (2.9% svake) slijede reumatološke, nefrološke i kardiološke, sa 4 slučaja (2.3% svake) neurološke, hematološke i oftalmološke, a pojedinačno najrjeđe su ostale nuspojave, po 1 slučaj (0.7%): sijaloadenitis, orhitis/epididimitis, perimandibularni apsces, hipokalijemija, SIADH, tromboembolija, sarcoidosis-like limfadenopatija, flu-like sindrom i pojačani apetit. 8 pacijenata (5.8% populacije) imalo je nespecifičnu nuspojavu umor/slabost, a 6 (4.4%) pacijenata infuzijsku reakciju. Nuspojave gradusa G 4/5 zabilježene su u pneumonitisu (4), akutnoj bubrežnoj ozljedi/nefritisu (2), hipofizitisu (2), hipertireozu (1), hepatitisu (1) i srčanom zatajenju (1) – ukupno kod 11 pacijenata (8%). U daljnjoj smo se analizi ograničili na najčešće 4 skupine nuspojava: ENP kod 48 (35%) pacijenata, GNP kod 32 (23.4%), DNP kod 26 (18.9%) i PNP kod 19 (13.9%) pacijenata. Gradusi ENP bili su većinom G1-3 (45, 32.8%), u 31 od 32 slučaja GNP gradusi su G1-3, G1-3 kod DNP svih 26 pacijenata, a kod PNP kod 15 pacijenta, gdje je i već broj njih s ozbiljnijim NP G4/5. Najizraženiji je gradus bilo koje nuspojave bio G2 (37.2%), zatim G3 (31.4%), G1 (22.6%), a najrjeđi G4/5 – 7.3%. Neki su pacijenti imali više nuspojava, no u gotovo 60% slučajeva bile su G1 ili G2 kao najizraženija. Iz analize najčešćih NP kod kombinacije s ICI, vidi se da je DNP imalo 15.2% pacijenata na monoterapiji, a gotovo 30% njih u kombinaciji s kemo ili s drugim ICI. Kad promatramo NP u odnosu na najčešća primarna tumorska sjelja (NSCLC, M, RCC), primjećujemo manji postotak DNP kod melanoma (9.4% vs 28.6% kod RCC i 20.6% kod NSCLC) i manji postotak GNP kod RCC (17.9% vs 31.3% kod M i 22.1% kod NSCLC). U analizi po spolu, uočeno je da žene rjeđe imaju PNP (7.7 vs 17.6%) i GNP (15.4 vs 28.2%), a da je dob praktički nikakav čimbenik rizika osim za ENP, gdje je mlađa dob statistički značajna prema Mann-Whitneyevom testu ($p=0.018$). Korelacija po Spearmanu ukazuje na to da ne postoji korelacija između komorbiditeta i nastanka NP.

Rasprava

Postoji impresivan broj radova koji opisuju imunološke nuspojave IT. Ovaj se bavio opisom svih NP, na više lijekova, u više indikacija i u više onkoloških centara u RH. Postoje iskustva kolega iz Ljubljane iz 2020., u čijem je radu prikazan utjecaj pojave NP ICI-ja na preživljenje pacijenata s melanomom.³ U japanskom single-institution radu iz 2021., tražen je rizični čimbenik za nastanak NP u više tumorskih sjelja te je pokazano da je veći rizik kod pacijenata s prethodnom anamnezom alergijskih stanja i razinom albumina ≥ 3.6 g/dL; ove varijable nisu bile promatrane u našoj studiji.⁴ Meta-analiza iz 2019. u indikaciji NSCLC, navodi po učestalosti NP ICI-ija ovim redom: ENP, DNP, PNP, GNP; naši se rezultati razlikuju po tome što su GNP odmah iza ENP, a prije DNP i PNP, ali gledano u svim tumorskim sjelima. U istoj se studiji navodi kao najčešći razlog NP gradusa 5-pneumonitis, što se pokazalo i u našem radu.⁵ U drugoj se meta-analizi pokazalo da su najčešće nuspojave ICI u svim sjelima primjene sljedeće, redom: kožne, endokrinološke, jetrene i plućne.⁶ Iz naših podataka nije moguće zaključiti izaziva li neki lijek više NP od drugih jer nije bilo kontrolne skupine bez NP. Premda je najviše pacijenata s NP primalo pembrolizumab, razlog za to je najveći broj pacijenata s dijagnozom NSCLC i melanom, u kojima se taj lijek primijenjuje. Razlog za najviše pacijenata s NSCLC zacijelo leži i u dobroj „pokrivenosti“ ovog tumora imunoterapijom i u prvoj i u drugoj liniji, a još više što je to drugi najčešći malignom i kod muškaraca i kod žena u RH.⁷ Zbog selekcijskog biasa, ne možemo tumačiti veći broj muškaraca u studiji, osim poznate činjenice da muškarci češće od žena obolijevaju od raka, u približnom omjeru 6:5.⁷ Naši podatci govore da su žene manje sklone plućnim i gastroenterološkim nuspojavama. Ovaj podatak, pregledom literature, nije drugdje evidentiran, već je nađeno da je ženski spol povezan s manjom pojavnosću bubrežnih NP^{8,9}, a u nekim je radovima čak povezan s brojnijim NP¹⁰. Činjenica je da je naš uzorak pacijenata premali za donošenje relevantnog zaključka. Unatoč brojnim komorbiditetima naših pacijenata (više od $\frac{3}{4}$ ih ima barem 1), čini se da oni ne koreliraju s pojavnosću NP. U većim je studijama ipak utvrđeno da su rizik za pojavu imunoloških NP autoimuna bolest, alergije, intersticijska plućna bolest, KOPB, astma i prethodna iradijacija na području prsišta.¹¹

Zanimljiv je i rezultat s dvostruko češćim DNP kod kombinacije ICI s nekim drugim lijekom nego kad se daje kao monoterapija, kao i onaj o manjoj učestalosti DNP kod melanoma i GNP kod RCC, što nas možda treba potaknuti na pažljivije bilježimo kožne i gastroenterološke nuspojave, a možda i na neki budući rad specifično s tom problematikom. U radu nije primjećeno odstupanje kombinacije 2 ICI-ja po učestalosti ili gradusu nuspojava, što nije u skladu s dosadašnjim saznanjima koja govore za češće i izraženije nuspojave ove kombinacije.^{1,12} Post-marketinške studije s problematikom infuzijskih reakcija na ICI su rijetke i male, stoga je naš podatak o

4.4% njih teško usporediv.¹³ Ostaje otvoreno pitanje kakva bi bila raspodjela NP po lijekovima da je u istraživanje bio uključen i mono-ipilimumab, s obzirom da se u literaturi spominje kao lijek s najvećim postotkom i težinom imunološki izazvanih nuspojava.¹⁴ *Ograničenja istraživanja:* Studija je neintervencijska i retrospektivna, bez kontrolne skupine i nerandomizirana. Ograničavajući čimbenik je i mali broj pacijenata, s obzirom na očekivani veliki broj njih na imunoterapiji, a time i veći broj nuspojava. *Doprinos istraživanja:* Vrijedno je zajedničko iskustvo iz stvarne kliničke prakse 10 hrvatskih onkoloških centara, s više različitih lijekova i u više tumorskih sijela, koje može poslužiti u svakodnevnom kliničkom radu i promišljanju tijekom primjene imunoterapije.

ADVERSE EFFECTS OF IMMUNOTHERAPY – TEN CROATIAN ONCOLOGY CENTRES REAL WORLD DATA

LADENHAUSERT.¹, Golčić M.², Urch K.³, Budisavljević A.⁴, Simetić L.⁵, Kovač Peić A.⁶, Dilber I.⁷, Antunac Golubić Z.⁵, Blažičević K.⁵, Čurić Z.⁸, Nalbani M.⁸, Belić D.¹, Radmilović Varga LJ.⁹, Mirčevski K.¹⁰, Jović Zlatović J.¹¹, Kocić L.⁴, Pleština S.^{5,12}

¹ University Hospital Centre Osijek

• Department of Oncology

² University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

³ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• Department of Oncology and Nuclear medicine

⁴ General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

⁵ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

⁶ General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

⁷ General Hospital Zadar

• Department of Oncology And Nuclear Medicine

⁸ General Hospital Dubrovnik

• Department of Oncology

⁹ General Hospital Varaždin

• Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology and Alergology

¹⁰ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

¹¹ General Hospital Šibenik

• Department of Oncology, Hematology and Clinical Immunology

¹² University of Zagreb

• School of Medicine

Summary: Goals: Since immune check-point inhibitors (ICI) cancer therapy was approved by Croatian Health Insurance Institute (HZZO) in 2017, they are being used for (even) more cancer types. Despite the wide experience in practical use, we haven't, since now, tried to integrate data on adverse effects (AEs) in several indications, on several medications and in several oncology institutions. The aims of this study were to describe the patients' characteristics and correlations between their specific characteristics and certain AEs occurrence. Methods: The study was conducted in May and June 2022, using the Google Forms online questionnaire which was emailed to members of Croatian Medical Oncology Society (HDIO). Without identifying the patients, their demographic and clinical data were recorded. Collected data pool was 158 patients and they were analysed in August 2022. Results: 137 patients met the inclusion criteria, 85 men and 52 women, from 10 oncology medical centres. Most patients had non-small cell lung cancer (NSCLC) (49.6%), melanoma (M) 23.3% and renal cell cancer (RCC) (20.4%). Most frequently administered medication was pembrolizumab (41.6%), and only one was avelumab (0.7%). Median patients' comorbidities number was 1.3. Most frequently recorded AEs were endocrinological (EAEs) – 35% of patients, gastroenterological (GAEs) 23.4%, dermatological (DAEs) 18.9% and pulmonary (PAEs) 13.9%. 24.8% patients had more than one AEs. Grade 4 and 5 AEs were mostly recorded in pneumonitis. Twofold more patients had DAEs when ICI was combined with platinum-based chemotherapy or other ICI, than those with ICI in monotherapy. We recorded significantly less DAEs in melanoma patients and GAEs in RCC. Women had nearly twice as less GAEs and PAEs than men.

Introduction

We are contemporaries and actors in the new era of cancer treatment. The use of immune check-point inhibitors (ICI) has escalated over the past decade. They target the receptors and ligands of immune ant tumour cells which are in interaction during activation and inactivation of immune system that fights cancer cells. At the same time, we are treating quite different spectrum of their adverse effects (AEs). A lot is already known about these, but still not enough. For example, in which patients shall they occur and why, when will they occur, will their occurrence depend on some other factor and so on. In this retrospective and non interventional study, we merged experiences on ICI-related AEs from several oncology centres in Croatia, in order to find the answers on some of the questions listed above, on as many as patients as we could. We recorded AEs in all indications that were approved by HZZO till the April of 2022.: metastatic/advanced melanoma (M), non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell cancer (RCC), urothelial cancer (UC) and Merkel cell cancer (MCC). ICI in indication of maintenance therapy after lung cancer chemoirradiation was excluded. All these medications may be administered in the setting of first-line therapy in more cancer types (pembrolizumab for NSCLC and M, atezolizumab for NSCLC and UC, nivolumab for M, avelumab for MCC, nivolumab+ipilimumab for RCC) and almost all in second line (atezolizumab and nivolumab for NSCLC, nivolumab for RCC, pembrolizumab and nivolumab for M, atezolizumab for UC). The occurrence of their AEs was already described in registration studies. Yet many of them, arising from extensive subsequent clinical praxis, are still being recorded in large databases of AEs.¹ These databases are sources of data on post registrational AEs and are basis for many meta-analyses. Thanks to that, every day we are gaining broader perspective in this matter's comprehensiveness.²

Materials and methods

Goals

Primary endpoints of the study were: 1. to describe the patients with immune-related adverse events and 2. to describe the most frequent AEs. Secondary endpoint was to determine the correlation between certain AEs and some of the patients' characteristics.

Patients

The inclusion criteria were: adult age, advanced/metastatic malignant disease, indication for ICI according to HZZO approval, AE recorded during ICI treatment from 01/05/2020 to 30/04/2022. 21 patients were excluded, because they had not met the inclusion criteria, and 137 patients were enrolled in further analysis. 101 patients (73.7%) were treated in university centres and 36 (26.3%) in non-university ones.

Methods

The study was multicentric, non-randomised, retrospective and non interventional. The results are presented in descriptive manner. It was conducted in May and June 2022. An anonymous online questionnaire Google Forms in Croatian language was sent to the HDIO members' e-mail addresses. The clinicians, who had decided to participate, recorded single patient's demographic and clinical data without possibility of revealing their identities. Data were entered from 09/05/2022 to 09/07/2022. A total amount of 150 patients' data were obtained. The questionnaire included a general section, where data on patient's age, sex, tumour site, comorbidities, medication, treatment line, mono or combo protocol, were requested. The remaining 12 sections comprised questions about organ-specific adverse events and infusional reactions (which adverse effect, time of occurrence, duration, corticosteroid and immunosuppressant use, pausing/continuing ICI treatment, permanent discontinuation of treatment, total duration of ICI treatment). Grading for AEs was recorded according to version 5.0 of Common terminology Criteria for Adverse Events (11/2017). Finally, a question on oncologic institution, where the patient was treated, was added. We used medical documentation from hospitals' information systems, statistical methods of descriptive statistics, Mann-Whitney's test and Spearman's correlation analysis. As a measure of statistical significance, we used p -value <0.05 . Statistics were done in Microsoft Excel (Microsoft, USA), Statistica 12 (Statsoft, USA), and Google Forms (Google, USA).

Results

Patients' characteristics: Data on 137 patients were analysed, 85 men (62.1%) and 52 women (37.9%). Their average age was 65.9 \pm 8.9 years, (M 66, range 36–81). The most frequent tumour type was NSCLC (68, 49.6%),

followed by melanoma (32, 23.3%), RCC (28, 20.4%), UC (8, 5.8%) and MCC (1, 0.7%). Median patients' comorbidities number was 1 (average 1.39); majority of patients had 1 comorbidity (48, 35.0%), 2 comorbidities had 37 patients (27.0%), those without any comorbidity 32 (23.3%), with 3 12 (8.7%), with 4 7 (5.1%) and with 5 comorbidities 1 patient (0.7%). *Treatment characteristics:* ICI was used in first-line setting in 85 (62.1%) and in second-line in 52 (37.9%) patients. Most commonly used medications were pembrolizumab in 57 patients (41.6%), nivolumab in 32 (23.3%), atezolizumab in 29 (21.2%), nivolumab+ipilimumab in 18 (13.1%) and avelumab in 1 (0.7%) patients. The medication was used as a monotherapy in 99 (72.3%) patients, as a combination with another ICI in 20 (14.6%) and with platinum-based chemotherapy in 18 (13.1%) patients. *Description of Adverse Effects:* A total of 175 AEs were recorded in 137 patients – 103 (75.2%) patients had one AE, 30 (21.9%) had two and 4 (2.9%) patients had three AEs. Most frequent of all AEs were endocrinological – 48 (27.4%), followed by gastroenterological 32 (18.3%), dermatological 26 (14.9%) and pulmonary 19 (10.9%) in numbers of AEs. After them, there were 5 cases (2.9% each) of rheumatological, nefrological and cardiac AEs, 4 cases (2.3% each) of neurological, hematological and ocular AEs. We recorded one case each (0.7%) of the following: sialoadenitis, epididymitis/orchitis, perimandibular abscess, hypokalemia, SIADH, thromboembolism, sarcoidosis-like lymphadenopathy, flu-like syndrome and increased appetite. 8 patients (5.8% of population) had nonspecific fatigue/weakness and 6 (4.4%) had an infusional reaction. Grade 4 and 5 AEs were recorded mostly in pneumonitis (4 patients), in acute renal injury/nephritis (2), in hypophysitis (2), in hyperthyreosis (1) and in cardiac failure (1). In further analysis, we focused on four most common groups of AEs: EAEs in 48 (35.0%) patients, GAEs in 32 (32.4%), DAEs in 26 (18.9%) and PAEs in 19 (13.9%) patients. The grades of AEs were mostly 1–3 (45, 32.8% pts), in 31 of 32 pts with GAEs, in all patients with DAEs, and in 15 pts with PAEs. In the last patient group, there was a larger proportion of G4 and G5 AEs (4). The most expressed grade of all AEs was grade 2 (37.2%), following by grade 3 (31.4%), grade 1 (22.6%) and least common grades 4/5 – 7.3%. Some patients had more than 1 AEs, but in almost 60% of cases, they were grades 1 and 2 as the most expressed ones. In most frequent AEs analysis, we found out that patients on ICI combination regimes had twice as much DAEs than those on ICI monotherapy (almost 30% vs 15.2%). When considering AEs in correlation with most frequent tumour sites (NSCLC, M, RCC), we observed smaller percentage of DAEs in melanoma treatment (9.4% vs 28.6% in RCC, 20.6% in NSCLC), and less GAEs in RCC (17.9% vs 31.3% in M, 22.1% in NSCLC). Regarding sex distribution of AEs, women had less PAEs (7.7 vs 17.6%) and GAEs (15.4 vs 28.2%) than men. Age is practically not a risk factor for AEs, except for EAEs, where it shows statistical significance according to Mann-Whitney's test (p value=0.018). Spearman's correlation analysis shows there is no correlation between comorbidities and ICI-AEs occurrence.

Discussion

An impressive pool of studies, describing immuno-related AEs, are published. This study's concern was to describe all AEs on several ICI medications, in several indications and in several oncology centres in Croatia. Colleagues from Ljubljana published in 2020 their results on impact of ICI-AEs on survival of patients with melanoma.³ In Japanese single-institution study from 2021, a risk factor for AEs occurrence was searched for in several tumour sites. It has been shown that the risk is greater in patients with history of allergic states and serum albumin levels ≥ 3.6 g/dL.⁴ These variables were not analysed in our study. A meta-analysis from 2019 in NSCLC patient population, states the AEs by frequency in this order: EAEs, DAEs, PAEs, GAEs. Our results differ in order of GAEs, being after EAEs and before DAEs and PAEs, but we analysed several tumour sites. In the same meta-analysis, most frequent cause of grade 5 AEs was pneumonitis and that was shown in our study as well.⁵ In another meta-analysis, most common adverse events in all tumour sites were DAEs, EAEs, hepatic and pulmonary, respectively.⁶ In our study, it is impossible to conclude whether single medication causes more AEs than another due to lack of control group without AEs. Although majority of our patients was receiving pembrolizumab, the reason for this could lay in fact that majority of them had NSCLC, where this medication is widely used. The reason why NSCLC outnumbers other tumour sites in our study, is certainly a good „coverage“ with ICI treatment in both first and second lines. Furthermore, lung cancer is the second most common cancer in males and in females in Croatia.⁷ We cannot interpret larger proportion of males in study, other than selection bias, and the well known fact that men, more often than women, are affected by cancer (approximate ratio of 6:5⁷). Our data suggest that women have less GAEs and PEAs. By examining the literature, this information could not be confirmed elsewhere. The exceptions are nefrological AEs.^{8,9} Females are even more related to AEs in other studies.¹⁰ Our patient number is far too small for definite conclusions of this type. Despite the large

number of comorbidities in our patients (more than $\frac{3}{4}$ patients have at least one comorbidity), it appears that they do not correlate with AEs occurrence. Yet, in larger studies, an autoimmune disease, allergy, interstitial lung disease, COPD, asthma and previous thoracic irradiation, are risk factors for immune-related AEs occurrence.¹¹ Interestingly, DEAs are twice as common as with ICI in combination regimen than in monotherapy, as well as less DAEs in melanoma treatment and less GEAs in renal cancer treatment. Perhaps these data could encourage the physicians in more careful recording of GEAs and DEAs as well as in the future studies on this matter. We haven't noted the deviation of ICI combination AEs from monotherapy ones. This is a surprise, because existing studies suggest otherwise – more frequent and more severe AEs with ICI combinations.^{1,12} Postmarket surveillance studies on infusional reactions on ICIs are rare and small; thus our data of 4.4% patients is hardly comparable.¹³ An unanswered question remains, what would the AEs distribution look like if mono-ipilimumab was accessible in Croatia, since it is the medication with most frequent and most severe immune-related AEs recorded.¹⁴ *Study's limitations:* it is noninterventional and retrospective, without control group and non randomised. Limiting factor is a small number of patients as well, since one could expect larger pool of patients receiving ICI and larger number of AEs hence, in two years of clinical practice. *Study's contributions:* The value lies in multicentricity and in real-world experience from 10 Croatian oncology institutions; in multiple medications studied and in multiple tumour sites. Our results could provide a few pathways in everyday clinical considerations and practice of ICI usage.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Raschi E, Gatti M, Gelsomino F, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Lessons to be Learnt from Real-World Studies on Immune-Related Adverse Events with Checkpoint Inhibitors: A Clinical Perspective from Pharmacovigilance. *Target Oncol.* 2020;15(4):449–466.
2. Raschi E, Moretti U, Salvo F, Pariente A, Antonazzo I C, De Ponti F i sur. Evolving Roles of Spontaneous Reporting Systems to Assess and Monitor Drug Safety. In: Kothari, C. S., Shah, M., Patel, R. M., editors. *Pharmacovigilance* [Internet]. London: IntechOpen; 2018. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/63595>;doi: 10.5772/intechopen.79986
3. Mesti T, Cepcak Mencin V, Mileva Boshkoska B, Ocvirk J. Adverse events during immunotherapy in Slovenian patients with metastatic melanoma reveal a positive correlation with better treatment outcomes. *Radiol Oncol.* 2021 May 4;55(3):354–361. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366732/>; doi: 10.2478/raon-2021-0019.
4. Shimozaki K, Sukawa Y, Sato Y, Horie S, Chida A, Tsugaru K i sur. Analysis of risk factors for immune-related adverse events in various solid tumors using real-world data. *Future Oncol.* 2021;17(20):2593–2603. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878916/>;doi: 10.2217/fon-2020-0861. Epub 2021 Apr 21.
5. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H i sur. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):558. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182061/>;doi: 10.1186/s12885-019-5701-6.
6. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L i sur. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2018;363:k4226. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409774/>;doi: 10.1136/bmj.k4226.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44, Zagreb, 2021.
8. Jing Y, Zhang Y, Wang J, Li K, Chen X, Heng J i sur. Association Between Sex and Immune-Related Adverse Events During Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(10):1396–1404. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705549/>;doi: 10.1093/jnci/djab035.
9. Chen C, Zhang C, Jin Z, Wu B, Xu T. Sex differences in immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors: data mining of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(3):689–697. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35449347/>;doi: 10.1007/s11096-022-01395-7. Epub 2022 Apr 21.
10. Miceli R et al. Gender difference in side effects of immunotherapy: a possible clue to optimize cancer treatment. *ESMO Congress 2021*, Abstract 1795P
11. Chennamadhavuni A, Abushahin L, Jin N, Presley CJ, Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol.* 2022; 13:779691. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35558065/>;doi: 10.3389/fimmu.2022.779691.
12. Martins F, Sofiya L, Sykiotis G.P. i sur. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 16, 563–580 (2019). [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0218-0#citeas> doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0.
13. Rombouts MD, Swart EL, VAN DEN Eertwegh AJM, Crul M. Systematic Review on Infusion Reactions to and Infusion Rate of Monoclonal Antibodies Used in Cancer Treatment. *Anticancer Res.* 2020;40(3):1201–1218. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132017/>;doi: 10.21873/anticancer.14062.
14. Ruggiero R, Fraenza F, Scavone C, di Mauro G, Piscitelli R, Mascolo A i sur. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Drug Reactions: Data From Italian Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol.* 2020;11:830. [pristupljeno 2022 Sep 20]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581796/>;doi: 10.3389/fphar.2020.00830.

POTENCIJALNE I INTERAKCIJE LIJEKOVA U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA SA SOLIDNIM TUMORIMA NA PARENTERALNOJ KEMOTERAPIJI I ULOGA KLINIČKOG FARMACEUTA U SVEOBUHVAATNOJ SKRBI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

GAJSKI L.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Bolnička ljekarna
lgajski@kbc-zagreb.hr

Sažetak: *Cilj:* Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi udio potencijalnih DDI vezanih uz antineoplastične lijekove, stupanj njihove kliničke značajnosti prema Lexi-Interact™ bazi podataka provjere interakcija, mehanizam kojim interakcije nastaju, u koliko su bolesnika identificirane klinički značajne interakcije (stupnja značajnosti C, D i X) povezane s antineoplastičnim lijekovima te koji antineoplastični lijekovi u uzorku bolesnika imaju najveći udio potencijalnih DDI. Sekundarni cilj istraživanja bio je utvrditi udio potencijalnih DDI vezanih za konkomitantnu neantineoplastičnu terapiju koja uključuje lijekove za liječenje kroničnih bolesti, suportivnu, simptomatsku terapiju, terapiju zbrinjavanja akutnih stanja i komplikacija bolesti, odrediti stupanj njihove kliničke značajnosti prema Lexi-Interact™ bazi podataka provjere interakcija te u koliko su bolesnika identificirane klinički značajne interakcije (stupnja značajnosti D i X) i s kojim su lijekovima najčešće povezane.

Ispitanici materijali i metode: Provedena je retrospektivno opservacijsko istraživanje u tercijarnoj sveučilišnoj bolnici. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo ustanove. U istraživanje su bili uključeni bolesnici stariji od 45 godina sa solidnim tumorima koji su u siječnju 2015. bili na parenteralnoj kemoterapiji Klinike za onkologiju i Klinike za plućne bolesti, KBC-a Zagreb a koji su u terapiji za liječenje kroničnih bolesti imali najmanje 2 lijeka te da su na nekoj liniji kemoterapijskog liječenja solidnih tumora koja uključuje barem jedan parenteralni antineoplastični lijek. Iz pregleda medicinskih zapisa, anamneza i otpusnih pisama bolničkog informatičkog sustava (BIS) zabilježena je sva zapisana terapija (terapija za liječenje kroničnih bolesti, kemoterapija na početku praćenja, kemoterapija nakon reevaluacije bolesti, suportivna terapija, simptomatska terapija te terapija za zbrinjavanje akutnih i ostalih komplikacija maligne bolesti koju je bolesnik primao u razdoblju praćenja od 2–9 mjeseci. Potencijalne DDI provjeravane u Lexi-Interact™. U obzir uzete potencijalne DDI rizika C (praćenje bolesnikova stanja), D (modifikacija terapije) i X (izbjegavanje kombinacije odnosno kontraindicirana kombinacija lijekova). Kriterije uključenosti zadovoljavao je 191 bolesnik.

Rezultati: Ukupno je zabilježeno 992 DDI od čega 79% C stupnja kliničke značajnosti, 15% D i 6% X-kontraindicirane primjene lijekova. 155 (16%) zabilježenih interakcija povezano je s antineoplastičnim lijekovima. Antineoplastični lijekovi, uzorka bolesnika, kod kojih je zabilježen najveći broj interakcija su paklitaksel 23 (15%), 5-fluorouracil 22 (14%), etopozid 12 (8%), cisplatina 7 (5%), irinotekan 5 (3%), doksorubicin 5 (3%). Prema mehanizmu djelovanja najviše je zabilježeno farmakokinetičkih DDI 75%, farmakodinamičkih 20 % 5 % nepoznatog mehanizma djelovanja. Ostalih 837 zabilježenih DDI uključuje neantineoplastične lijekove. 73% je stupnja kliničke značajnosti C, 16% D, 11% X. U 26 % bolesnika zabilježena je kontraindicirana primjena lijeka. Lijekovi s kojima su najviše povezane interakcije stupnja kliničke značajnosti D i X uključuju metoklopramid, tietilperazin, tramadol, nesteroidne antireumatske lijekove, varfrain, acetilsalicilnu kiselinu, inhibitore ponovne pohrane serotonina, benzodiazepine, zolpidem, amiodaron, karbamazepin, opioide i antipsihotike. Dok je najčešća kontraindicirana primjena lijekova između metoklopramida i tietilperazina zabilježena u 38 (20% bolesnika).

Zaključak: DDI češće su povezane s neantineoplastičnom terapijom 155 vs 837. Visok je udio DDI kontraindicirane primjene lijekova (26% bolesnika od 191). U procjenu interakcija moraju se uključiti i biljni pripravci procjenu pri uzimanju medikacijske povijesti. Odabirom najprikladnijeg lijeka i praćenjem simptoma interakcija, prilagodbom doze mogu se smanjiti neželjeni učinci lijekova (ADE) koji su posljedica interakcije. Klinički farmaceuti mogu pridonijeti boljoj prevenciji i detekciji DDI provjerom interakcija i imati proaktivnu ulogu u nadzoru farmakoterapije te educirati bolesnike o mogućim posljedicama interakcija lijekova. Uloga kliničkog farmaceuta u optimizaciji terapije onkoloških bolesnika uključuje ne samo provjeru interakcija, već i druge intervencije vezane uz prilagodbu doze, neliječena stanja, put i vrijeme primjene lijeka, praćenje bolesnika, uočavanje svih problema vezanih uz primjenu lijekova.

Ključne riječi: Interakcije lijekova, politerapija, klinički farmaceut, prevencija problema vezanih uz primjenu lijekova

Uvod

Onkološki bolesnici imaju veliki potencijal interakcija lijekova. Postupak liječenja malignih bolesti sastoji se od kombinacije, često više od jednog antineoplastičnog lijeka, premedikacije, postmedikacije. Mnogi bolesnici uzimaju suportivnu terapiju za zbrinjavanje akutnih nuspojava kemoterapije, mučnina, povraćanja, dijareja. Kod mnogih je potrebna primjena simptomatske terapije za ublažavanje boli, tretiranja depresivnog stanja, nesаницe, kaheksije. Infekcije, febrilne neutropenije, tromboembolijski događaji, metastaze na mozgu, kostima česte su komplikacije onkoloških bolesnika koje također zahtijevaju liječenje. Većina onkoloških bolesnika starije je životne dobi s nizom kroničnih bolesti za koje uzimaju terapiju. S porastom broja primijenjenih lijekova raste i potencijal interakcija.

Antineoplastični lijekovi imaju složen farmakokinetički profil, malu razliku između terapijske doze i toksičnosti. Mnoge razlike u farmakokinetici i farmakodinamici, međusobno te interindividualno između bolesnika su povezane su s neželjenim događajima povezanih s primjenom lijekova koje je teško izbjeći ali njihova primjena jest opravdana budući korist liječenja nadmašuje rizik neželjenih događaja. Liječenje onkoloških bolesnika mora uključiti razumijevanje ne samo farmakokinetičkih profila antineoplastičnih lijekova već i procjenu bubrežne i jetrene funkcije, farmakokinetiku i farmakodinamiku istovremeno primijenjenih lijekova što je ključno je u sigurnoj cjelokupnoj terapiji onkoloških bolesnika (1).

Mnogi se antineoplastični lijekovi metaboliziraju putem jetrenih CYP P450 enzima, što može rezultirati stvaranjem toksičnih metabolita. Interakcije lijek – lijek (engl. Drug – Drug Interactions – DDI) se mogu dogoditi na više farmakokinetičkih razina i neprepoznavanje interakcija može dovesti do povećane toksičnosti ili izostanka učinka antineoplastika. (2).

Objavljeno je da je 20–30% nuspojava (engl. Adverse Drug Reactions – ADR) uzrokovano interakcijom lijekova te incidencija raste u starijih bolesnika i onih koji uzimaju 2 ili više lijekova i do 80% (3).

Prema rezultatima jedne studije koja je uključila 550 onkoloških bolesnika zaprimljenih u bolnicu 298 prijema je bilo neplanirano. 39 % prijema u bolnicu povezano je s neželjenim događajima vezanim uz primjenu lijekova (engl. Adverse Drug Events – ADE), a 33 % s nuspojavama liječenja (engl. Averse Drug Reactions – ADR), 2% kao posljedica interakcija lijekova (engl Drug-Drug Interactions – DDI)(4).

Rezultatima velike norveške, dvogodišnje retrospektivne studije objavljeno je da je 18 % od 732 smrti povezano s ADE uključujući i interakcije te da je 4 % smrti zbog maligne bolesti moguće povezano s problemima primjene lijekova (engl. Drug Related Problems – DRP) (5).

Uočavanje interakcija između lijekova konkomitantne terapije za liječenje kroničnih bolesti, antineoplastičnih lijekova, suportivne i simptomatske terapije te terapije akutnih stanja i komplikacija maligne bolesti utječe na učinak i toksičnost kemoterapije ali i na liječenje ostalih prisutnih patoloških stanja (6).

Cilj istraživanja

Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi udio potencijalnih DDI (engl. *Drug –Drug Interactions – DDI*) vezanih uz antineoplastične lijekove, stupanj njihove kliničke značajnosti prema Lexi-Interact™ bazi podataka provjere interakcija, mehanizam kojim interakcije nastaju, u koliko su bolesnika identificirane klinički značajne interakcije (stupnja značajnosti D i X) povezane s antineoplastičnim lijekovima te koji antineoplastični lijekovi u uzorku bolesnika imaju najveći udio potencijalnih DDI.

Sekundarni cilj istraživanja bio je utvrditi udio potencijalnih DDI vezanih za konkomitantnu neantineoplastičnu terapiju koja uključuje lijekove za liječenje kroničnih bolesti, suportivnu, simptomatsku terapiju, terapiju zbrinjavanja akutnih stanja i komplikacija bolesti, odrediti stupanj njihove kliničke značajnosti prema Lexi-Interact™ bazi podataka provjere interakcija te u koliko su bolesnika identificirane klinički značajne interakcije (stupnja značajnosti D i X) i s kojim su lijekovima najčešće povezane.

Ispitanici materijali i metode

Provedena je retrospektivno opservacijsko istraživanje u tercijarnoj sveučilišnoj bolnici.

Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo ustanove.

U istraživanje su bili uključeni bolesnici stariji od 45 godina sa solidnim tumorima koji su u siječnju 2015. bili na parenteralnoj kemoterapiji Klinike za onkologiju i Klinike za plućne bolesti, KBC-a Zagreb a koji su u terapiji za liječenje kroničnih bolesti imali najmanje 2 lijeka te da su na nekoj liniji kemoterapijskog liječenja solidnih tumora koja uključuje barem jedan parenteralni antineoplastični lijek.

Iz pregleda medicinskih zapisa, anamneza i otpusnih pisama bolničkog informatičkog sustava (BIS) zabilježena je sva zapisana terapija (terapija za liječenje kroničnih bolesti, kemoterapija na početku praćenja, kemoterapija nakon reevaluacije bolesti, suportivna terapija, simptomatska terapija te terapija za zbrinjavanje akutnih i ostalih komplikacija maligne bolesti koju je bolesnik primao u razdoblju praćenja od 2–9 mjeseci.

Potencijalne DDI provjeravane u Lexi-Interact™. U obzir uzete potencijalne DDI rizika C (praćenje bolesnika stanja), D (modifikacija terapije) i X (– izbjegavanje kombinacije odnosno kontraindicirana kombinacija lijekova).

Rezultati

Kriterije uključenosti zadovoljava 191 bolesnik.

Ukupno je zabilježeno 922 interakcije stupnja kliničke značajnosti C, D, X, prema Lexi –Interact™ bazi podataka. Od ukupnog broja zabilježenih interakcija interakcija 79%, je stupnja kliničke značajnosti C, 15 % interakcija stupnja kliničke značajnosti D i 6% interakcija stupnja kliničke značajnosti X.

Rezultati pokazuju da su interakcije stupnja kliničke značajnosti C, D, X češće povezane s neantineoplastičnim lijekovima (84%) i to najviše interakcije kronične terapije sa suportivnom simptomatskom te terapijom akutnih stanja i komplikacija bolesti (48%). Udio međusobnih interakcija suportivne, simptomatske i terapije akutnih stanja i komplikacija bolesti iznosi 28%, dok je udio interakcija suportivne simptomatske i terapija akutnih stanja i komplikacija bolesti 20%.

36 % zabilježenih interakcija povezano je s inicijalnom terapijom kroničnih bolesti a 16 % zabilježenih interakcija uključuje antineoplastični lijek.

Antineoplastični lijekovi, uzorka bolesnika, kod kojih je zabilježen najveći broj interakcija su paklitaksel 23 (15%), 5-fluorouracil 22 (14%), etopozid 12 (8%), cisplatina 7 (5%), irinotekan 5 (3%), doksorubicin 5 (3%).

Od ukupnog broja interakcija 21 % je stupnja kliničke značajnosti D i X od čega 146 (15%) D i X 56 (6%).

U 42 % bolesnika zabilježena je barem jedna D ili X interakcija kliničkog stupnja značajnosti od čega u 19 % bolesnika interakcije navedenog stupnja kliničke značajnosti uključuju antineoplastik.

U 50 (26%) bolesnika identificirana je barem jedna kontraindicirana primjena lijekova.

Lijekovi s kojima su najviše povezane interakcije stupnja kliničke značajnosti D i X uključuju metoklopramid, tetilperazin, tramadol, nesteroidne antireumatske lijekove, varfrain, acetilsalicilnu kiselinu, inhibitore ponovne pohrane serotonina, benzodiazepine, zolpidem, amiodaron, karbamazepin, opioide i antipsihotike. Dok je najčešća kontraindicirana primjena lijekova između metoklopramida i tetilperazina zabilježena u 38 (20% bolesnika).

Zaključak

Uočavanje potencijalnih interakcija ima važne implikacije za uspjeh liječenja i poboljšanje kvalitete života onkoloških bolesnika.

O ulozi kliničkog farmaceuta u sigurnoj primjeni lijekova u onkoloških bolesnika nema puno objavljenih radova stoga su Delpuech et al., proveli istraživanje o ulozi kliničkog farmaceuta u optimizaciji terapije onkoloških bolesnika. Pregledom 4393 terapijskih lista u razdoblju od godine dana u 489 bolesnika, klinički farmaceut je identificirao 552 problema vezanih za primjenu lijekova (DRP). 12,6 % preskripcija. Najviše DRP bilo je vezano uz antimikrobnu terapiju (59%). Neprikladna primjena lijekova identificirana je u 20,6 % preskripcija, neliječeno stanje u 14,8 %, neprikladna primjena u 14,1 %, poddoziranje u 11,7 %, DDI u 14,3 %, izostanak praćenja u 9,6 %, predoziranje u 3,5 %, nuspojave u 2,5 % preskripcija. Intervencije kliničkog farmaceuta koje su dovele do isključenja lijeka iz terapije zabilježene su u 26,2 %, prilagodba doze u 21,5 %, dodatak terapije 16,9 %, promjena puta primjene lijeka 11,7 %, zamjena lijeka drugim lijekom 10,7 %, terapijsko praćenje (10,3%). 96 % intervencija je bilo prihvaćeno (7).

Prema rezultatima druge velike trogodišnje retrospektivne EPICC studije koja je obuhvatila 77 004 preskripcija lijekova i imala cilj prikupljanja i analizu podataka vezanih uz DRP a na koje bi klinički farmaceut mogao intervenirati. Rezultati pokazuje da je 54,1 % DRP vezano uz pre ili poddoziranje od u 50,2 % slučajeva doza je pogrešno izračunata, u 20 % slučajeva doza nije prilagođena, u 12 % slučajeva radilo se o loše odabranom onkološkom liječenju, 13,8 % DRP vezano je uz neželjene događaje, 3,9% uz interakcije lijekova.

Farmaceutskom intervencijom moglo se izbjeći 22 % ADE zamjenom lijeka iste terapijske skupine, a 72 % DDI je moglo dovesti do povećane toksičnosti onkoloških lijekova (8).

Zbog specifičnosti maligne bolesti, njezinog liječenja, ublažavanja simptoma sve, kliničke značajne interakcije ne mogu se izbjeći. Odabirom najprikladnijeg lijeka i praćenja simptoma interakcija, prilagodbom doze mogu se smanjiti neželjeni učinci lijekova (ADE) koji su posljedica interakcije.

U procjenu interakcija moraju se uključiti i biljni pripravci procjenu pri uzimanju medikacijske/farmakoterapijske povijesti što je osobito važno jer mnogi pacijenti ne smatraju potrebnim nužno obavijestiti liječnika o upotrebi biljnih i OTC preparata.

Bolesnici na kemoterapiji dobivaju kombinaciju različitih antineoplastičnih lijekova, simptomatsku i suportivnu terapiju, lijekove za liječenje komorbiditeta (kardiovaskularne bolesti, gastrointestinalni poremećaji, dijabetes, respiratorne bolesti) i uloga kliničkog farmaceuta u uzimanju najbolje moguće medikacijske povijesti, između ostalog, i za provjeru interakcija od iznimnog je značaja.

Iako je ovo istraživanje rađeno retrospektivno i da su rezultati iz 2015, pokazatelj je da mnogi onkološki bolesnici nemaju nikakvu farmakoterapijsku anamnezu, pokazatelj visokog udjela kontraindicirane primjene lijekova u 26% bolesnika koje se provjerom interakcija farmakoterapije mogu izbjeći.

Uključivanjem kliničkog farmaceuta u raspravu propisane terapije praćenjem posljedica interakcija može se povećati spoznaja o potencijalnim DDI i intervenirati na prevenciju ADE kao posljedicu interakcije.

Klinički farmaceuti mogu pridonijeti boljoj prevenciji i detekciji DDI provjerom interakcija i imati proaktivnu ulogu u nadzoru farmakoterapije i educirati bolesnike o mogućim posljedicama interakcija lijekova.

Uloga kliničkog farmaceuta u optimizaciji terapije onkoloških bolesnika uključuje ne samo provjeru interakcija, već i druge intervencije vezane uz prilagodbu doze, neliječena stanja, put i vrijeme primjene praćenje bolesnika, uočavanje svih problema vezanih uz primjenu lijekova.

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN ONCOLOGY PATIENTS WITH SOLID TUMORS ON PARENTERAL CHEMOTHERAPY AND THE ROLE OF CLINICAL PHARMACISTS IN COMPREHENSIVE CARE OF ONCOLOGY PATIENTS

GAJSKI L.¹

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Pharmacy

Summary: *Aim:* The primary goal of the study was to determine the proportion of potential DDIs related to antineoplastic drugs, the degree of their clinical significance according to the Lexi-Interact™ interaction verification database, the mechanism by which interactions occur, how many patients were identified as clinically significant interactions (degree of significance C, D and X) associated with antineoplastic drugs, and which antineoplastic drugs in the patient sample had the highest proportion of potential DDIs. The secondary objective of the study was to determine the proportion of potential DDI related to concomitant non-antineoplastic therapy involving drugs for the treatment of chronic diseases, supportive, symptomatic therapy, therapy for the management of acute conditions and complications of the disease, to determine the degree of their clinical significance according to the Lexi-Interact™ interaction verification database and how many patients were identified clinically significant interactions (grades of significance D and X) and with which drugs most often related.

Subject materials and methods: A retrospective observational study was conducted at the tertiary university hospital. The research was approved by the institution's ethics committee. The study included patients over the age of 45 with solid tumors who were on parenteral chemotherapy in January 2015 of the Oncology Clinic and the Clinic for Pulmonary Diseases, University Hospital Center Zagreb, who had at least 2 drugs in therapy for the treatment of chronic diseases and that they were on some line of chemotherapy treatment of solid tumors involving at least one parenteral antineoplastic drug. From the review of medical records, history and discharge letters of the hospital IT system (BIS), all written therapy (therapy for the treatment of chronic diseases, chemotherapy at the beginning of follow-up, chemotherapy after reevaluation of the disease, supportive therapy, symptomatic therapy and therapy for the management of acute and other complications of malignant disease received by the patient during the follow-up period of 2–9 months was recorded. Potential DDI checked in Lexi-Interact™. Potential DDI risk C (monitoring of the patient's condition), D (modification of therapy) and X (avoidance of the combination or contraindicated combination of drugs) taken into account. The criteria of inclusion met 191 patients.

Results: A total of 992 DDIs were recorded, of which 79% were clinically industrious, 15% D and 6% X-contraindicated drug use. 155 (16%) of recorded interactions are associated with anti-neoplastic drugs. Antineoplastic drugs, a sample of patients, in which the greatest number of interactions were recorded are paclitaxel 23 (15%), 5-fluorouracil 22 (14%), etoposide 12 (8%), cisplatin 7 (5%), irinotecan 5 (3%), doxorubicin 5 (3%). According to the mechanism of action, the most recorded pharmacokinetic DDI was 75%, the pharmacodynamic 20 % 5 % of the unknown mechanism of action. The other 837 recorded DDIs include nonantineoplastic drugs. 73% is of clinical significance C, 16% D, 11% X. In 26% of patients, contraindicated use of medicines was recorded. The drugs most associated with grade of clinical significance D and X include methoclo-pramide, thiethylperazine, tramadol, nonsteroidal antireumatic lyacs, warfrain, acetylsalicylic acid, serotonin reuptake inhibitors, benzodiazepines, zolpidem, amiodarone, carbamazepine, opioids and antipsychotics. While the most common contraindicated use of drugs between methoclopramide and thiethylperazine was observed in 38 (20% of patients).

Conclusion: DDIs are more commonly associated with nonantineoplastic therapy 155 vs. 837. There is a high proportion of DDI contraindicated use of medicines (26% of patients out of 191). Herbal preparations for evaluation when taking medication history must also be included in the assessment of interactions. By choosing the most suitable drug and monitoring the symptoms of interactions, adjusting the dosage can reduce the undesirable effects of drugs (ADE) resulting from the interaction. Clinical pharmacists can contribute to better prevention and detection of DDI by checking interactions and play a proactive role in monitoring pharmacotherapy and educate patients about the possible consequences of drug interactions. The role of the clinical pharmacist in optimizing the therapy of oncology patients includes not only the verification of interactions, but also other interventions related to dose adjustment, untreated conditions, pathway and time of administration of the drug, monitoring of patients, observation of all problems related to the use of drugs.

Keywords: Drug interactions, polytherapy, clinical pharmacist, prevention of drug-related problems

Introduction

Oncology patients have a great potential for drug interactions. The treatment of malignant diseases consists of a combination, often more than one antineoplastic drug, premedication, postmedication. Many patients take supportive therapy to take care of the acute side effects of chemotherapy, nausea, vomiting, diarrhea. Many require the use of symptomatic therapy to relieve pain, treat a depressive state, insomnia, cachexia. Infections, febrile neutropenias, thromboembolic events, brain and bone metastases are common complications of oncology patients that also require treatment. Most oncology patients are elderly with a number of chronic diseases for which they take therapy. With the increase in the number of drugs used, so does the potential of interactions.

Antineoplastic drugs have a complex pharmacokinetic profile, a small difference between therapeutic dose and toxicity. Many differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics, together or interindividually between patients are associated with adverse events related to the use of drugs that are difficult to avoid but their application is justified because the future benefit of treatment outweighs the risk of adverse events. The treatment of oncological patients must include an understanding not only of the pharmacokinetic profiles of antineoplastic drugs, but also of the assessment of renal and hepatic functions, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs administered at the same time, which is crucial in the safe overall therapy of oncological patients (1).

Many antineoplastic drugs are metabolized through hepatic CYP P450 enzymes, which can result in the creation of toxic metabolites. Drug-drug interactions (DDI) can occur at multiple pharmacokinetic levels and failure to recognize interactions can lead to increased toxicity and or lack of effect therapy. (2).

It has been reported that 20–30% of side effects Adverse Drug Reactions – ADR) caused by drug interaction and incidences rising in elderly patients and those taking 2 or more medications up to 80% (3).

According to the results of one study involving 550 oncology patients admitted to the hospital, 298 admissions were unplanned. 39% of hospital admissions are linked to adverse events related to application of medicines. Adverse Drug Events – ADE), and 33 % with side effects of treatment Adverse Drug Reactions – ADR), 2% as a result of drug interactions (Drug-Drug Interactions – DDI) (4).

The results of a major Norwegian, two-year retrospective study revealed that 18 % of the 732 deaths were related to ADE including interactions, and that 4 % of deaths to bog malignant disease were possibly associated with drug problems. Drug Related Problems – DRP) (5).

The observation of interactions between concomitant therapy drugs for the treatment of chronic diseases, antineoplastic drugs, supportive and symptomatic therapy, and the therapy of acute conditions and complica-

tions of malignant disease affects the effect and toxicity of chemotherapy, but also on the treatment of other pathological conditions present (6).

The aim of the research

The primary objective of the study was to determine the proportion of potential DDIs (*Drug-Drug Interactions – DDI*) related to antineoplastic drugs, the degree of their clinical significance according to the Lexi-Interact™ interaction verification database, the mechanism by which interactions occur, how many patients clinically significant interactions (grades of significance D and X) were identified. Antineoplastic drugs and which antineoplastic drugs in the patient sample have the highest proportion of potential DDIs.

The secondary objective of the study was to determine the proportion of potential DDI related to concomitant non-antineoplastic therapy involving drugs for the treatment of chronic diseases, supportive, symptomatic therapy, therapy for the management of acute conditions and complications of the disease, determine the degree of their clinical significance according to the Lexi-Interact™ database of interaction verification and how many patients have been identified clinically significant interactions (grades of significance D and X) and which drugs are they most commonly associated with.

Subject materials and methods

A retrospective observational study was carried out at the tertiary university hospital.

The research was approved by the institution's ethics committee.

The study included patients over the age of 45 with solid tumors who, in January 2015, were on parenteral chemotherapy at the Oncologist's Clinic and the Clinic for Pulmonary Diseases, University Hospital Center Zagreb, who had at least 2 drugs in the therapy for the treatment of chronic diseases and that on some line of chemotherapy treatment of solid tumors involving at least one parenteral antineoplastic drug.

From the review of medical records, anamnesis and discharge letters from the hospital informatic system (BIS), all the written therapy was noted (therapy for the treatment of chronic diseases, chemotherapy at the beginning of tracking, chemotherapy after the reevaluation of the disease, supportive therapy, symptomatic therapy and therapy for the management of acute and other complications of malignant pains, received by the patient for a follow-up period of 2–9 months.

Potential DDI checked in Lexi-Interact™. Potential DDI risk **C** (monitoring the patient's condition), **D** (modification of therapy) and **X** (- avoiding the combination or contraindicated combination of drugs) taken into account.

Results

The criteria of inclusion were met by 191 patients.

In total, there were 922 interactions of clinical significance level C, D, X, according to the Lexi –Interact™ database. Of the total number of recorded interactions of interactions of 79%, is the degree of clinical significance C, 15 % of degree clinical significance D interactions and 6% of clinical significance X degree interactions.

The results show that the interactions of the degree of clinical significance C, D, X are more common with non-antineoplastic drugs (84%) and the highest interactions of chronic therapy with supportive symptomatic therapy and therapy of acute conditions and complications of the disease (48%). The proportion of interactions between supportive, symptomatic and therapy of acute conditions and complications of the disease is 28%, while the share of interactions of supportive symptomatic and therapy of acute conditions and complications of the disease is 20%.

36% of recorded interactions are related to initial chronic pain therapy, and 16% of the recorded interactions include an antineoplastic medicine.

Antineoplastic drugs, a sample of patients, which recorded the highest number of interactions are paclitaxel 23 (15%), 5-fluorouracil 22 (14%), etoposide 12 (8%), cisplatin 7 (5%), irinotecan 5 (3%), doxorubicin 5 (3%).

Out of the total number of interactions, 21 % is at the degree of clinical significance D and X, of which 146 (15%) D and X 56 (6%).

In 42 % of patients, at least one D or X interaction of the clinical degree of significance was observed, of which in 19 % of patient interactions of the specified degree of clinical significance include antineoplastic.

In 50 (26%) patients, at least one contraindicated use of drugs was identified.

The drugs most associated with grade of clinical significance D and X include methoclo-pramide, thiethylperazine, tramadol, nonsteroidal antireumatic liaiacs, varfrain, acetylsalicylic acid, serotonin reuptake inhibitors,

benzodiazepines, zolpidem, amiodarone, carbamazepine, opioids and antipsychotics. While the most common contraindicated use of drugs between methoclopramide and thiethylperazine was observed in 38 (20% of patients).

Conclusion

Spotting potential interactions has important implications for the success of treatment and improving the quality of life of oncology patients.

On the role of clinical pharmacists in the safe use of drugs in oncology patients, there are not many published papers, therefore Delpuech et al., conducted a study on the role of clinical pharmacists in the optimization of oncological therapy of oncological patients. By reviewing 4,393 therapeutic lists over a period of one year in 489 patients, the clinical pharmacist identified 552 drug-related (DRP)-related problems. 12.6% of prescriptions. The most DRP was related to antimicrobial therapy (59%). Inappropriate drug use was identified in 20.6% of prescriptions, untreated condition in 14.8%, inappropriate use in 14.1%, underdosing in 11.7%, DDI in 14.3%, lack of follow-up in 9.6%, overdose in 3.5%, side effects in 2.5% of prescriptions. The interventions of the clinical pharmacist that led to the exclusion of the drug from therapy were observed in 26.2 %, dose adjustment in 21.5 %, the therapy supplement 16.9 %, the change in the path of administration of the drug 11.7 %, the replacement of the drug with another drug 10.7 %, therapy follow-up (10.3%). 96 % intervention was accepted (7).

According to the results of the second large three-year retrospective EPICC study, which included 77,004 drug prescriptions and aimed to collect and analyze DRP-related data that a clinical pharmacist could intervene with. The results show that 54.1% of DRPs are pre- or underdosed from 50.2% of cases the dose was miscalculated, in 20% of cases the dose was not adjusted, in 12% of cases it was poorly selected oncology treatment, 13.8% DRP was related to unwanted occurrences, 3.9% with drug interactions.

Pharmaceutical intervention could have avoided 22 % of ADE by replacing a drug of the same therapeutic group, and 72 % of DDI could have led to an increased toxicity of oncology medicinal products (8).

Due to the specifics of the malignant disease, its treatment, alleviation of all symptoms, clinically significant interactions can not be avoided. By choosing the most appropriate drug and monitoring the symptoms of interactions, adjusting the dosage can reduce the undesirable effects of drugs (ADE) resulting from the interaction.

In the assessment of interactions, herbal preparations must also be included assessment when taking medication/pharmacotherapy history, which is especially important because many patients do not consider it necessary to necessarily inform the doctor about the use of herbal and OTC preparations.

Patients on chemotherapy receive a combination of various antineoplastic drugs, symptomatic and supportive therapy, drugs for the treatment of comorbidities (cardiovascular diseases, gastrointestinal disorders, diabetes, respiratory diseases) and the role of the clinical pharmacist in taking the best possible medication history, among other things, and for checking interactions is of paramount importance.

Although this study was done retrospectively and that the results are from 2015, it is an indication that many oncology patients do not have any pharmacotherapy history, an indicator of a high proportion of contraindicated drug use in 26% of patients who can be avoided by checking pharmacotherapy interactions.

By including a clinical pharmacist in the discussion of prescribed therapy by monitoring the consequences of interactions, knowledge about potential DDI can be increased and intervention on the prevention of ADE as a result of interaction can be increased.

Clinical pharmacists can contribute to better prevention and detection of DDI by checking interactions and play a proactive role in monitoring pharmacotherapy and educate patients about the possible consequences of drug interactions.

The role of the clinical pharmacist in optimizing the therapy of oncology patients involves not only checking interactions, but also other interventions related to dose adjustment, untreated conditions, pathway and time of administration monitoring patients, spotting all problems related to the use of drugs.

LITETATURA / LITERATURE:

1. *Ishiguro H, Koshiji M, Morizane T, Taniai H, Enatsu S, Fujimoto T i sur.* Drug interactions in medical oncology]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009;36(5):879–85. Članak na japanskom. Dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461200>. Datum zadnjeg pristupa 23.12.2015.
2. *Beijnen JH, Schellens JH.* Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* 2004;5:489–96.

3. Köhler GI, Bode-Böger SM. Busse R i sur. Drug – drug interactions in medical patients: effect on in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38:504–13.
4. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M i sur. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42:342–53.
5. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J i sur. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001;250:327–41.
6. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology Patients and need for an interdisciplinary approach to side effect management. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:196–75.
7. Delpuech A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res.* 2015;35:457–60.
8. Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat MG i sur. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40:196–203.

PREGLED NOVOSTI U LIJEČENJU RAKA DOJKE – SABCS, ASCO, ESMO

NALBANI M.¹

¹ Opća bolnica Dubrovnik
• Odjel za onkologiju
marion@bolnica-du.hr

Sažetak: *Uvod:* Karcinom dojke je najčešći tumor te drugi uzrok smrtnosti od tumora u žena. Veliki je javnozdravstveni problem, stoga ne čudi veliki trud medicinske zajednice u prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju karcinoma dojke. Liječenje karcinoma dojke rapidno evoluiralo. Stalna dostupnost rezultata iz novih studija ope-
tovano rezultira ažuriranim preporukama i smjernicama. Prikazat ćemo standarde u liječenju karcinoma dojke te kako se novosti uklapaju u algoritme liječenja.

Materijali i metode: Učinjen je sveobuhvatni pregled literature na engleskom jeziku uključujući i ASCO, ESMO i NCCN smjernice o liječenju karcinoma dojke. Uključena su mišljenja eksperata kao i potencijalne nove strategije liječenja prezentirane unatrag dvije godine na međunarodnim kongresima: ESMO, ASCO, San Antonio breast cancer, ESMO breast.

Rezultati: Liječenje ranog hormon receptor pozitivnog (HR+) karcinoma dojke obilježila je eskalacija terapije sa abemaciclibom (MonarchE) u bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti kao i olaparibom (Olympia) u gBRCA pozitivnih bolesnica. Uspješno je smanjena potreba za kemoterapijom u postmenopausalnih bolesnica s jednim do tri pozitivna limfna čvora (Rxponder). U liječenju metastatskog HR+ karcinoma stvorila se diskrepanca između različitih o ciklinima ovisnih kinaza 4/6. Pozitivne studije za ukupno preživljenje (OS) sa ribociklibom (Monaleesa 2,3,7) te abemaciclibom (Monarch 2,3) naspram negativnih studije s palbociklibom (Paloma 2,3) promijenile su ravnotežu među CDK 4/6 inhibitorima. U post CDK 4/6 eri težimo boljim endokrinim terapijama. Izuzev alpelisiba u bolesnica s PI3K mutacijom za sada su ostale endokrine terapije dale skromne rezultate. Najdalje su napredovali oralni degradatori estrogenog receptora, s djelovanjem ponajprije u bolesnica sa ESR1 mutacijom. Inovativni pristup PADA studije pokazao je da ako dokažemo mehanizam rezistencije u cirkulirajućoj DNA (ESR1 mutacija) i prije kliničke progresije, te promijenimo inhibitore aromataze u fulvestrant, možemo značajno produljiti vrijeme do progresije bolesti. Karboplatina (BRIGHTNESS) se pozicionirala u neoadjuvantnom liječenju ranog trostruko negativnog karcinoma dojke (TNBC). Ipak najveća revolucija u liječenju ranog TNBC-a je neoadjuvantna primjena imunoterapije (Keynote522) koja je značajno produljila vrijeme do povrata bolesti. Olaparib (Olympia) je pokazao svoje djelovanje ne samo kod HR+ već i kod TNBC, (g) BRCA pozitivnih bolesnica. U metastatskom TNBC-u određene nedoumice o ulozi imunoterapije u bolesnica sa pozitivnom ekspresijom liganda programirane stanične smrti 1 (PDL-1), proizašle su iz oprečnih rezultata dviju studija sa atezolizumabom (IMpassion130, IMpassion131) razriješila je Keynote 355 studija sa pembrolizumabom koja je značajno produljila preživljenje u PDL-1 pozitivnih bolesnica. Pri odabiru imunoterapije bitno je paziti na metodologiju testiranja na PLD-1 pozitivitet. U receptor za humani epidermalni čimbenik rasta (HER 2) pozitivnim karcinomu dojke trastuzumab deruxtecan je snažno „porazio“ trastuzumab emntasin u drugoj liniji metastatskog HER 2+ karcinoma dojke (DESTINY-Breast04) i time promijenio slijed sekvencioniranja terapija. Ipak najveća promjena u liječenju karcinoma dojke koja je transformirala paradigmu liječenja su konjugati protutijela i lijeka (ADC). Nova generacija ADC-a se odlikuje „bystander effectom“ odnosno mogućnošću djelovanja i na okolne tumorske stanice koje možda i nemaju ekspresiju antigena za koje se veže protutijelo te time nadilaze tradicionalnu podjelu karcinoma dojke. Trastuzumab deruxtecan je pokazao djelovanje i u HER 2

„low“ bolesnica (DESTINY-Breast04) te je proširio svoje indikacije i u pretretiranih formalno HR+ i TNBC bolesnica koje ipak imaju određenu ekspresiju HER 2. Sacituzimab govitecan dokazao je svoje djelovanje u TNBC-u kao i u HR+ karcinomu (TROPiCS-02) dojke. Mnogobrojni novi ADC-ovi su u različitim fazama istraživanja.

Zaključak: Liječenje karcinoma dojke je rapidno evoluiralo. Intenzivno se istražuju mehanizmi rezistencije u želji za razvojem novih terapija. Mnogobrojne terapije, dokazane u bolesnica s proširenom bolesti, pokazale su svoje djelovanje i u lokalnim stadijima. Konjugati protutijela i lijeka sa svojim „pan“ djelovanjem, neovisnom o podtipu karcinoma dojke, promijenili su paradigmu liječenja karcinoma dojke te su trenutno predmet najvećeg broja istraživanja.

Summary: Introduction: Breast cancer is the most common cancer and the second cause of death from cancer in women. It is a major public health problem, so it is not surprising that the medical community is making great efforts in the prevention, early detection and treatment of breast cancer. Breast cancer treatment is rapidly evolving. The constant availability of results from new studies repeatedly results in updated recommendations and guidelines. We will show the standards in the treatment of breast cancer and how the novelties fit into the treatment algorithms.

Materials and methods: A comprehensive review of the literature was performed, including ASCO, ESMO and NCCN guidelines on breast cancer treatment. We included the opinions of experts, as well as potential new treatment strategies presented in the last two years at international congresses: ESMO, ASCO, San Antonio breast cancer, ESMO breast.

Results: The treatment of early hormone receptor positive (HR+) breast cancer was marked by the escalation of therapy with abemaciclib (MonarchE) in patients with a high risk of disease recurrence as well as olaparib (Olympia) in gBRCA positive patients. The need for chemotherapy was successfully reduced in postmenopausal patients with one to three positive lymph nodes (Rxspander). A discrepancy between different cyclin-dependent kinases 4/6 has arisen in the treatment of metastatic HR+ cancer. Positive overall survival (OS) studies with ribociclib (Monaleesa 2,3,7) and abemaciclib (Monarch 2,3) versus negative studies with palbociclib (Paloma 2,3) shifted the balance among CDK 4/6 inhibitors. In the post CDK 4/6 era, we strive for better endocrine therapies. With the exception of alpelisib in patients with a PI3K mutation, other endocrine therapies have so far produced modest results. Oral estrogen receptor degraders have progressed the farthest, with action primarily in patients with ESR1 mutation. The innovative approach of the PADA TRIAL showed that if we prove the mechanism of resistance in circulating DNA (ESR1 mutation) even before clinical progression, and change aromatase inhibitors to fulvestrant, we can significantly extend the time to disease progression. Carboplatin (BRIGHTNESS) has positioned itself in the neoadjuvant treatment of early triple-negative breast cancer (TNBC). However, the biggest revolution in the treatment of early TNBC is the neoadjuvant application of immunotherapy (Keynote522), which has significantly extended disease-free survival. Olaparib (Olympia) showed its effect not only in HR+, but also in TNBC, (g)BRCA positive patients. In metastatic TNBC, certain doubts about the role of immunotherapy in patients with positive expression of programmed cell death ligand 1 (PDL-1), arising from conflicting results of two trials with atezolizumab (IMpassion130, IMpassion131), were resolved by the Keynote 355 study trial with pembrolizumab, which significantly prolonged survival in PDL-1 positive patients. When choosing immunotherapy, it is important to pay attention to the methodology of testing for PDL-1 positivity. In human epidermal growth factor receptor (HER 2) positive breast cancer, trastuzumab deruxtecan strongly “defeated” trastuzumab emtansin in second line of metastatic HER 2+ breast cancer (DESTINY-Breast04) and thus changed the sequencing of therapies. However, the biggest change in the treatment of breast cancer that has transformed the treatment paradigm are antibody-drug conjugates (ADC). The new generation of ADCs is characterized by the “bystander effect”, i.e. the ability to act on surrounding tumor cells that may not have the expression of the antigen to which the antibody binds, thus surpassing the traditional subtypes division of breast cancer. Among ADC trastuzumab deruxtecan also showed activity in HER 2 “low” patients (DESTINY-Breast04) and expanded its indications in pretreated, formally HR+ and TNBC patients who still have some HER 2 expression. Sacituzimab govitecan proved its activity in TNBC as well as in HR+ breast cancer (TROPiCS-02). Numerous new ADCs are in various stages of research.

Conclusion: Breast cancer treatment has evolved rapidly. Mechanisms of resistance are intensively researched in the desire to develop new therapies. Numerous therapies, proven in patients with advanced disease, have shown their effectiveness in local stages as well. Conjugates of antibodies and drugs with their “pan” action, independent of the subtype of breast cancer, have changed the paradigm of breast cancer treatment and are currently the subject of the largest number of studies.

Uvod

Karcinom dojke je najčešći tumor te drugi uzrok smrtnosti od tumora u žena. Veliki je javnozdravstveni problem, stoga ne čudi veliki trud medicinske zajednice u prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju karcinoma dojke. Liječenje karcinoma dojke rapidno evoluiralo. Stalna dostupnost rezultata iz novih studija opetovano rezultira ažuriranim preporukama i smjernicama. Prikazat ćemo standarde u liječenju karcinoma dojke te kako se novosti uklapaju u algoritme liječenja.

Materijali i metode

Učinjen je sveobuhvatni pregled literature na engleskom jeziku uključujući i ASCO, ESMO i NCCN smjernice o liječenju karcinoma dojke. Uključena su mišljenja eksperata kao i potencijalne nove strategije liječenja prezentirane unatrag dvije godine na međunarodnim kongresima: ESMO, ASCO, San Antonio breast cancer, ESMO breast.

Rezultati

Početak 2020. temelj adjuvantnog liječenja hormon receptor pozitivnog (HR+), receptor za humani epidermalni čimbenik rasta HER2 negativnog (HER2-) karcinoma dojke je endokrina terapija (ET). U postmenopauzalnih bolesnica primjenjujemo inhibitore aromataze (IA) u razdoblju između 5 i 10 godina ovisno o individualnoj procjeni rizika relapsa. U premenopauzalnih bolesnica imamo veću mogućnost individualiziranog pristupa od tamoksifena u bolesnica najnižeg rizika do kombinacije agonista hormona koji stimulira luteinizirajući hormon (LHRH) s tamoksifenom u bolesnica srednjeg ili s IA u bolesnica najvišeg rizika. Adjuvantni bisfosfonati, ponajprije zolendronatna kiselina, poboljšavaju koštano zdravlje i smanjuju rizik diseminacije u kosti te se preporučuju svim bolesnicama u menopauzi, posebno onima s osteoporozom ili visokim rizikom povrata bolesti. Procjena potrebe adjuvantne kemoterapije i dalje je najveća dilema u kliničkoj praksi te nam u bolesnica s negativnim limfnim čvorovima pomažu različiti multigeniski testovi s najvišom razinom dokaza za oncotype. (1)

Unatrag dvije godine tri velika noviteta su ušli u međunarodne smjernice. Inhibitori o ciklinu D ovisnih kinaza 4/6 (CDK 4/6) koji su se etablirali kao standard liječenja u metastatskoj bolesti pokazali su rezultate i u adjuvantnom liječenju. MonarchE je studija faze III koje je gledala učinak dodatka abemacicliba kroz dvije godine na standardnu adjuvantnu terapiju. Bolesnice su bile višeg rizika diseminacije (bolesnice s 4 pozitivna čvora ili bolesnice s 1–3 pozitivna limfna čvora ali uz jedan dodatni faktor rizika: gradus 3, Ki 67 > 20% ili tumor veći od 5 cm). Studija je nakon vremena praćenja od 27 mjeseci pokazala smanjenu stopu povrata bolesti (88.8% vs 83.4%, HR 0.69). Rezultati ukupnog preživljenja (OS) se iščekuju. (2) Drugi CDK 4/6 inhibitor palbociklib je polučio dvije negativne studije (PALLAS, PENELOPE) dok se rezultati studije NATALEE sa ribociklibom iščekuju. Olympia je studija faze III koja je u bolesnica s HR+, HER2- ili trostruko negativnim karcinomom dojke (TNBC) sa germline(g)BRCA mutacijom te visokim rizikom povrata bolesti primijenila olaparib kroz godinu. HR+ bolesnice su bile manjina (18%) studijske populacije, uz glavni ključni kriterij 4 pozitivna limfna čvora. Olaparib je nakon medijana praćenja od 4 godine poboljšao OS u ukupnoj populaciji ali i subgroupu HR+ tumora (4y OS 89.8% vs 86.4%, ITT HR 0.68, HR+ HR 0.89). (3) Postavlja se pitanje kome dati prednost u gBRCA+ bolesnica, abemaciclibu ili olaparibu? Zbog preklapajuće mijelotoksičnosti lijekovi se ne mogu kombinirati, te je trenutno ekspertno mišljenje, u nedostatku podataka, da se prednost da olaparib-u zbog dokazanog poboljšanja u ukupnom preživljenju. Ostavlja se mogućnost sekvencijske primjene sa abemaciclibom. RxSponder studija je testirala nužnost kemoterapije u bolesnica s jednim do tri pozitivna limfna čvora te recurrence zbrojem (RS) do 25 na oncotype testu. U postmenopauzalnih bolesnica pokazalo se da dodatak kemoterapije endokrinom terapiji ne poboljšava ishode, dok se u premenopauzalnih bolesnica nije uspjela pronaći subpopulacija bolesnica kod kojih se može izbjeći kemoterapija. (4) Prikazano je i više negativnih studija. Adjuvantni everolimus kao i adjuvantni metformin nisu se pokazali uspješnim pristupom kao i primjena oralnog bisfosfonata ibadronata koja za sada ne može zamijeniti parenteralnu primjenu sa zolendronatnom kiselinom. Zaključno unatrag dvije godine eskalirali smo terapiju sa abemaciclibom u bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti kao i olaparibom u gBRCA pozitivnih bolesnica. Uspješno je smanjena potreba za kemoterapijom u postmenopauzalnih bolesnica s jednim do tri pozitivna limfna čvora.

U metastatskoj HR+, HER2- bolesti CDK 4/6 inhibitori u kombinaciji s IA ili fulvestrantom su standard liječenja u endokrino senzitivnoj i endokrino rezistentnoj bolesti na temelju višekратно dokazanog primarnog cilja studija produljenja medijana do progresije bolesti (mPFS). Velika je sličnost u rezultatima mPFS-a između tri CDK 4/6 inhibitora. Nakon progresije na CDK 4/6 inhibitore u slučaju prisutnosti PI3K mutacije savjetuje se

kombinacija fulvestranta sa apelisibom, a alternativa je monoterapija sa fulvestrantom ili tamoksifenom, kombinacija everolimusa s različitim endokrinim partnerima, PARP inhibitori u gBRCA+ bolesnica te kemoterapija.

Unatrag dvije godine većina studija s CDK 4/6 inhibitorima objavila je i rezultate u sekundarnom cilju OS-u. Ribociklib je u više MONALEESA studija koje su uključivale pre i postmenopuzalne bolesnice, endokrino senzitivne ili rezistente, produljio preživljenje za 30 – 35%, te je u prosjeku produljio preživljenje između 10 i 12 mjeseci. Abemaciclib je u sklopu MONARCH studija produljio preživljenje u endokrino rezistentnoj bolesti, uz pozitivan signal u endokrino senzitivnoj bolesti dok je situacija s palbociklibom u sklopu PALOMA studija drugačija uz negativne rezultate u produljenju preživljena posebno u PALOMA 2 studiji s dominantno endokrino senzitivnom bolesti. Uzevši u obzir i negativne rezultate palbocikliba u adjuvatnim studijama u budućnosti će se vjerovatno manji broj bolesnica liječiti palbociklibom koji i dalje ima svoje mjesto u praksi ponajviše s obzirom na najpovoljniji profil nuspojava. Izuzev Bylieve studije koja je pokazala djelovanje apelisiba i u post CDK4/6 eri s mPFS od 7 mjeseci, većina drugolinijskih terapija je istražena prije vremena CDK 4/6 inhibitora. Real world podaci (RWD) kao i kontrolne skupine novih istraživanja pokazuju skromne rezultate ET u post CDK4/6 eri s prosječnim mPFS-a 2–4 mjeseca. Jedan od glavnih mehanizama rezistencije, posebno na IA, je ESR1 mutacija u receptoru za estrogen, koja konstitutivno aktivira estrogeni put unatoč nedostatku liganda. Isto sugerira da je tumor i dalje ovisan o estrogenom putu te se velikom brzinom razvijaju se nove endokrine terapije koje bi mogle odgoditi pojavu ili premostiti ESR1 mutaciju. Oralni selektivni estrogen receptor degradatori (SERD) su najdalje napredovali u kliničkim istraživanjima s miješanim rezultatima. Prednost im je spram fulvestranta (intramuskularni SERD), oralna primjena, bolja bioraspoloživost te bolje djelovanje na ESR1 mutaciju. EMERALD je studija faze III koja je proučavala oralni SERD elacestrant naspram monoendokrine terapije, najčešće fulvestranta, u bolesnica koje su progredirale na CDK 4/6 inhibitore. Elacestrant je statistički značajno, ali klinički upitno, za 2 mjeseca produljio mPFS-a u ukupnoj populaciji. Bolesnice sa ESR1 mutacijom su imale veći benefit. (ITT HR 0.69, ESR1+ HR 0.54). (5) Druga dva oralna SERD-a amnecestrant i giradestant prijavili su negativne studijske rezultate, međutim i u tim studijama primijećen je veći benefit u bolesnica sa ESR1 mutacijom. Oralni SERD-ovi imaju više gastrointestinalnih nuspojava a pitanje je i financijske toksičnosti lijekova te nije jasno gdje će se, i hoće li se, pozicionirati u kliničkoj praksi. PADA-1 je studija faze III s inovativnim dizajnom. Bolesnice koje su liječene sa CDK4/6 inhibitorima uz IA, serijski su testirane na pojavu ESR1 mutacije u cirkulirajućoj DNA (ctDNA). Bolesnice s dokazanom ESR1 mutacijom u ctDNA-a, međutim bez kliničke progresije, su promijenile endokrinog partnera CDK4/6 s IA na fulvestrant. Ova preemptivna promjena terapije je značajno produljila vrijeme do progresije bolesti. (6) Moguće je da će se upravo u ovakvom kliničkom scenariju pozicionirati oralni SERD-ova što će testirati studija SERENA 6 sa camizestrantom. Ipak najveći napredak u liječenju karcinoma dojke općenito uključujući i HR+/HER2- karcinoma dojke su nova generacija konjugata protutijela i lijeka (ADC) koji sa svojim ciljanim vezanjem na tumorske stanice mogu isporučiti veću dozu kemoterapeutika uz manje sistemne nuspojave. Novu generaciju odlikuje i „bystander effect“ odnosno mogućnost djelovanja lijeka i na okolne tumorske stanice koje i nemaju ekspresiju antigena za koju se veže protutijelo. Trastuzumab deruxtecan (Tdx) je konjugat trastuzumaba i inhibitora topoizomeraze 1. Destiny breast 04 je studija faze III koja je proučavala djelovanje Tdx-a u formalno HR+/HER2- bolesnica koje su ipak imale nisku ekspresiju HER2 (1+, ili 2+ ali in situ hibridizacija – (ISH)). Kontrolna skupina je primala kemoterapiju po izboru istraživača. 70% bolesnica je ranije primilo CDK 4/6 inhibitore a svi su ranije primili i jednu liniju kemoterapije u metastatskom setingu. Studija je polučila izvrsne rezultate uz produljenje mPFS-a (10.1 mj vs 5.4 mj, HR 0.51), ali i mOS-a (23.9 mj vs 17.5 mj, HR 0.64), prilikom čega nije narušila kvalitetu života bolesnica te je novi standard liječenja u kasnijim linijama liječenja. (7) Sacituzimab Govitecan (SG) je drugi ADC koji prepoznaje glikoprotein Trop-2 izražen na većini tumora dojke te u stanicu isporučuje citostatik inhibitor topoizomeraze 1, SN-38. Tropics 2 je studija faze III koja je u HR+, HER2- vrlo pretretiranih bolesnica koje su sve primile CDK 4/6 inhibitore te prosječno 3 linije kemoterapije, komparirala SG s mono kemoterapijom po izboru ispitivača. Sacituzimab je poboljšao mPFS-a (5.5 vs 4.0 mj, HR 0.66), te mOS-a (14.4 vs 11.2 mj, HR 0.79) ali i kvalitetu života. (8) Kako pozicionirati ADC-ove i kome dati prednost? Tdx ima veću apsolutnu dobit te je ispitivan u ranijoj fazi metastatske bolesti te je terapija izbora nakon progresije na CDK4/6 inhibitore i jednu liniju kemoterapije u HER2 „low“ bolesnica koje čine 2/3 HR+ bolesnica. Da li je sekvencija ovih lijekova opravdana, posebno s obzirom na sličan citotoksični lijek, je za sada nepoznato. Mnogo će ovisiti o mehanizmima rezistencije koji su još uvijek nedovoljno poznati.

Liječenje TNBC-a također je doživjelo promjene, ponajviše u ranom stadiju bolesti. Početkom 2020. liječenje se provodilo najčešće neoadjuvantnom kemoterapijom, posebno u tumora većih od 2 cm i/ili pozitivnim limfnim čvorovima, baziranoj na antraciklinima i taksanima s nejasnom ulogom karboplatine te PARP inhibitora i nadolazećom imunoterapijom s pozitivnim rezultatima u metastatskoj bolesti. Kod rezidualne bolesti standard je bio kapecitabin.

Dodatak karboplatine u neoadjuvantnom liječenju povećava stopu potpunog patohistološkog odgovora (pCR). Ipak dugotrajni ishodi liječenja pokazivali su oprečne rezultate. U protekle dvije godine rezultati BRIGHTNESS studije kao i meta analiza pokazali su pozitivan efekt karboplatine i na dugotrajne ishode te se karboplatina postavlja kao standard u liječenju. Karboplatina nije uspjela nadmašiti kapecitabin u rezidualnoj bolesti koji je pokazao slične rezultate uz manju toksičnost (EA1131). Objavljene su i mnogobrojne studije s neoadjuvantnom imunoterapijom (KEYNOTE 522, IMpassion 031, NeoTRIPaPDL1, Geparnuevo). Studije su imale različite studijske populacije, različite kemoterapijske partnere, neke su koristile imunoterapiju samo neoadjuvantno dok su u drugima bolesnice primale imunoterapiju i postoperativno do ukupno godinu dana. Najrobusnije podatke pokazale je KEYNOTE 522 studija koja gledala dodanu vrijednost pembrolizumaba kroz godinu dana na maksimalnu kemoterapiju koja je uključivala karboplatinu i paklitaksel uz nastavku trodnevne antracikline. Pseudoadjuvantni kapecitabin nije bio dio studijskog protokola. Nakon medijana praćenja od 39 mjeseci studija je pokazala poboljšanje u oba primarna cilja, stopu pCR-a, ali i DFS-u (84% vs 76.8% HR 0.63) i to neovisno o ekspresiji liganda programirane stanične smrti 1 (PDL-1). Kvaliteta života je očuvana, dok se rezultati preživljenja iščekuju. (9) Svakako potrebni su prediktivni biomarkeri kako bi bolje odabrali bolesnice koje moraju primiti 4 kemoterapeutika uz imunoterapiju kroz godinu dana. Već spomenuta studija faze III OLYMPIA je proučavala adjuvantni olaparib kroz godinu dana u (g)BRCA+ bolesnica. Bolesnice sa TNBC (82% studijske populacije) su imale ili rezidualnu bolest nakon neoadjuvantne terapije ili tumore veće od 2 cm i/ili pozitivne limfne čvorove nakon primarne kirurgije. Kontrolna skupina nije primala Kapecitabin. Olaparib je nakon 4 godine poboljšao ukupno preživljenje (89.8% vs 86.4%, HR 0.68) te je sada preporučen u svim smjernicama. Pitanje rezidualne bolesti je postalo zanimljivo s obzirom na mogućnost korištenja kapecitabina, olapariba i/ili pembrolizumaba. U nedostatku podataka kombinacija olapariba i kapecitabina se ne preporučuje zbog preklopajuće toksičnosti, dok postoje podatci o podnošljivosti pembrolizumaba s kapecitabinom ili olaparibom. U slučaju prisutne gBRCA mutacije te nakon primjene neoadjuvantne imunoterapije većina eksperata bi u pseudoadjuvantnom setingu prednost dala olaparibu ili kombinaciji PARP inhibitora s imunoterapijom.

U metastatskom TNBC-u atezolizumab je u kombinaciji s nab-paklitakselom produljio mPFS u PDL-1 pozitivnih bolesnica. PDL-1 pozitivitet je definiran kao pozitivno bojanje, imunohistokemijskim testom (IHC) SP142 Ventana platforma, na tumor infiltrirajućim imunostimuliranim stanicama (IC) >1%, kriterij koji je zadovoljilo 40% studijske populacije. Kombinacija atezolizumaba s drugim kemoterapijskim partnerom paklitakselom je pak poručila negativne rezultate te je ostala nejasna uloga imunoterapije u PDL-1+ bolesnica. U slučaju (g)BRCA+ mutacije možemo primijeniti PARP inhibitore olaparib i talazoparib. Kemoterapija je izbor u PDL-1 negativnih, (g)BRCA negativnih bolesnica. Sacituzimab govitecan se ranije definirao kao standard u drugoj ili višoj liniji liječenja TNBC-a.

Keynote 355 je studija faze III koja je proučavala kombinaciju pembrolizumaba s više kemoterapijskih partnera (karboplatina + gemcitabin, paklitaksel, nabpaklitaksel) u prvoj liniji TNBC-a. Bolesnice su imale „de novo“ metastatsku bolest ili recidiv bolesti 6 mjeseci od kraja adjuvantne terapije.

Pembrolizumab je u PDL-1 pozitivnih bolesnica (definirano kao combined positive score CSP>10, IHC testom 22C3, DAKO platforma) značajno produljio mPFS-a (9.7 mj vs 5.6 mj, HR 0.66), ali za razliku od atezolizumaba i mOS (23 mj vs 16 mj, HR 0.73) te je potvrdio imunoterapiju u prvoj liniji PDL-1 + bolesnica s većom razinom dokaza od atezolizumaba.(10) Testiranje na PDL-1 pozitivitet je postalo sve kompleksnije jer se pokazalo da različiti IHC testovi nisu međusobno zamjenjivi te je potrebno u odabiru imunoterapije koristiti studijski test što komplicira svakodnevnu praksu.

Već spomenuta destiny breast 04 studija, koja je testirala Tdx u HER-2 low bolesnica, imala je i kohortu bolesnica formalno TNBC (12% studijske populacije). Trećina TNBC-a ma nisku ekspresiju HER2. Rezultati liječenja su sukladni cjelokupnoj studijskoj populaciji te je Tdx terapijska opcija u kasnijim linijama liječenja. (7) Zbog značajno robusnijih podataka veću razinu dokaza i prednost ima sacituzimab govitecan, a ostaje nam i dalje pitanje mogućnosti sekvencioniranja ADC-ova.

Her 2+ karcinom dojke također je doživio svoju transformaciju. U ranom Her 2+ karcinomu dojke u slučaju tumora većih od 2 cm ili pozitivnih limfnih čvorova preferira se neoadjuvantni pristup s dvostrukom anti HER blokadom trastuzumabom i pertuzumabom uz kemoterapiju koja može ili ne mora sadržavati antracikline. U slučaju rezidualne bolesti primjenjujemo ADC trastuzumab emntasine (TDM-1), dok kod pCR-a primjenjujemo monoterapiju trastuzumabom ili u slučaju inicijalno pozitivnih limfnih čvorova dvostruku anti her blokadu kroz godinu dana. Ostaje nam mogućnost i produljene terapije neratinibom. Kirurgija je osnovni pristup u tumora do 2 cm, uz potom adjuvantni paklitaksel i trastuzumab do godinu dana sukladno rezultatima APT studije.

Nije bilo velikih promjena u liječenju ranog HER2 karcinoma dojke. Update Aphinity studije potvrdio je mjesto pertuzumaba u adjuvantnom/pseudoadjuvantnom setingu kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima. Za razliku od TBNC-a neoadjuvantna imunoterapija doživjela je neuspjeh u HER2 karcinomu dojke (IMpassion050). Neriješeno pitanje je stopa relapsa bolesti u centralni živčani sustav (CNS) koja nije smanjena unatoč novim lijekovima, te se iščekuju rezultati istraživanja s malim molekulama (tucatinib) ili potentnijim ADC-ovima poput Tdx-a.

U metastatskom setingu već gotovo desetljeće prva linija liječenja je kombinacija taksana sa pertuzumabom i trastuzumabom, dok je TDM-1 odabir liječenja u drugoj liniji. U treće linijskom liječenju postoji pletora terapijskih izbora gdje prema smjernicama prednjače tucatinib u kombinaciji sa trastuzumabom i kapecitabinom sa vrlo dobrom intrakranijalnom aktivnosti te Tdx.

Destiny breast 03 je studija faze III koja je komparirala TDM-1 sa Tdx u drugo linijskom liječenju. Tdx je impresivno poboljšao mPFS-a (25 mj vs 7mj, HR 0.26) kao i stopu odgovora na terapiju (ORR) 79% vs 34%, te je sada terapija odabira u drugoj liniji HER2+ karcinoma dojke. (11) Ipak Tdx se pokazao kao toksičniji lijek od ranijih ADC-ova s profilom nuspojava koji vežemo uz kemoterapije poput neutropenije, mučnine i umora. Nuspojava od posebnog interesa se pokazao pneumonitis koji se javlja u oko 10% bolesnica, a u par slučajeva rezultirao je i smrtnim ishodom. Potrebno je aktivno pratiti pacijentice te u slučaju respiratornih nuspojava provjeriti radi li se o pneumonitisu, isključiti terapiju te uvesti terapiju kortikosteroidima. Klinička je dilema koju terapiju odabrati u slučaju intrakranijalne progresije, tucatinib ili Tdx? Mišljenja stručnjaka su podijeljena te ovisno o odnosu volumena bolesti, prednost bi se dala tucatinibu (intrakranijalna bolest dominira) ili Tdx-u (ekstrakranijalna bolest dominira). Kako će drugi lijekovi djelovati nakon Tdx je još uvijek nepoznanica i RWD će imati ključnu ulogu u daljnjem sekvencioniraju terapija.

Zaključak

Liječenje karcinoma dojke je rapidno evoluiralo. Intenzivno se istražuju mehanizmi rezistencije u želji za razvojem novih terapija. Mnogobrojne terapije, dokazane u bolesnica s proširenom bolesti, pokazale su svoje djelovanje i u lokalnim stadijima. Konjugati protutijela i lijeka sa svojim “pan” djelovanjem, neovisnom o podtipu karcinoma dojke, promijenili su paradigmu liječenja karcinoma dojke te su trenutno predmet najvećeg broja istraživanja.

LITERATURA / LITERATURE:

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194–1220.
- Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, *i sur.* Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987–98.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P *i sur.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–2405.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF *i sur.* GN. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336–2347.
- Bardia A, Aftimos P, Bihani T, Anderson-Villaluz AT, Jung J, Conlan MG *i sur.* EMERALD: Phase III trial of elacestrant (RAD1901) vs endocrine therapy for previously treated ER+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2019;15(28):3209–3218. doi: 10.2217/fon-2019-0370.
- Berger F, Marce M, Delalogue S, Hardy-Bessard AC, Bachelot T, Bièche I *i sur.* Randomised, open-label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with endocrine therapy, guided by ESR1 mutation monitoring in oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients: study design of PADA-1. *BMJ Open.* 2022;12(3):e055821.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J *i sur.* DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20.
- Rugo HS, Bardia A, Tolanev SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, *i sur.* TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020;16(12):705–715.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, *i sur.* KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–821.
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, *i sur.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–1828.
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, *i sur.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143–1154.

RANI RAK DOJKE – KEMOTERAPIJA DA ILI NE?

MLADINOVIĆ M.¹, Silovski T.²

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

martina.mladinovic@hotmail.com

Sažetak: Prema svjetskim podacima rak dojke najčešća je maligna bolest u žena u svijetu. Nacionalni institut u Poljskoj objavio je podatke koji govore da je u populaciji mladih žena u dobi od 20 do 44 godine rak dojke najčešća vrsta raka, čini 27% slučajeva i rezultira najvećim brojem smrti od onkoloških uzroka.

Standardni i prediktivni čimbenici ključni su za donošenje odluke o liječenju raka dojke. Rak dojke može se podijeliti u pet podtipova: luminalni tip A, luminalni tip B HER2 negativni, luminalni tip B HER2 pozitivan, HER2 pozitivan i trostruko negativan. Ovisno o riziku bolesti, liječenje može zahtijevati primjenu endokrine terapije, kemoterapije ili primjenu biološke antiHER2 blokade.

U najvećem postotku, do 80% slučajeva, radi se o raku dojke s pozitivnim hormonskim receptorima (HR+) i negativnom ekspresijom humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER 2 -) koji je dobre prognoze i većinom zahtijeva primjenu samo adjuvantne endokrine terapije. U pojedinim slučajevima dodatak adjuvantne kemoterapije uz adjuvantnu endokrinu terapiju može smanjiti pojavu recidiva bolesti i povećati preživljenje. Budući se radi o predmenopauzalnim bolesnicama koje se najčešće prezentiraju kompleksnijom bolesti, zahtijevaju ulaganje većih napora u liječenju. Svaka od terapija ima svoje nuspojave te je potrebno donijeti dobru odluku o terapiji. Za mlade bolesnice najveći naglasak je na očuvanju fertiliteta.

Revolucija multigenskih testova doprinijela je uspješnijem liječenju ranog raka dojke. Testovi predstavljaju značajan prediktivni i prognostički alat u donošenju odluke o primjeni kemoterapije. Dostupna su četiri multigenska testa: Oncotype DX[®], EndoPredict[®], MammaPrint[®] i Prosigna[®]. Primarno se koriste za bolesnice s HR+/HER2 – rakom dojke s 0–3 pozitivna limfna čvora, u bolesnica s HER2 + i trostruko negativnim rakom.

Slijedom kliničkih studija, bolesnice s HR+/HER2 rakom dojke i negativnim limfnim čvorovima aksile trebale bi biti podvrgnute multigenskom testiranju Oncotype DX testu. U podanalizi TAILORx studije koja se odnosila na bolesnice mlađe od 50 godina s RS-om 16–25, a u kojih je dodana adjuvantna kemoterapija endokrinom terapiji, zabilježena je značajno niža stopa udaljenog povrata bolesti. Sve bolesnice s pozitivnom aksilom prema RxPONDER studiji su kandidatkinje za adjuvantnu kemoterapiju uz adjuvantnu endokrinu terapiju. Dodatak adjuvantne kemoterapije rezultirao je značajno nižom stopom udaljenog povrata bolesti.

Prije početka primjene sustavne kemoterapije, očuvanje fertiliteta jedna je od bitnih značajki bolesnica.

Pregledni rad

Rak dojke je najčešće dijagnosticiran rak u žena i peti uzrok smrti od raka u svijetu, s procijenjenih 2,3 milijuna slučajeva i 685 000 smrtnih slučajeva u 2020. [1], a očekuje se da će broj slučajeva dosegnuti 4,4 milijuna u 2070.g. [2]. Među ženama, rak dojke činio je približno 24,5% svih slučajeva raka i 15,5% smrti od raka, zauzimajući prvo mjesto po učestalosti i smrtnosti u većini zemalja svijeta u 2020.g. [1]. Prema Poljskom nacionalnom registru za rak, u populaciji mladih žena u dobi od 20 do 44 godine, rak dojke je najčešća vrsta raka, čini 27% slučajeva i rezultira najvećim brojem smrti od onkoloških uzroka [3]. Prema posljednjim studijama povećana je incidencija u predmenopauzalnih žena [4]. Programi probira ranog raka dojke i primarne prevencije imaju za cilj smanjiti smrtnost od raka dojke otkrivanjem raka u ranom stadiju kada su mogućnosti liječenja uspješnije.

Liječenje raka dojke ovisi o standardnim i prediktivnim čimbenicima. U njih ubrajamo: životnu dob, veličinu tumora, histološki tip, stupanj diferenciranosti tumora i jezgre, peritumorsku limfovaskularnu invaziju, status hormonskih receptora i humanog epidermalnog čimbenika rasta –2 (HER2), proliferacijski indeks te status limfnih čvorova pazuha. Slijedom navedenog rak dojke možemo podijeliti u pet podtipova: luminalni tip A, luminalni tip B HER2 negativni, luminalni tip B HER2 pozitivan, HER2 pozitivan i trostruko negativan. Bolesnice s hormonski receptor (HR+) pozitivnim ranim rakom dojke kandidatkinje su za adjuvantnu endokrinu terapiju u trajanju od 5 do 10 godina. Liječenje analogima hormona koji oslobađaju luteinizirajući hormon (LHRH) uz aromatazni inhibitor (AI) rezultiralo je značajno višim stopama 8-godišnjeg preživljenja bez povrata bolesti te ukupnog preživljenja. Ove značajne rezultate objavila je SOFT&TEXT studija [5]. Ovisno o riziku

povrata bolesti, pojedine bolesnice su kandidatkinje za adjuvantnu kemoterapiju uz endokrinu terapiju. Bolesnice s HER2 pozitivnim tumorima kandidatkinje su za biološku antiHER2 blokadu trastuzumabom +/- pertuzumabom uz kemoterapiju. Bolesnice s trostruko negativnim tumorima zahtijevaju liječenje kemoterapijom u neoadjuvantnom i/ili adjuvantnom liječenju.

Današnje izazove u liječenju predstavljaju predmenopauzalne bolesnice s ranim rakom dojke. Često se prezentiraju kompleksnijom bolesti, imaju lošije ishode preživljenja bez povrata bolesti i sveukupnog preživljenja. Često se radi o mladim bolesnicama koje nisu rađale ili žele još imati djece, a većinom imaju biološki agresivnije tumore te zahtijevaju multimodalne pristupe liječenju koji mogu biti povezani s prolaznim ili trajnim oštećenjima funkcije gonada i trajne neplodnosti [6]. Stoga je multidisciplinarni pristup ključan kako bi odabir terapije bio pomno individualno odabran.

Ovisno o podtipu rada dojke, hormonalnom statusu bolesnice te obiteljskoj anamnezi, a prije definitivne odluke o sustavnoj terapiji, može se razmotriti provođenje multigenских testova. Multigenски testovi danas su napravili značajan iskorak u donošenju konačne odluke o liječenju te preciznijem otkrivanju prave naravi pojedinog tumora. Također se koriste u svrhu procjene rizika udaljenog i lokalnog povrata bolesti te preživljenja. Predstavljaju novi prognostički, a ujedno i prediktivni alat pri donošenju odluke o primjeni kemoterapije u ranoj fazi raka dojke. U kliničkoj praksi dostupna su četiri multigenска testa za rani rak dojke: Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® i Prosigna®. Multigenски testovi primarno se koriste u bolesnica s HR+/HER2 – rakom dojke s 0–3 pozitivna limfna čvora. U bolesnica s HER2 + i trostruko negativnim rakom dojke ne preporuča se korištenje ovih testova.

Oncotype DX® test je zasnovan na lančanoj reakciji polimeraze reverzne transkriptaze koji mjeri ekspresiju panela od 21 gena (16 povezanih s rakom, pet referentnih) i generira rezultat rizika recidiva to jest rizika povrata bolesti (RS – recurrence score) čija je vrijednost od 0 do 100 [7]. Ovaj rezultat otkriva temeljnu biologiju tumora i također predstavlja individualiziranu procjenu rizika od povrata bolesti i prognoze.

Ovaj test korišten je u studiji TAILORx s HR+/HER2- rakom dojke i negativnim limfnim čvorovima [8]. Bolesnice su bile podijeljene u tri skupine. Prva s niskim RS (0–10) bila je liječena samo adjuvantnom endokrinom terapijom. Druga s visokim RS, većim od 25, bila je liječena adjuvantnom kemoterapijom uz adjuvantnu endokrinu terapiju. Dok je treća s intermedijarnim RS (11–25) randomizirana je na način da je jedna grupa bolesnica primala samo endokrinu terapiju, a druga kemoterapiju te potom endokrinu terapiju. Rezultati su pokazali slično preživljenje bez povrata bolesti (DFS) nakon 9 godina u bolesnica koje su primale samo adjuvantnu kemoterapiju uz endokrinu terapiju u usporedbi s bolesnicama koje su liječene samo endokrinom terapijom. Dodatnom podanalizom koja se odnosila na bolesnice mlađe od 50 godina s RS-om 16–25, a u kojih je dodana adjuvantna kemoterapija endokrinom terapiji, zabilježena je značajno niža stopa udaljenog povrata bolesti [9,10].

U RxPONDER istraživanju, uključene su bolesnice s 1–3 pozitivna limfna čvora i RS 0–25. Među ženama u postmenopauzi, DFS nakon 5 godina bilo je 91,9% u samo endokrinom skupini i 91,3% u kemoendokrinom skupini. Što je dovelo do zaključka da nije bilo koristi od dodatka kemoterapije u ovoj podskupini bolesnica. Uspoređujući predmenopauzalne bolesnice, 5-godišnji DFS, u skupini liječenoj samo endokrinom terapijom iznosio je 89% dok je u skupini liječenoj kemoterapijom i endokrinom terapijom iznosio 93,9% sa sličnim poboljšanjem preživljenja bez udaljenog povrata bolesti. U predmenopauzalnih bolesnica zabilježena je 45% redukcija relativnog rizika povrata invazivne bolesti u skupini koja je primala adjuvantnu kemoterapiju i endokrinu terapiju. Zaključno, relativni benefit od primjene kemoterapije nije se povećao ovisno o povećanju RS. No, u predmenopauzalnih žena korist od kemoterapije uočena je u svim podskupinama uz veću apsolutnu korist od primjene kemoterapije u bolesnica s višim RS-om u rasponu 0–25 [11].

Test prve generacije MammaPrint® analizira 70 kritičnih gena za detektiranje bolesnica s ranim rakom visokog rizika za razvoj udaljenih metastaza. Test ne predviđa potencijalnu korist od dodatka kemoterapije endokrinom terapiji. Studija u kojoj je Mamma Print pokazao svoju korist je MINDACT studija. Uključivala je bolesnice s 0–3 pozitivna limfna čvora. Nakon praćenja od 8,7 godina rezultati podanalize MINDACT studije pokazali su u predmenopauzalnih bolesnica s visokim kliničkim i niskim genetskim rizikom benefit od dodatka kemoterapije za 5% u preživljenju bez udaljenog povrata bolesti nakon 8 godina (93,6% vrs 88,6%). Također, zabilježen je i apsolutni benefit poboljšanje sveukupnog preživljenja nakon 10 godina od 7,7% [12].

EndoPredict® i Prosigna su testovi druge generacije za procjenu rizika povrata raka dojke. EndoPredict kombinira prognostičku vrijednost 12-genskog molekularnog broja s veličinom tumora i statusom limfnih čvorova. Prosigna mjeri razine tumorske ekspresije 50 gena koji se koriste u algoritmu klasifikacije PAM50, ponderiranih zajedno s kliničkim varijablama. Oba testa su uglavnom dizajnirana za postmenopauzalne bolesnice.

Dodatni alati kojima se možemo služiti su: Composite scores, Online calculators, Breast Cancer Indec (BCI), Risk od Recurrence i Extended Endocrine Benefit Test. U pet studija BCI predviđa korist od primjene produljene adjuvantne endokrine terapije [13].

Primjena adjuvantne kemoterapije rezultira povoljnim terapijskim učinkom i znatnom smanjenju smrtnosti, no u 40 do 68% slučajeva pojavljuju se toksična oštećenja tkiva jajnika, ovisno o starosti bolesnice, trajanju, vrsti i dozi primijenjenih lijekova, koji dugoročno pridonose smanjenoj ovarijskoj rezervi i plodnosti zbog prijevremene menopauze [14].

U vrijeme postavljanja dijagnoze raka dojke, oko 50% bolesnica zabrinuto je zbog mogućeg rizika od prijevremenog zatajenja jajnika i neplodnosti kao posljedice liječenja te su zainteresirane za očuvanje plodnosti i buduće reproduktivne sposobnosti [15].

Savjetuje se, pri odluci o liječenju, s bolesnicama razgovarati o mogućem riziku razvoja nuspojava kako bi ih se na vrijeme uputilo na savjetovanje o onkofertiliteu. Danas dostupne opcije za očuvanje plodnosti u bolesnica s rakom dojke su: krioprezervacija embrija/oocita, krioprezervacija tkiva jajnika i upotreba privremene supresije jajnika s analogima hormona koji oslobađaju luteinizirajući hormon (LHRH) tijekom kemoterapije.

Zaključno, liječenje raka dojke provodi se sukladno klasičnim i genetskim prediktivnim čimbenicima. Izazov predstavlja liječenje predmenopausalnih bolesnica s HR+, HER2 – rakom dojke te ono treba biti multidisciplinarno i individualizirano. Dodatak adjuvantne kemoterapije endokrinom terapiji utječe na psihofizičko i reproduktivno zdravlje bolesnica. Danas dostupnim multigenetskim testovima i dodatnim alatima preciznije možemo pristupiti liječenju. Konsolidacija standardnih prediktivnih čimbenika i RS-a, prognostička je za razvoj udaljenih metastaza, a kao takva mogla bi predvidjeti najveću korist od dodatka kemoterapije endokrinom terapiji određenih premenopausalnih bolesnica. Slijedom kliničkih studija, posebno RxPONDER studije, premenopausalne bolesnice s negativnim limfnim čvorovima potrebno je uputiti na multigenetsko testiranje. One koje imaju 1–3 pozitivna limfna čvora imaju indikaciju za primarno adjuvantno kemoterapijsko liječenje. Upravo te bolesnice imaju benefit od adjuvantne kemoterapije, neovisno o rezultatima multigenetskih testova. Važno je, poštujući želje bolesnica, provesti postupke očuvanja fertiliteta tijekom sustavnog liječenja ranog raka dojke.

Ključne riječi: rak dojke, predmenopausalne žene, hormonski receptori, multigenetski testovi, onkofertilitet

EARLY BREAST CANCER – CHEMOTHERAPY YES OR NO?

MLADINOVIĆ M.¹, Silovski T.²

¹ General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

² University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Summary: According to global data, breast cancer is the most common malignant disease in women around the world. The National Institute in Poland published data showing that in the population of young women aged 20 to 44, breast cancer is the most common type of cancer, accounting for 27% of cases and resulting in the highest number of deaths from oncological causes.

Standard and predictive factors are key to making a decision about breast cancer treatment. Breast cancer can be divided into five subtypes: luminal type A, luminal type B HER2 negative, luminal type B HER2 positive, HER2 positive and triple negative. Depending on the risk of the disease, treatment may require the use of endocrine therapy, chemotherapy or the use of biological antiHER2 blockade.

The largest percentage, up to 80% of cases, is breast cancer with positive hormone receptors (HR+) and negative expression of human epidermal growth factor 2 (HER 2 –) which has a good prognosis and mostly requires the use of only adjuvant endocrine therapy. In some cases, the addition of adjuvant chemotherapy to adjuvant endocrine therapy can reduce the occurrence of disease recurrence and increase survival. Since these are premenopausal patients who most often present with a more complex disease, they require greater efforts in treatment. Each of the therapies has its own side effects, and it is necessary to make a good decision about the choice of therapy. For young patients, the greatest emphasis is on preserving fertility.

The revolution of multigene tests has contributed to more successful treatment of early breast cancer. The tests represent an important predictive and prognostic tool in making a decision on the application of chemotherapy. Four multigene tests are available: Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® and Prosigna®. They are

primarily used for patients with HR+/HER2 – breast cancer with 0–3 positive lymph nodes, in patients with HER2 + and triple negative cancer.

Following clinical studies, patients with HR+/HER2 breast cancer and negative axillary lymph nodes should undergo multigene testing with the Oncotype DX test. A subanalysis of the TAILORx study, which referred to patients under 50 years of age with RS 16–25, and in whom adjuvant chemotherapy was added to endocrine therapy, a significantly lower rate of distant recurrence of the disease was recorded. Patients with a positive axilla according to the RExPONDER study are all candidates for adjuvant chemotherapy with adjuvant endocrine therapy. The addition of adjuvant chemotherapy resulted in a significantly lower rate of distant disease recurrence.

Before the start of systemic chemotherapy, preserving fertility is one of the essential characteristics of patients.

Review article

Breast cancer as the most commonly diagnosed cancer in women and the fifth cause of cancer deaths in the world, with an estimated 2.3 million cases and 685,000 deaths in 2020 [1], and the cases are expected to reach 4.4 million in 2070 [2]. Among women, breast cancer accounted for approximately 24.5% of all cancer cases and 15.5% of cancer deaths, ranking first for incidence and mortality in the majority of the world countries in 2020 [1]. According to the Polish National Cancer Registry, in the population of young women aged 20–44, breast cancer is the most common type of cancer, accounting for 27% of cases, and results in the highest number of deaths from oncological causes [3]. According to the latest studies, the incidence is increased in premenopausal women [4]. Early breast cancer screening and primary prevention programs aim to reduce breast cancer mortality by detecting cancer at an early stage when treatment options are more successful. Breast cancer treatment depends on standard and predictive factors. These include: age, tumor size, histological type, tumor grade and nuclear grade, peritumoral lymphovascular invasion, hormone receptor (HR) and human epidermal growth factor-2 (HER2) status, proliferation index, and axillary lymph node status. Accordingly, breast cancer can be divided into five subtypes: luminal type A, luminal type B HER2 negative, luminal type B HER2 positive, Her2 positive and triple negative. Patients with HR+ early breast cancer (eBC) are candidates for adjuvant endocrine therapy during 5 to 10 years. Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs in combination with an aromatase inhibitor (AI) resulted in significantly higher rates of 8-year disease-free survival and overall survival. These significant results were obtained and published by the SOFT&TEXT study [5]. Depending on the risk of disease recurrence, some patients are candidates for adjuvant chemotherapy together with endocrine therapy. Patients with HER2 positive tumors are candidates for the biological antiHER2 blockade trastuzumab+/- pertuzumab in combination with chemotherapy. Patients with triple-negative tumors require chemotherapy in neoadjuvant and/or adjuvant treatment. Today's challenge is treatment of premenopausal patients with eBC who often present with a more complex disease, have worse survival outcomes like disease free (DFS) and overall survival (OS). They are mostly young patients who have not given birth or want to have more children. and mostly have more biologically aggressive tumors and require multimodal treatments that may be associated with temporary or permanent damage of gonadal function and permanent infertility [6]. Therefore, a multidisciplinary approach is crucial, so the choice of therapy could be carefully individualized. According to breast cancer subtype, patient's hormonal status, family history, and before a definitive decision on systemic therapy, utilization of multigenetic tests can be considered. Multigenetic tests have taken a significant step in making the final decision on treatment and more precisely revealing the true nature of an individual tumor. They are also used to assess distant and local disease recurrence as well as survival. They represent a new prognostic and at the same time predictive tool for decisions making about the chemotherapy use in the early stage breast cancer. In clinical practice, there are four multigenetic tests for early breast cancer available: Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® and Prosigna®. Multigenetic tests are primarily used in patients with HR+/HER2 – eBC with 0–3 positive lymph nodes. Those tests are not used for patients with HER2 + and triple negative eBC. The Oncotype DX test is a reverse transcriptase polymerase chain reaction based assay which measures the expression of 21 genes panel (16 canceru2010related and five reference genes) and generates a recurrence score (RS) – a value from 0 to 100 [7]. This score reveals underlying tumor biology and also represents an individualised estimation of the risk of disease recurrence and prognosis. This test was used in TAILORx study with HR+/HER2– breast cancer and negative lymph nodes [8]. The patients were divided into three groups. The first with low RS (0–10) treated only with adjuvant endocrine therapy. Another with high RS, greater than 25, treated with adjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy. The third with intermediate RS (11–25) was randomized in such way that one group of patients received only endocrine therapy and the other chemotherapy followed by endocrine therapy. Results showed similar disease-free survival (DFS) at 9 years in patients who

received only adjuvant chemotherapy with endocrine therapy compared to patients treated with endocrine therapy alone. An additional subanalysis that referred to patients younger than 50 years with RS 16–25, in whom adjuvant chemotherapy was added to endocrine therapy, resulted in a significantly lower rate of distant recurrence of the disease [9,10]. In the RxPONDER study, patients with 1–3 positive lymph nodes and RS 0–25 were included. Among postmenopausal women, DFS at 5 years was 91.9% in the endocrine-only group and 91.3% in the chemoendocrine group. In summary, there was absolutely no benefit from the use of chemotherapy. Comparing premenopausal patients, the 5-year DFS in the group treated with endocrine therapy alone was 89%, while in the group treated with chemotherapy and endocrine therapy it was 93.9% with a similar improvement in survival without distant disease recurrence. Premenopausal patients had a 45% reduction in the relative risk of invasive disease recurrence in the group that received adjuvant chemotherapy and endocrine therapy. In conclusion, the relative benefit from the use of chemotherapy did not increase depending on the increase in RS. However, in premenopausal women, the benefit of chemotherapy was observed in all subgroups, and a greater absolute benefit of chemotherapy was observed with higher RS in women RS range 0–25 [11]. The first generation MammaPrint® test analyzes 70 critical genes for detecting patients with early cancer at high risk for the development of distant metastases. The test does not predict the potential benefit of adding chemotherapy to endocrine therapy. MINDACT study revealed benefit from using Mamma Print in predicting prognosis of eBC. It included patients with 0–3 positive lymph nodes. After a multi-year follow-up of 8.7 years, the results of the subanalysis of the MINDACT study in premenopausal patients with high clinical, low genetic risk showed a benefit from the addition of chemotherapy of 5% in survival without distant recurrence of the disease after 8 years (93.6% vs. 88.6%). Furthermore, an absolute benefit in overall survival improvement after 10 years of 7.7% was recorded [12]. EndoPredict® and Prosigna are 2nd generation tests for assessing the risk of breast cancer recurrence. EndoPredict combines the prognostic value of the 12-gene molecular score with tumor size and axillary lymph node status. Prosigna measures the tumor expression levels of 50 genes used in the PAM50 classification algorithm, weighted together with clinical variables. Both tests are mainly designed for postmenopausal patients. Additional tools we can use are: Composite scores, Online calculators, Breast Cancer Index (BCI), Risk of Recurrence and Extended Endocrine Benefit Test. Five studies confirmed benefit of BCI in predicting role of prolonged adjuvant endocrine therapy [13]. The use of adjuvant chemotherapy results in a favorable therapeutic effect and a significant reduction in mortality, but in 40 to 68% of cases, toxic damage to the ovarian tissue occurs, depending on the age of the patient, duration, type and dose of the drugs administered, which in long term contribute to reduced ovarian reserve and fertility due to premature menopause [14]. At the time of breast cancer diagnosis, about 50% of patients are concerned about the possible risk of premature ovarian failure and infertility associated with treatment and are interested in maintaining fertility and future reproductive capacity [15]. When deciding on treatment, it is recommended to discuss the possible risk of developing side effects in order to refer patients to oncofertility counseling. Options available today to preserve fertility in breast cancer patients are: embryo/oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, and the use of temporary ovarian suppression with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs during chemotherapy.

In conclusion, breast cancer treatment is carried out according to standard and predictive genetic factors. The challenge is the treatment of premenopausal patients with HR+, Her2 – breast cancer, which should be multidisciplinary based and individualized. Addition of adjuvant chemotherapy to endocrine therapy affects psychophysical and reproductive health. With the multigenetic tests and additional tools available today, treatment approach can be more precise. Consolidation of standard predictive factors and RS is prognostic for the development of distant metastases, and could predict the greatest benefit of chemotherapy and endocrine therapy in certain premenopausal patients. Following clinical studies, especially the RxPONDER study, premenopausal patients with negative lymph nodes should be referred for multigenetic testing. Those who have 1–3 positive lymph nodes have an indication for primary chemotherapy treatment. It is precisely these patients who benefit from adjuvant chemotherapy, regardless of the results of multigenetic tests. It is also important to preserve fertility according to the wishes of the patient.

Key words: breast cancer, premenopausal woman, hormone receptors, multigenetic testing, oncofertility

LITERATURA / LITERATURE:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
2. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020u20102070. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021.

3. *Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A.* Cancer in Poland in 2017. [(accessed on 8 June 2020)]; Available online: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf.
4. *Leclere B, Molinie F, Tretarre B, et al.* Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:544–549.
5. *Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group.* Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122–137.
6. *Poggio F, Levaggi A, Lambertini M.* Chemotherapy-induced premature ovarian failure and its prevention in premenopausal breast cancer patients. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2016;1:5–7. doi: 10.1080/23809000.2016.1139458.
7. *Paik S, Shak S, Tang G, et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifenu2010treated, nodeu2010negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817u20102826.
8. *Sparano J.A.* TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx) *Clin Breast Cancer.* 2006;7(4):347–350.
9. *Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al.* Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
10. *Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al.* Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:2005–2014. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.
11. *Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al.* First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res.* 2021;81 (suppl; abstr GS3-00).
12. *Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al.* 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22:476–488.
13. *Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al.* Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR+ early-stage breast cancer for 10 years of endocrine therapy. *Clin Cancer Res.* 2021;27:311–319.
14. *Kasum M.* Breast cancer treatment and later fertility. *Gynaecol Perinatol* 2005; 14:161–5.
15. *Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al.* Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.

UKLUČIVANJE SEKVENCIJANJE NOVE GENERACIJE (NGS) U RUTINSKU KLINIČKU PRAKSU – TRENUTNI IZAZOVI I POGLED U BUDUĆNOST

KELEMENIĆ-DRAŽIN R.¹, Budisavljević A.²

¹Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju i alergologiju

²Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

Sažetak: Unatoč ograničenjima koja postoje u korištenju molekularnih biomarkera u kliničkoj praksi naša onkološka zajednica živi u eri precizne medicine u kojoj raste broj pacijenata koji se podvrgavaju tumorskom genomskom profiliranju, kao i broj novih odobrenih lijekova za rak usmjerenih na specifične genetske promjene. Sekvenciranje sljedeće generacije (Next generation sequencing-NGS) omogućuje brze, pristupačne i djelotvorne informacije o molekularnom profilu tumora pri čemu se NGS može provesti korištenjem ciljanih genskih panela, sekvenciranjem cijelog egzoma ili sekvenciranjem cijelog genoma. Rezultati NGS-a mogu utjecati na kliničke odluke tj. otvaraju opcije molekularno vođenog liječenja (molecularly guided treatment options-MGTOs) za svakog pacijenta ponaosob rezultat čega je visoko personalizirano liječenje. Prve preporuke znanstvenog društva o korištenju NGS-a izdalo je ESMO u kolovozu 2020. godine s namjerom da se objedini donošenje odluka o tome kako bi se NGS trebao koristiti u osam sijela raka odgovornih za najveći broj smrtnih slučajeva u svijetu (rak dojke, pluća, kolorektalni rak, rak gušterače, prostate, želuca, jetre i kolangiokarcinom). Pri tome je korištena ESMO ljestvica kliničke djelotvornosti molekularnih ciljeva (ESCAT – rangira podudaranje između lijeka i genomskih promjena prema djelotvornosti) kao i prevalencija genomskih promjena te je temeljem toga donijeta preporuka koji bi pacijenti trebali biti testirani NGS-om. Tako bi, iz perspektive javnog zdravlja, prema ESMO-u, NGS rutinski trebalo koristiti kod bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pluća, metastatskim rakom prostate, jajnika te kod metastatskog kolangiokarcinoma. Unatoč rastućoj podršci genomskom testiranju kroz smjernice, implementacija NGS-a, a time i pristup pacijentima, razlikuje se diljem Europe i svijeta što posljedno negativno utječe na standard onkološke skrbi i unapređenje personalizirane medicine. No usprkos trenutnim poteškoćama u provođenju NGS-a u kliničkoj praksi smatra se kako će uskoro tumor specifičnu terapiju zamijeniti tumor agnostička terapija gdje bolesnike nećemo liječiti prema sijelu bolesti već prema onkogenim driverima odgovornim za rast i širenje tumora.

Summary: Despite the limitations in the use of molecular biomarkers in clinical practice, our oncology community lives in an era of precision medicine in which the number of patients undergoing tumor genomic profiling is increasing, as well as the number of newly approved cancer drugs targeting specific genetic changes. Next-generation sequencing (NGS) provides fast, affordable, and practical information on the molecular profile of tumors, whereby NGS can be performed using targeted gene panels, whole exome sequencing, or whole genome sequencing. The results of NGS can influence clinical decisions, i.e. they open molecularly guided treatment options (MGTOs) for each patient, resulting in highly personalized treatment. ESMO issued the first scientific society recommendations on the use of NGS in August 2020 to unify decision-making on how NGS should be used in the eight cancers responsible for the highest number of deaths worldwide (breast, lung, colorectal cancer, pancreatic, prostate, stomach, liver, and cholangiocarcinoma). In doing so, the ESMO scale of the clinical effectiveness of molecular targets (ESCAT – ranks the match between the drug and genomic changes according to point), as well as the prevalence of genomic changes, was used and based on this, a recommendation was made which patients should be tested with NGS. Thus, from a public health perspective, according to ESMO, NGS should be routinely used in patients with metastatic lung adenocarcinoma, metastatic prostate cancer, ovarian cancer, and metastatic cholangiocarcinoma. Despite growing support for genomic testing through guidelines, the implementation of NGS, and thus access to patients, vary across Europe and the world, which consequently negatively affects the standard of oncology care and the advancement of personalized medicine. However, despite the current difficulties in implementing NGS in clinical practice, it is believed that tumor-specific therapy will soon be replaced by tumor-agnostic treatment, where patients will not be treated according to the tumor sites, but according to the oncogenic drivers responsible for tumor growth and spread.

Uvod

Unatoč ograničenjima koja postoje u korištenju molekularnih biomarkera u kliničkoj praksi naša onkološka zajednica živi u eri precizne medicine u kojoj raste broj pacijenata koji se podvrgavaju tumorskom genomskom profiliranju, kao i broj novih odobrenih lijekova za rak usmjerenih na specifične genetske promjene.¹

Sekvenciranje sljedeće generacije (*next generation sequencing* – NGS) omogućuje brze, pristupačne i djelotvorne informacije o molekularnom profilu tumora pri čemu se NGS može provesti korištenjem ciljanih genskih panela, sekvenciranjem cijelog egzoma ili sekvenciranjem cijelog genoma. Rezultati NGS-a utječu pak na kliničke odluke tj. otvaraju opcije molekularno vođenog liječenja (molecularly guided treatment options-MGTOs) za svakog pacijenta ponaosob rezultat čega je visoko personalizirano liječenje.²

Prve preporuke znanstvenog društva o korištenju NGS-a u kliničkoj praksi izdalo je Europsko društvo za medicinsku onkologiju (European Society for Medical Oncology – ESMO) u kolovozu 2020. godine s namjerom da se objedini donošenje odluka o tome kako bi se NGS trebao koristiti u osam sijela raka odgovornih za najveći broj smrtnih slučajeva u svijetu (rak dojke, pluća, kolorektalni rak, rak gušterače, prostate, želuca, jetre i kolangiokarcinom). Navedene smjernice su izvrsna destilacija trenutnih podataka i daju jasne preporuke za tipove tumora za koje postoji najbolji dokaz da bi NGS mogao biti od koristi. Pri tome je korištena ESMO ljestvica kliničke djelotvornosti molekularnih ciljeva (ESCAT – rangira podudaranje između lijeka i genskih promjena prema djelotvornosti). Tako ESCAT razina I znači kako je podudaranje genskih promjena i lijeka potvrđeno u kliničkim ispitivanjima te stoga lijek možemo rutinski koristiti u svakodnevnom radu dok primjerice ESCAT razina III znači kako su promjene potvrđene kod drugog raka, ali ne i kod bolesti koju treba liječiti. Time je prepoznata hipotetska terapijska meta koja zahtjeva dodatna klinička istraživanja. ESCAT rezultat je određen za svaku promjenu (genomsku alteraciju) u navedenih osam vrsta raka, potom je utvrđena prevalencija promjena te su naposljetku izdane preporuke koji bi pacijenti trebali biti testirani NGS-om.³

Tako bi, iz perspektive javnog zdravlja, prema ESMO-u, NGS rutinski trebalo koristiti kod bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pluća, metastatskim rakom prostate, jajnika te kod metastatskog kolangiokarcinoma dok iz perspektive kliničkih istraživanja ESMO snažno preporučuje da klinički istraživački centri provode multigentno sekvenciranje kao dio svojih misija ubrzanja istraživanje raka i razvoja lijekova putem kliničkih ispitivanja što pacijentu omogućava pristup inovacijama, a kliničarima prikupljanje relevantnih podataka. Pacijenti s drugim vrstama raka također mogu sa svojim liječnicima odlučiti učiniti NGS testiranje na velikom panelu gena pod uvjetom da nema neprihvatljivih dodatnih troškova za javni zdravstveni sustav i da je pacijent informiran o relativnoj vjerojatnosti koristi.³

Unatoč rastućoj podršci genomskom testiranju kroz smjernice, implementacija NGS-a, a time i pristup pacijentima, razlikuje se diljem Europe i svijeta što posljedično negativno utječe na standard onkološke skrbi i unapređenje personalizirane medicine.²

Materijali i metode

Proveli smo nesustavnu pretragu baza podataka (Pub Med, MEDLINE i Google Scholar) metodom desk istraživanja koristeći ključne riječi: sekvenciranje sljedeće generacije (Next generation sequencing-NGS), onkologija, personalizirana medicina, smjernice za korištenje NGS-a. Iz velikog broja nama dostupnih članaka izdvojili smo pregledne članke i rezultate kliničkih ispitivanja po jasnoći i inovativnosti u korištenju sekvenciranja sljedeće generacije u onkologiji. Od posebne su nam važnosti bile preporuke koji bi pacijenti trebali biti testirani NGS-om u onkološkoj praksi, koji su izazovi implementacije NGS-a u svakodnevnom onkološkom radu te što nam nosi budućnost.

Rezultati

Trenutni izazovi pri implementaciji NGS-a u kliničku praksu

Implementacija NGS-a, a time i pristup pacijentima, razlikuje se diljem Europe i svijeta. Te razlike negativno utječu na definiranje najbolje prakse, prekogranično razumijevanje i dijeljenje informacija, na standard onkološke skrbi kao i na unapređenje personalizirane medicine. S ciljem poboljšanja i prevladavanja razlika koje postoje tijekom prve polovice 2021. uspostavljeni su stručni paneli pod vodstvom Europske alijanse za personaliziranu medicinu (EAPM) u koje su uključeni ključni dionici iz 10 europskih zemalja (Belgija, Francuska, Njemačka, Izrael, Italija, Portugal, Republika Irska, Slovenija, Švicarska, UK) koji pokrivaju medicinsku, ekonomsku, pacijentove, industrijsku i vladinu ekspertizu.

Pri tome su detektirani najveći izazovi vezano uz ponudu i potražnju NGS testiranja.

Najveći izazovi potražnje su: upravljanje tj. kreiranje politike testiranja, dizajn inovativnih kliničkih istraživanja i njihova standardizacija radi lakše usporedbe rezultata kao i podizanje svijesti o važnosti NGS-a u kliničkoj praksi.

Što se pak tiče izazova vezano uz ponudu testova izdvaja se osiguranje pravedne naknade za testove kao i osiguravanje infrastrukture za provođenje i validaciju testova te edukacija i pristup testiranju kako bi se potaknulo stvaranje dokaza.^{2,4}

Važnost molekularne dijagnostike u putevima liječenja raka prepoznao je i Europski plan za borbu protiv raka, predstavljen u veljači 2021. godine. Jedna od vodećih inicijativa navedenog plana je Dijagnosticiranje i liječenja raka za sve čiji je poseban cilj poboljšati pristup inovativnim dijagnostičkim tehnikama i tretmanima raka, uključujući korištenje NGS tehnologije.⁵

Rezultati istraživanja pokazali su da u kliničkoj praksi postoji problem s odabirom NGS testa (hoćemo li odabrati test koji cilja određeni gen ili određeni skup gena ili ćemo odabrati test širokog molekularnog profiliranja). Upravo je odabir najbolje veličine panela izazvao intenzivnu raspravu među istraživačima i kliničarima. Pri tome na odluku najviše utječu: dostupnost uzorka, vrijeme obrade i isplativost. Također su istraživanja pokazala kako postoje problemi s interpretacijom nalaza NGS-a. Tako je istraživanje 19 europskih zemalja pokazalo kako 39% kliničara koji se bavi NSCLC rakom pluća ima poteškoće s razumijevanjem rezultata NGS-a dok je istraživanje američkih autora pokazalo kako su stope molekularnog testiranja manje od 50% u Kaliforniji te nešto više od 1/3 kliničara nije bilo zadovoljno uvjetima molekularnog testiranja u svojoj zemlji, navodeći zabrinutost zbog vremena potrebnog za dobivanje rezultata i poteškoće u razumijevanju nalaza.⁶

Pri interpretaciji rezultata NGS-a važnu ulogu ima molecular tumor board (MTB). Primjer potpuno virtualnog i nacionalnog molecular tumor boarda je talijanski MTB usmjeren na ginekološke karcinome koji je aktivan od sredine 2021. godine. Projekt je usklađen s Registrom genetičkog profila ginekoloških karcinoma (GYNGER). Članovi MTB-a su internistički onkolozi, ginekolozi, patolozi, molekularni biolozi, genetičari kao i koordinatori kliničkih studija. Sastaju se virtualno jednom u 14 dana, a nakon što kliničar 48 sati prije sastanka u platformu unese kliničke podatke o pacijentu kao i nalaz NGS-a. Temeljem svih relevantnih informacija pacijentu se preporučuje liječenje prema ESCAT ljestvici ili se usmjerava u klinička ispitivanja s ciljem unapređenja onkološkog liječenja.¹

NGS – pogled u budućnost

Zbog sve većeg broja informacija kojima su onkolozi svakodnevno izloženi u budućnosti će nam od velike pomoći biti virtualna platforma za molekularne tumor boardove tj. virtualni molecular tumor board (VMTB) temeljen na oblaku. Radi se o kliničkom alatu koji sustavno kombinira molekularne podatke pacijenata, dokaze iz stvarnog svijeta iz elektroničkih zdravstvenih zapisa i stručno kreirane baze znanja o biomarkerima s računalnim alatima za rangiranje najboljih tretmana.⁷

Također možemo očekivati kako će se u budućnosti mnogo više pacijenata liječiti temeljem detektirane genomske promjene koja pokreće rast tumora, a ne temeljem lokacije tumora zbog čega će pristup sveobuhvatnim, visokokvalitetnim testovima biti sve važniji. To će doprinijeti transformaciji onkološkog liječenja tako da ćemo tumor specifičnu terapiju zamijeniti tumor agnostičkom terapijom tj. liječenje nećemo bazirati na primarnom sijelu bolesti već na onkogenom driveru.¹¹

Zaključak

Povećana priuštivost, pristupačnost i pouzdanost platformi za sekvenciranje visoke propusnosti DNA i RNA i bioinformatičkih sposobnosti omogućuju onkolozima pružanje personaliziranije skrbi, koja se često naziva precizna onkologija.⁴

Međutim, ubrzani razvoj i difuzija novih komercijalnih i nekomercijalnih panela za sekvenciranje gena otežali su učinkovito implementiranje NGS-a u rutinsku onkološku praksu, osobito zbog nedostatnih podataka o njihovoj kliničkoj korisnosti i ograničenoj dostupnosti kliničkih smjernica utemeljenih na dokazima. Također onkolozi se sve više suočavaju s odlukama o tome hoće li naručiti nekoliko ciljanih testova ili multigene panele.^{8–10}

Velik problem kliničarima predstavlja i interpretacija rezultata multigenskih testiranja. Tako je prema američkim autorima, temeljem rezultata nacionalno reprezentativnog istraživanja onkologa u Sjedinjenim Državama, više od 50% onkologa izjavilo da često ili ponekad imaju poteškoća s tumačenjem rezultata NGS-a.¹¹

No, usprkos trenutnim poteškoćama u provođenju NGS-a u kliničkoj praksi u budućnosti će se mnogo više vrsta raka liječiti na temelju genomske promjene koja pokreće rast tumora, a ne na temelju lokacije tumora te će stoga pristup sveobuhvatnim, visokokvalitetnim testovima biti sve važniji.¹² To u praksi znači kako ćemo tumor specifičnu terapiju zamijeniti tumor agnostičkom terapijom gdje bolesnike nećemo liječiti prema sijelu bolesti već prema detektiranim onkogenim driverima odgovornim za rast i širenje tumora.¹³

LITERARURA / LITERATURE:

1. Bartoletti M, Bergamini A, Giannone G, Nero C, Musacchio L, Farolfi A et al. A fully virtual and nationwide molecular tumor board for gynecologic cancer patients: the virtual experience of the MITO cooperative group. *International Journal Of Gynecologic Cancer*, 2022, ijgc-2022-003425. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003425>
2. Horgan D, Curigliano G, Rieβ O, Hofman P, Büttner R, Conte P et al. Identifying the Steps Required to Effectively Implement Next-Generation Sequencing in Oncology at a National Level in Europe. *Journal Of Personalized Medicine*, 2022, 12(1), 72. <https://doi.org/10.3390/jpm12010072>
3. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen C, Barlesi F, Lolkema M et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals Of Oncology*, 2020, 31(11), 1491–1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
4. Collins FS, Varmus H: *A new initiative on precision medicine*. *N Engl J Med* 2015, 372:793–795.
5. *Europska zdravstvena unija*. Europska komisija – European Commission. Retrieved 23 August 2022, from https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union_hr.
6. Gregg JP, Li T, Yoneda KY. Molecular testing strategies in non-small cell lung cancer: optimizing the diagnostic journey. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Jun;8(3):286–301. [cited 2020 Jun 8] Available from: <http://tldr.amegroups.com/article/view/29030>.
7. Pishvaian M J et al. “A virtual molecular tumor board to improve efficiency and scalability of delivering precision oncology to physicians and their patients.” *JAMIA Open* 2, 2019: 505 – 515.
8. Wideroff L, Freedman AN, Olson L, et al. Physician use of genetic testing for cancer susceptibility: Results of a national survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12:295–303,
9. Miller FA, Krueger P, Christensen RJ, et al. Postal survey of physicians and laboratories: Practices and perceptions of molecular oncology testing. *BMC Health Serv Res* 2009, 9:131.
10. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W et al. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 6.2015. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2015, 13:515–524
11. Freedman A, Klabunde C, Wiant K, Enewold L, Gray S, Filipski K et al. Use of next-generation sequencing tests to guide cancer treatment: Results from a survey of U.S. oncologists. *Journal Of Clinical Oncology*, 2018, 36(15_suppl), 6529–6529. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6529
12. Garber K. In a major shift, cancer drugs go ‘tissue-agnostic’. *Science* 2017, 356:1111–1112.
13. Doebele R. (2019). PL01.01 Tumor-Agnostic Biologically Driven Treatments: An Endless Dream?. *Journal Of Thoracic Oncology*, 14(10), S2. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.051>

USPOREDBA ANTRACIKLINSKIH I NEANTRACIKLINSKIH PROTOKOLA U NEOADJUVANTNOM LIJEČENJU HER2 POZITIVNOG RAKA DOJKE U KBC ZAGREB

GUDELJ D.¹, Čular K.¹, Toula L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.^{1,2}, Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.¹, Silovski T.¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

dora.gudelj1@gmail.com

Sažetak: *Cilj:* Standard u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke većeg od 2 cm i/ili s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha je neoadjuvantna primjena kombinacije kemoterapije (antraciklinski ili neantraciklinski protokoli) i dualne antiHER2 terapije (trastuzumab + pertuzumab). Cilj ovog istraživanja bio je usporediti ishod – stopu kompletnog patološkog odgovora na neoadjuvantnu primjenu antraciklinskih i neantraciklinskih protokola u liječenju ranog HER2 pozitivnog raka dojke.

Metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je uključilo ukupno 83 bolesnika s HER2 pozitivnim rakom dojke koji su od 1.1.2020. do 31.12.2021. bili liječeni neoadjuvantnom terapijom u KBC Zagreb.

Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine ovisno o apliciranom protokolu:

- 1) antraciklinska skupina: 4 ciklusa AC – doksorubicin + ciklofosamid (svaka 3 ili 2 tjedna), potom 12 ciklusa tjednog paklitaksela uz trastuzumab i pertuzumab svaka 3 tjedna
- 2) ne-antraciklinska skupina: TCPH (6 ciklusa docetaksel, karboplatin, pertuzumab, trastuzumab, svaka 3 tjedna) ili protokol po TRAIN2 studiji (9 ciklusa paklitaksel 1. i 8. dan, karboplatin, pertuzumab, trastuzumab 1. dan, svaka 3 tjedna)

Rezultati: Od ukupno 83 bolesnika, njih 87% (72/83) je bilo liječeno antraciklinskim, a 13% (11/83) neantraciklinskim protokolom. Ukupno 95% (79/83) bolesnika je završilo neoadjuvantno liječenje: 96% (69/72) u antraciklinskoj i 91% (10/11) u neantraciklinskoj skupini. U dvije bolesnice u antraciklinskoj skupini je zabilježena progresija bolesti tijekom neoadjuvantnog liječenja, a jedna bolesnica u neantraciklinskoj skupini nije završila liječenje uslijed nepodnošenja kemoterapije (polineuropatija). Kompletni patološki odgovor (pCR) je postignut u ukupno 61% bolesnika: 58% (40/69) u antraciklinskoj i 80% (8/10) u neantraciklinskoj skupini.

Zaključak: Iako je ovo istraživanje provedeno na relativno malom broju bolesnika, stopa kompletnog patološkog odgovora postignuta primjenom neantraciklinskih protokola usporediva je stopi postignutoj primjenom antraciklinskih protokola. Potrebno je daljnje praćenje kako bi se procijenila učinkovitost i utjecaj primijenjenih protokola na odgođenu kardijalnu i drugu toksičnost.

Uvod

Rak dojke najčešći je zloćudni tumor u žena te drugi najčešći uzrok smrti od raka. (1) Prema proširenosti bolesti dijeli se na rani, lokalno uznapredovali te metastatski rak, a prema biologiji odnosno na temelju imunohistokemijskih biljega razlikujemo četiri surogatna podtipa: luminalni A i B (hormonski ovisni, HER2 negativni), HER2 pozitivni i trostruko negativni. Terapijske opcije ovise o stadiju i intrinzičnom podtipu.

Neoadjuvantna kemoterapija se primarno koristila u svrhu redukcije veličine tumora kod inicijalno inoperabilnih tumora. U novije vrijeme neoadjuvantna kemoterapija je standard liječenja i operabilnih tumora, osobito agresivnijih podtipova – HER2 pozitivnih i trostruko negativnih, kod kojih je vjerojatnost postizanja kompletnog patološkog odgovora velika. Patološki kompletni odgovor (pCR) je glavni parametar ishoda neoadjuvantnog liječenja koji ima prognostičku i prediktivnu vrijednost, a u nekoliko studija je dokazana i njegova povezanost s preživljenjem bez povrata bolesti (DFS) i ukupnim preživljenjem (OS). Lokalni odgovor na primjenu neoadjuvantne kemoterapije pruža vrijedne informacije o učinku primijenjene terapije in vivo te može usmjeriti odabir odgovarajućih lijekova u adjuvantnom liječenju u slučaju nepotpunog patološkog odgovora.

Rak dojke s prekomjernom ekspresijom HER2 proteina čini 15–20% svih slučajeva raka dojke i u svezi je s lošijih ishodom. Neoadjuvantna kemoterapija indicirana je kod HER2 pozitivnih tumora većih od 2 cm i/ili s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha. (2,3)

Standardno neoadjuvantno liječenje ranog HER2 pozitivnog raka danas uključuje i ciljano antiHER2 liječenje – dualnu antiHER2 blokadu, koja podrazumijeva kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba. Nekoliko studija koje su ispitivale učinkovitost neoadjuvantne terapije kod HER2 pozitivnog raka je potvrdilo korist dodatka

inicijalno trastuzumaba (NOAH, TECHNO), a kasnije trastuzumaba i pertuzumaba kemoterapiji (NEOSPHERE, TRYPHENA, TRAIN2) u vidu povećanja stope kompletnog patološkog odgovora i poboljšanja dugoročnih ishoda u usporedbi s primjenom same kemoterapije. (4–8)

Kemoterapijski protokoli koji se primjenjuju u neoadjuvatnom liječenju HER2 pozitivnog raka dojke mogu se podijeliti u dvije skupine:

- antraciklinski protokoli – sekvencijska primjena kemoterapije temeljene na antraciklinima te kombinacije taksana i ciljane antiHER2 terapije
- neantraciklinski protokoli – primjena kombinacije kemoterapije temeljene na taksanima i ciljane antiHER2 terapije uz izostavljanje sekvencijske primjene antraciklina

Uzimajući u obzir kardiotsičnost antiHER2 lijekova te kumulativnu kardiotsičnost antraciklina, u nekoliko studija su uspoređivani ishodi liječenja različitim protokolima. TRAIN 2 studija je pokazala da neantraciklinski protokoli nisu inferiorniji u postizanju pCR u odnosu na antraciklinske, a uz smanjenu kardiotsičnost. (7) U TRYPHAENA studiji nije bila zabilježena veća kardiotsičnost antraciklinskih protokola u usporedbi s neantraciklinskim, u kombinaciji s dualnom antiHER2 blokadom. (8)

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti ishode antraciklinskih i neantraciklinskih protokola u neoadjuvatnom liječenju bolesnika s HER2 pozitivnim rakom dojke u Klinici za onkologiju KBC Zagreb.

Materijali i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje koristeći se podacima iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) i CATO integriranog programa podrške u isporučivanju kemoterapije, a uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb. Iz CATO programa su ekstrahirani podaci za razdoblje od 1.1.2020. do 31.12.2021. o svim bolesnicima koji su u navedenom razdoblju bili liječeni neoadjuvantnom terapijom. Za svakog od bolesnika su, pretraživanjem BIS-a, analizirani demografski podaci, radiološke i patohistološke karakteristike tumora u trenutku dijagnoze te po provedenom neoadjuvantnom liječenju, a u ovisnosti o primijenjenom protokolu kemoterapije.

Od kemoterapijskih protokola korišteni su:

antraciklinski:

- a) AC – TPH: 4 ciklusa doksorubicin + ciklofosamid u razmacima od 3 tjedna ili od 2 tjedna (dose dense), potom 12 ciklusa tjednog paklitaksela uz konkomitantnu dualnu antiHER2 blokadu pertuzumab i trastuzumab, svaka 3 tjedna.

neantraciklinski:

- a) TCPH protokol : 6 ciklusa docetaxel i karboplatin uz pertuzumab i trastuzumab, svaka 3 tjedna.
- b) protokol prema TRAIN2 studiji: karboplatin 1. dan, paklitaxel 1. i 8. dan, pertuzumab i trastuzumab 1. dan; svaka 3 tjedna.

Kao primarni ishod je uzeta stopa pCR-a između skupina koje su primale antraciklinske i neantraciklinske kemoterapijske protokole.

Rezultati

U razdoblju od 1.1.2020. do 31.12.2021. se neoadjuvantno, neovisno o fazi, liječilo 143 bolesnika. Nakon utvrđivanja HER2 statusa na inicijalnoj biopsiji, izdvojeno je 83 bolesnika s HER2 pozitivnim rakom dojke, koji su bili podijeljeni u 2 skupine: 1) liječeni antraciklinskim protokolom i 2) liječeni neantraciklinskim protokolom. Od ukupno 83 bolesnika, njih 87% (72/83) je bilo liječeno antraciklinskim, a 13% (11/83) neantraciklinskim protokolom. Svi bolesnici su bili ženskog spola. Prosječna dob svih bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze je bila 55 godine (min 29, max 83). Zabilježen je i status hormonskih receptora ER i PR, pa je tako od 83 bolesnice, njih 51 (61%) imalo pozitivne hormonske receptore: 45 (62,5%) u antraciklinskoj skupini, a 6 (54,5%) u neantraciklinskoj skupini. Prosječna veličina primarnog tumora prije početka neoadjuvantnog liječenja je bila 37,4 mm: u antraciklinskoj skupini 37,4 mm, a u neantraciklinskoj skupini 37,5 mm. Ukupno 52% (43/83) bolesnica je imalo pozitivne limfne čvorove pazuha: 50% (36/72) u antraciklinskoj i 64% (7/11) u neantraciklinskoj skupini.

Ukupno 95% bolesnica je završilo neoadjuvantno liječenje, 96% (69/72) u antraciklinskoj i 91% (10/11) u neantraciklinskoj skupini. Od četiri bolesnice koje nisu završile liječenje, kod dvije iz antraciklinske skupine je zabilježena progresija bolesti u vidu novonastalih moždanih metastaza, kod jedne bolesnice iz antraciklinske skupine podaci o razlogu prekida nisu bili dostupni, a kod jedne bolesnice iz neantraciklinske skupine liječenje

je prekinuto zbog polineuropatije visokog stupnja. Na snimkama MR-a dojke, nakon završetka neoadjuvantne kemoterapije, a prije operativnog zahvata, u ukupno 33 bolesnika (39,7%) je zabilježen kompletan radiološki odgovor dok je u 39 bolesnika (47%) zabilježen parcijalni odgovor. Stabilna bolest je zabilježena u 2 bolesnika (2,4%), a u jednog bolesnika (1,2%) je zabilježena radiološka progresija bolesti. U 8 bolesnika (9,6%) nalaz preoperativnog MR-a nije bio dostupan.

Kompletni patološki odgovor (pCR) je postignut u ukupno 61% (48/79) bolesnika: 58% u antraciklinskoj i 80% (8/10) u neantraciklinskoj skupini. U bolesnika u kojih nije postignut kompletan patološki odgovor ostatna bolest je u 6,4% slučajeva karakterizirana kao RCB III, u 51,6% slučajeva kao RCB II, a u 42% slučajeva kao RCB I. Postotak pozitivnih limfnih čvorova u aksili u trenutku operativnog zahvata bio je 17,9%: 20,5% u antraciklinskoj i 0% u neantraciklinskoj skupini.

Stope pCR dobivene ovim istraživanjem u potpunosti su usporedive s podacima iz kliničkih studija koje su uspoređivale antraciklinske s neantraciklinskim protokolima poput TRYPHAENA-e i TRAIN2 studije.

Zaključak

Zaključno, iako se radi o početnom iskustvu uvođenja neantraciklinskih protokola u svakodnevnu kliničku praksu te malom broju bolesnika, postignuta stopa potpunog patološkog odgovora usporediva je stopi postignutoj primjenom antraciklinskih protokola uz dobru podnošljivost. Daljnje praćenje je potrebno da bi se mogla usporediti kardijalna toksičnost različitih protokola kao i pojavnost drugih kasnih toksičnosti.

COMPARISON OF ANTHRACYCLINE AND NON-ANTHRACYCLINE REGIMENS IN THE NEOADJUVANT TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

GUDELJ D.¹, Čular K.¹, Toula L.¹, Vičić I.¹, Dedić Plavetić N.^{1,2}, Popović M.¹, Križić M.¹, Pleština S.¹, Silovski T.¹

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

²University of Zagreb
• School of Medicine

Summary: *Background:* Neoadjuvant chemotherapy (anthracycline or non-anthracycline based protocols) in combination with dual antiHER2 therapy (trastuzumab + pertuzumab) has become the standard of care for HER2-positive breast cancer larger than 2 cm and/or with positive axillary lymph nodes. This study aimed to compare outcome – complete pathologic response (pCR) rate, of anthracycline-based regimens to the non-anthracycline ones in neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (eBC).

Methods: This retrospective study included 83 patients with HER2-positive eBC who received neoadjuvant chemiotherapy (NACT) between January 2020 and December 2021 at the University Hospital Centre Zagreb. Patients were divided into two groups based on the received regimen:

- 1) anthracycline group: 4 cycles of AC – doxorubicin + cyclophosphamide (every 2 or 3 weeks) followed by 12 weekly cycles of paclitaxel combined with trastuzumab and pertuzumab every three weeks.
- 2) non-anthracycline group: TCPH (6 cycles of docetaxel, carboplatin, pertuzumab, trastuzumab, every 3 weeks), or TRAIN2 study-based regimen (9 cycles of paclitaxel – day 1 and 8, carboplatin, pertuzumab, trastuzumab – day 1, every 3 weeks)

Results: Of all patients, 87% (72/83) were treated with an anthracycline-based regimen and 13% (11/83) with a non-anthracycline one. Altogether 95% (79/83) patients completed NACT, 96% (69/72) in the anthracycline group and 91% (10/11) in the non-anthracycline group. Disease progression was recorded in 2 patients during NACT in the anthracycline group, and in the non-anthracycline group one patient did not complete the treatment due to polyneuropathy.

A pathological complete response (pCR) was achieved in 61% of cases: in 58% (40/69) of patients in the anthracycline and in 80% (8/10) of patients in the non-anthracycline group.

Conclusion: Although this study included only modest number of patients, the rate of pCR achieved with the use of non-anthracycline-based protocols is comparable to the one achieved using anthracycline-based ones.

Further follow-up is necessary to compare efficacy as well as cardiac toxicity and other adverse events between investigated treatment regimens.

Introduction

Breast cancer is the most common malignant tumor in women and the second leading cause of death by cancer. (1) It can be categorized by the extent of the disease into early, locally advanced and metastatic breast cancer and, based on biology, into four surrogate subtypes: luminal A-like or B-like, HER2 overexpressing, and triple-negative breast cancer. The treatment depends on the stage of the disease as well as its intrinsic subtype. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) was primarily used to treat inoperable tumors to reduce tumor size and enable surgery. Nowadays, it is the standard of care for operable tumors as well, especially for aggressive subtypes such as HER2-positive or triple-negative breast cancers, which have a great probability of achieving a pathological complete response. Pathological complete response (pCR) is the primary outcome of NACT, it has prognostic and predictive value, and its rate has been associated with longer disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in several studies. Local response to NACT offers valuable information on in vivo efficacy of treatment and it can direct the use of other suitable drugs in adjuvant treatment in case of an incomplete pCR. HER2 overexpressing type makes up 15–20% of all breast cancer types and is associated with poorer outcomes. Neoadjuvant chemotherapy is indicated in all HER2-positive tumors larger than 2 cm in size with or without positive axillary lymph nodes. (2,3) Neoadjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer nowadays includes targeted anti-HER2 therapy – dual antiHER2 blockage which involves the combination of trastuzumab and pertuzumab. The benefit of adding first trastuzumab alone (NOAH, TECHNO) and later trastuzumab in combination with pertuzumab to chemotherapy (NEOSphere, Tryphena, TRAIN2) in neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer has been confirmed in several studies and is associated with a higher rate of pCR as well as improved long-term outcomes in comparison with the use of chemotherapy alone. (4–8) Chemotherapy regimens used in neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer can be classified into two groups: 1. anthracycline-based regimens: sequential use of anthracycline-based chemotherapy followed by concomitant use of taxane and anti-HER2 drugs. 2. non-anthracycline-based regimens: the combination of taxane-based chemotherapy with targeted antiHER2 therapy. Considering cardiotoxicity of antiHER2 drugs and the cumulative cardiotoxicity of anthracyclines, several studies have compared the outcomes of different protocols. TRAIN 2 study has shown that non-anthracycline-based regimens are not inferior in achieving pCR compared to those anthracycline-based, and with a smaller number of cardiac adverse events. (7) TRYPHAENA study did not show greater cardiotoxicity with the use of anthracycline-based regimens and dual antiHER2 blockage. (8) This research aimed to compare outcomes of anthracycline-based regimens to the non-anthracycline-based ones in neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive breast cancer at the University Hospital Centre Zagreb.

Materials and methods

A retrospective study was conducted using data from the hospital information system (BIS) and the CATO – integrated program of support in the delivery of chemotherapy, with the prior approval of the Ethics Committee of University Hospital Centre Zagreb. Data was extracted from CATO for all patients who received neoadjuvant treatment between January 1st, 2020, and December 31st, 2021. Furthermore, for each patient we have analyzed demographic data, radiological and pathohistological characteristics of the tumor at the time of diagnosis and after the neoadjuvant treatment and chemotherapeutic protocol which was applied.

The following chemotherapy protocols were used:

1. anthracycline-based:

a. AC – TPH: 4 cycles of doxorubicin + cyclophosphamide at three or two (dose-dense) week intervals (dose-dense), followed by 12 cycles of weekly paclitaxel with concomitant dual antiHER2 blockade pertuzumab and trastuzumab every 3 weeks.

2. non-anthracycline-based:

a. TCPH protocol: 6 cycles of docetaxel + carboplatin with pertuzumab and trastuzumab, every 3 weeks.

b. protocol according to the TRAIN2 study: carboplatin on day 1, paclitaxel on days 1 and 8, pertuzumab and trastuzumab on day 1; every 3 weeks, for 9 cycles.

The primary outcome was the pCR rate between the groups receiving anthracycline and non-anthracycline chemotherapy protocols.

Results

In the period between January 1st, 2020, and December 31st, 2021, 143 patients have received neoadjuvant treatment. After determining the HER2 status on the initial biopsy, 83 patients with HER2-positive breast cancer were selected and divided into two groups: 1) treated with anthracycline protocol and 2) treated with a non-anthracycline protocol. Out of a total of 83 patients, 87% (72/83) of them were treated with an anthracycline, and 13% (11/83) were treated with a non-anthracycline-based protocol. All patients were female. The average age of all patients at the time of diagnosis was 55 years (min 29, max 83). The status of the hormone receptors ER and PR was also recorded, and 51 out of 83 patients (61.3%) had positive hormone receptors: 45 in the anthracycline group, and 6 in the non-anthracycline group. The average size of the primary tumor before initiating neoadjuvant treatment was 37.4 mm; in the anthracycline group 37.4 mm, and in the non-anthracycline group 37.5 mm. A total of 52% (43/83) of patients had positive axillary lymph nodes: 50% (36/72) in the anthracycline and 64% (7/11) in the non-anthracycline group. A total of 95% of patients completed neoadjuvant treatment: 96% in anthracycline (69/72) and 91% (10/11) in the non-anthracycline group. Four patients did not complete the treatment: two from the anthracycline group had disease progression – brain metastases, for one patient from the anthracycline group data was not available, and in one patient from the non-anthracycline group the treatment was discontinued due to high grade polyneuropathy. On pre-surgery breast MR images, after the completion of neoadjuvant chemotherapy, in 33 patients (39.7%) a complete radiological response was recorded, while a partial response was recorded in 39 (47%) patients. Stable disease was recorded in 2 patients (2.4%), and radiological progression of the disease was recorded in 1 patient (1.2%). In 8 (9.6%) patients, the findings of the preoperative MRI were not available. A complete pathological response (pCR) was achieved in a total of 61% of patients (48/79): 58% (40/69) in the anthracycline and 80% (8/10) in the non-anthracycline group. In patients in whom a complete pathological response was not achieved, the remaining disease was characterized as RCBIII in 6.4% of cases, in 51.6% of cases as RCBII, and 42% of cases as RCB I. Percentage of positive lymph nodes in axilla was 17.9%: 20.5% in the anthracycline group and 0% in the non-anthracycline group. The pCR rates obtained in this study are completely comparable with the data from the clinical studies comparing anthracycline-based and non-anthracycline-based protocols like TRYPHAENA and TRAIN.

Conclusion

In conclusion, although this is the initial experience of introducing non-anthracycline protocols into our clinical practice which includes only a small number of patients, the achieved rate of complete pathological response is comparable to the rate achieved using anthracycline protocols with good tolerability. Further follow-up is needed to compare the cardiac toxicity and other toxicities between different protocols.

LITERATURA / LITERATURE:

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44, Zagreb, 2021.
2. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fieze E, Linke J, Sledentopf F et al.: The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast* [Internet], 2016;29:181–5.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2022 — June 21, 2022. NCCN.org
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9712):377–84.
5. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreinberg R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:3351–7.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(1):25–32.
7. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021;7(7):978.
8. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;89:27–35.

Kazalo autora | Author's index

**A**

Adžić G. 70, 71, 77, 88, 89
Antunac Golubić Z. 26, 27, 28,
107, 110

B

Balen M. 18
Beg A. 64, 65, 73, 75, 76
Belev B. 24, 25, 88, 89, 90, 92, 93,
98, 99
Belić D. 107, 110
Bešvir Džubur A. 73
Bevanda M. 61, 62
Bilanović Ž. 47
Bilić B. 46
Bilić Knežević S. 66, 83, 84
Blažičević K. 38, 39, 40,
107, 110
Bolanča Čulo K. 63, 64
Brčić H. 67, 68
Bubanović S. 87
Budisavljević A. 2, 3, 79, 80, 107,
110, 132
Bušelić Š. 29, 30

C

Cesarec Augustinović S. 87
Crljenjak K. 47
Curić Z. 61, 62, 66, 107, 110

Č

Čonkaš M. 27, 28
Čukelj P. 1
Čuković Čavka S. 98, 99
Čular K. 71, 72, 96, 97,
136, 138
Čurdija A. 50

D

Dedić Plavetić N. 15, 16, 50,
59, 60, 71, 72, 91, 96, 97,
136, 138
Dembić M. 79, 80
Demšer M. 49
Diković B. 50
Dilber I. 66, 107, 110
Dobrića-Dintinjana R. 41, 42, 64,
65, 73, 82
Dogan K. 26

F

Franceschi D. 67, 68
Fröbe A. 67, 68

G

Gajski L. 114, 117
Gnjidić M. 29, 30, 100, 103
Gojević A. 98, 99
Golčić G. 64, 65
Golčić M. 64, 65, 73, 82, 107, 110
Goršić I. 70, 71, 77, 80, 81
Grbavac D. 78, 79
Grubišić-Čabo F. 23, 24, 25, 61, 62
Gudelj D. 71, 72, 96, 97, 136, 138

H

Herceg D. 37, 38, 39, 73, 91, 98, 99
Horvat M. 53, 54

I

Ilijašić B. 52, 53
Ivica Sjekavica I. 63, 64

J

Jajac Bručić L. 23, 24
Jakopović M. 57
Jakšić P. 31, 74, 75, 85, 86
Jazvić M. 15, 16, 67, 68
Jerković I. 64, 65, 73, 75, 76, 82
Jović Zlatović J. 61, 62, 66,
107, 110
Jurić G. 95
Jurić M. 95
Jurišić D. 49
Jurlina M. 40, 41

K

Karabatić S. 57
Karačić E. 87
Kardum Fucak I. 11, 12, 13, 14
Kekez D. 70, 71, 77, 80, 81
Kelemenić-Dražin R. 2, 3, 132
Knežević Štromar I. 98, 99
Kocić L. 3, 4, 79, 80, 107, 110
Koljak J. 78, 79
Kopić B. 79, 80
Kos M. 52, 53
Kovačević T. 43
Kovač Peić A. 32, 33, 94, 107, 110
Kralj Škoc V. 47
Krečak I. 61, 62

Križić M. 15, 16, 71, 72, 96, 97,
136, 138

Kukal Gjergaj I. 91
Kukec I. 44, 45
Kulić A. 98, 99

L

Ladenhauser T. 107, 110
Librenjak N. 20, 21, 70, 71, 77,
80, 81
Linarić P. 34, 35, 74, 75, 85, 86

M

Malović Novak V. 48
Margitić B. 53, 54
Marijanović I. 61, 62
Marinić I. 55, 56
Marin Popović M. 46
Marušić J. 64, 65, 75, 76, 82
Marušić M. 87
Matanić I. 27, 28
Mavrek J. 78, 79
Međugorac K. 38, 39
Mežnarić LJ. 59, 60
Mikolašević I. 64, 65, 73, 82
Miletić M. 67, 68
Miličević J. 49, 57
Mirčevski K. 74, 75, 85, 86,
107, 110
Mladinović M. 11, 12, 13, 14, 32,
33, 92, 93, 94, 127, 129
Murgić J. 67, 68

N

Nalbani M. 9, 10, 66, 107, 110, 121
Novak M. 48
Novak S. 89, 90
Novosel L. 63, 64

O

Omrčen T. 61, 62
Orešković I. 98, 99
Ostojić R. 98, 99

P

Pavlović Mavić M. 74, 75, 85, 86
Perić Balja M. 87
Pleština S. 57, 59, 60, 70, 71, 72,
77, 80, 81, 91, 96, 97, 98, 99, 107,
110, 136, 138
Polić N. 64, 65, 68, 69, 73, 82

- Poljak I. 51
Popović J. 74, 75, 85, 86
Popović M. 46, 71, 72, 96, 97, 136, 138
Prejac J. 59, 60, 70, 71, 77, 80, 81, 82
Premužić M. 98, 99
Prgomet Sečan A. 67, 68
Priselac S. 59, 60
Puhalo A. 87
- R**
Racetin A. 88, 89
Radmilović Varga LJ. 107, 110
Radojčić M. 68, 69
Radovčić Gata I. 83, 84
Raguž A. 94
Ramić S. 87
Redžović A. 75, 76
Romić I. 78, 79
- S**
Salamun A. 79, 80
Sedlić F. 98, 99
- Sever M. 46
Šilovski H. 78, 79
Šilovski T. 13, 14, 71, 72, 91, 96, 97, 127, 129, 136, 138
Simetić L. 38, 39, 40, 41, 73, 107, 110
Širotković-Skerlev M. 98, 99
Skelin M. 61, 62
Škočilić I. 64, 65, 68, 69, 73
Smilović Radojčić Đ. 68, 69
Soče M. 5
- Š**
Šajnić A. 57
Šekerija M. 1
Šeparović R. 74, 75, 85, 86
Šošić Horvat S. 19, 20
Špondreht M. 64, 65, 68, 69, 73
- T**
Tečić Vuger A. 74, 75, 85, 86
Telesmanić Dobrić V. 61, 62, 83, 84
Tokić M. 83, 84
- Tomek Hamzić D. 36, 70, 71, 77
Tomić M. 78, 79
Toula L. 71, 72, 96, 97, 136, 138
Trajbar M. 74, 75, 85, 86
Trivanović D. 8, 22, 79, 80
- U**
Urch K. 107, 110
Uroić M. 46
- V**
Vazdar LJ. 6, 7, 74, 75, 85, 86
Vičić I. 24, 25, 71, 72, 96, 97, 136, 138
Viljevac J. 47
Vranić M. 98, 99
Vučinić D. 41, 42
- Z**
Zahirović D. 64, 65, 73
Zaninović Lj. 98, 99
Zlodi Đ. 52, 53
Zubatović-Đundenac I. 55, 56
Zubčić Krišto S. 83, 84

ZLATNI SPONZOR



SREBRNI SPONZORI



BRONČANI SPONZORI



SPONZORI



UČINKOVITA KONTROLA TUMORA NE MOŽE ČEKATI

UVEDITE XTANDI



XTANDI je prvi i jedini oralni lijek koji je dokazano djelotvoran u prvoj liniji liječenja te indiciran za mHORP, visokorizičan nmKRRP i asimptomatski/blago simptomatski mKRRP.^{1,2}

mHORP = metastatski hormonski osjetljiv rak prostate; nmKRRP = nemetastatski kastracijski rezistentan rak prostate; mKRRP = metastatski kastracijski rezistentan rak prostate

Reference: 1. XTANDI (enzalutamid) zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

2. Mottet N et al. European Association of Urology 2021.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Lijek se izdaje na recept.

Molimo da pročitate zadnji odobreni [Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku](#).

Svaku sumnju na štetni događaj potrebno je prijaviti na navedenu e-mail adresu:

Pharmacovigilance_hr@astellas.com. Za sve dodatne informacije o lijeku pošaljite upit na: medinfo.ab@astellas.com.

Datum pripreme: Svibanj 2022, XTD_2022_0194_AB

 **Xtandi**TM
enzalutamid



Astellas d.o.o., Ilica 1, Zagreb

https://admin.penta-pco.com/congressBuilder/newsletter_attachments/1164/ASTELLAS_Xtandi%20capstabl-%20April22-aPl.pdf



Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (KRK) koji su prethodno liječeni, ili se ne smatraju kandidatima za liječenje dostupnim terapijama, uključujući kemoterapije koje se zasnivaju na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF lijekove i anti-EGFR lijekove.¹



Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom želuca uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja koji su prethodno bili liječeni s najmanje dva režima sistemskog liječenja uznapredovale bolesti.¹

VIŠE VREMENA

za više dragocjenih trenutaka

Produljeno ukupno preživljenje
bolesnika u 3. liniji liječenja mCRC-a i mGC-a^{2,3}



Lonsurf
trifluridin/tipiracil

Skraćene informacije o lijeku:

NAZIV LJEKA: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete; Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete. **SASTAV:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete: filmom obložena tableta sadrži 15 mg trifluridina i 6,14 mg tipiracila. Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete: filmom obložena tableta sadrži 20 mg trifluridina i 8,19 mg tipiracila. **INDIKACIJE:** Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (KRK) koji su prethodno liječeni, ili se ne smatraju kandidatima za liječenje dostupnim terapijama, uključujući kemoterapije koje se zasnivaju na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF lijekove i anti-EGFR lijekove. Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom želuca uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja koji su prethodno bili liječeni s najmanje dva režima sistemskog liječenja uznapredovale bolesti. **DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE:** Preporučena početna doza u odraslih je 35 mg/m²/po dozi, a primjenjuje se peroralno dva puta dnevno 1. do 5. dana i 8. do 12. dana svakog 28-dnevnog ciklusa (20 mg/m²/po dozi za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega). Doza se izračunava prema površini tijela (PT). Doza ne smije biti veća od 80 mg po dozi. Prilagodbe doze mogu biti potrebne zbog individualne sigurnosti i podnošljivosti; smanjenje doze dozvoljeno je do najmanje doze od 20 mg/m² dva puta dnevno (15 mg/m²/po dozi za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega). Povećanje doze nije dozvoljeno nakon što je smanjena. **KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari. **POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA:** *Supresija koštane srži:* Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja, prije svakog idućeg ciklusa te je ponoviti prema potrebi. Liječenje se ne smije započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1,5 x 10⁹/L, ako je broj trombocita < 75 x 10⁹/L, ili ako bolesnik ima klinički značajnu neriješenu nehematološku toksičnost 3. ili 4. stupnja od prethodnih terapija. Bolesnika se treba pažljivo pratiti za znakove infekcije te se trebaju poduzeti potrebne mjere u slučaju kliničke indikacije. *Gastrointestinalna toksičnost:* trebaju se poduzeti potrebne mjere u slučaju kliničke indikacije kao što su primjena antemetika, antiulcerotika i drugih mjera, prilagodbe doze se provode prema potrebi. *Oštećenje bubrega:* primjena se ne preporučuje kod bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju se pažljivo pratiti, a bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega se moraju češće pratiti zbog hematološke toksičnosti. *Oštećenje jetre:* primjena se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre na početku liječenja. *Proteinurija:* preporučuje se praćenje proteinurije pomoću laboratorijskih tragica prije početka i tijekom liječenja. *Pomoćne tvari:* sadrži laktazu. **INTERAKCIJE:** Oprez: preporučuje se oprez pri primjeni lijekova koji imaju interakcije s prijenosnicima CNT1, ENT1 i ENT2, s inhibitorima OCT2 ili MATE1, sa supstratima ljudske timidin kinaze npr. zidovudin, hormonskim kontraceptivima. **PLODNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE:** Ne preporučuje se primjena. **KONTRACELCIJA:** Za žene i muškarce, moraju se koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja te šest mjeseci nakon prekida liječenja. **UTJECAJ NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA I RADA SA STROJEVI MA:** Umor, omaglica ili malaksalost se mogu javiti tijekom liječenja. **NUŠPOJAVE:** Vrlo često: neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, smanjeni apetit, proljev, mučnina, poračanje. Često: infekcija donjih dišnih puteva, febrilna neutropenija, limfopenija, hipobalbuminemija, dispneja, periferna neuropatija, dispneja, bolovi u abdomenu, konstipacija, stomatitis, poremećaji u ustima, hiperbilirubinemija, sindrom palmarno-planarne eritrosidestezije, osp, alopecija, svrbež, suha koža, proteiniurija, vrućica, edem, upala sluznice, malaksalost, povišeni jetreni enzimi, povišena alkalna fosfataza u krvi, smanjenje tjelesne težine. *Manje često:* Septički šok, infektivni enteritis, infekcija pluća, infekcija bilijarnog trakta, gripa, infekcija urinarnog trakta, gingivitis, herpes zoster, *linea pedis*, infekcija kandidom, bakterijske infekcije, infekcije, neutropenična sepsa, infekcije gornjih dišnih puteva, konjunktivitis bol povezana s rakom, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, leukocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hipernatrijemija, hiponatrijemija, hipokalcemija, gubitak apetita, nesanicnost, neurotoksičnost, disestezijska, hiperestezija, hipostezijska, sinokopa, parestezija, osjećaj pečenja, letargija, omaglica, glavobolja, slabljenje vidne oštine, zamucenje vida, dvoslike, katarakta, suho oko, vrtoglavica, nelagodna u uhu, angina pektorisa, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, navala vrućice, plućna embolija, pleuralni izljev, rinoreja, disfonija, orofaringealna bol, epistaksa, kašalj, hemoragijski enterokolitis, gastrointestinalno krvarenje, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, poremećeno pražnjenje želuca, distenzija abdomena, analna upala, ulcervacija u ustima, dispneja, gastroezofagealna refluksna bolest, proktalgija, polipi na bukalnoj sluznici, krvarenje iz desni, glositis, periodontalna bolest, poremećaji zubi, hepatotoksičnost, bilijarna dilatacija, nagon na povraćanje, flatulencija, zadržavanje iz usta, ekfolijacije kože, urtikarija, reakcije fotosjetljivosti, eritem, akne, hipertiroza, plikovi, poremećaj noćnog, oteklina zglobova, artralgija, bolovi u kostima, mialgija, mišićno-koštana bol, slabost mišića, spazam mišića, bolovi u ekstremitetima, zatajenje bubrega, neinfektivni cistitis, poremećaji mokrenja, hematurija, leukociturija, menstrualni poremećaji, poroščanje općeg tjelesnog zdravlja, bolovi, osjećaj promjene tjelesne temperature, kseroza, nelagodna, povišeni kreatinin u krvi, produljeni QT na elektrokardiogramu, povišen INR, produljeno aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vrijeme, povišena ureja u krvi, sovišena laktat dehidrogenaza u krvi, sniženi ukupni proteini, povišen c-reaktivni protein, snižen hematokrit. *Iskustvo nakon stavljanja lijeka na tržište:* zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća. **PREDOZIRANJE:** SVOJSTVA: Trifluridin je nukleozidni analog koji se zasniva na timidinu i ima antineoplastični učinak dok je tipiracilom inhibitor timidin fosforilaze (TPaze). Trifluridin se, nakon ulaska u tumorsku stanicu, fosforilira timidin kinazom, nadalje se metabolizira u stanicama u substrat za sintezu DNA i ugrađuje se izravno u DNA te na taj način sprječava staničnu proliferaciju. Međutim, trifluridin se brzo degradira TPazom i odmah metabolizira primim prolaskom kroz jetru nakon oralne primjene te je stoga u kombinaciji sa inhibitorom TPaze, tipiracilom. **NAČIN I MJESTO IZDAVANJA:** Na recept, u ljekarni. **VELIČINA PAKIRANJA:** Pakiranje sadrži 20, 40 ili 60 film obloženih tableta. **NOSTELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LJEKA U PROMET:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Camot, 92284 Suresnes cedex, Francuska. www.servier.com. **PREDSTAVNIK NOSTELJA ODOBRENJA:** Servier Pharma d.o.o., Tuškanova 37, 10000 Zagreb. **BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LJEKA U PROMET:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete: EU/1/16/1096/001-003; Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete: EU/1/16/1096/004-006.

*Za sve obavijesti o lijeku molimo vidjeti zadnji odobreni Sažetak opisa svojstva lijeka i uputu o lijeku.

Literatura:

1. Sažetak opisa svojstva lijeka Lonsurf, prosinac 2020.
2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19.
3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.

LONSURF je licencni lijek tvrtke Taiho. Taiho i Servier globalno su zajednički razvile LONSURF® i stavile ga na tržište na ugovorenom teritorijama.

LON AD1 C1 2022-23. Samo za zdravstvene radnike. Listopad 2022.

SERVIER
moved by you

ZA BOLESNIKE S RANIM HR+ HER2- RAKOM DOJKE S VISOKIM RIZIKOM OD POVRATA BOLESTI ILI ZA BOLESNICE S HR+ HER2- MRD¹

svakodnevno
Verzenios[®]
abemaciclib
dvaput na dan

ONA TREBA SVU
nadu svijeta
I VIŠE

Verzenios je PRVI i JEDINI CDK4/6 inhibitor odobren za adjuvantno liječenje bolesnika s ranim HR+ HER2- rakom dojke koji imaju pozitivne limfne čvorove i visok rizik od povrata bolesti, i kod bolesnica s HR+ HER2-MRD.¹⁻³

DAJMO JOJ
NADU I VIŠE

SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA VERZENIOS

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr. **Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmom obložene tablete** Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg/28 mg/42 mg laktoze hidrata. **Terapijske indikacije:** *Rani rak dojke:* Verzenios je u kombinaciji s endokrinom terapijom indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (engl. *hormone receptor*, HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) kojima je bolest zahvatila limfne čvorove i koji su izloženi visokom riziku od recidiva (vidjeti dio 5.1). U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi endokrinu terapiju inhibitorom aromataze treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH). *Uznapredovali ili metastatski rak dojke:* Verzenios je indiciran za liječenje žena s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početna endokrina terapija ili u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju. U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi endokrinu terapiju treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom LHRH. **Doziranje:** Liječenje lijekom Verzenios moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka. *Verzenios u kombinaciji s endokrinom terapijom:* Preporučena doza abemacicliba je 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje u kombinaciji s endokrinom terapijom. Za preporučeno doziranje endokrine terapije koja se primjenjuje u kombinaciji s abemaciclibom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tu endokrinu terapiju. **Trajanje liječenja:** *Rani rak dojke* Verzenios treba uzimati neprekidno tijekom dvije godine ili do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. *Uznapredovali ili metastatski rak dojke* Verzenios treba uzimati neprekidno sve dok bolesnica ostvaruje kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ako bolesnik povrti ili propusti dozu lijeka Verzenios, treba ga uputiti da sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu; ne smije uzeti dodatnu dozu. *Prilagodba doze:* Liječenje nekih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid primjene i/ili smanjenje doze. Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku i vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) prije uvođenja lijeka Verzenios, svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, jednom

mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca te sukladno kliničkoj indikaciji. Preporučuje se da prije početka liječenja apsolutni broj neutrofila (ABN) iznosi $\geq 1500/\text{mm}^3$, broj trombocita $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, a razina hemoglobina $\geq 8\ \text{g/dl}$. Istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu abemacicliba potrebno je smanjiti na 100 mg dvaput na dan. U bolesnika kojima je doza abemacicliba već smanjena na 100 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, dozu abemacicliba potrebno je dodatno smanjiti na 50 mg dvaput na dan. U bolesnika kojima je doza abemacicliba već smanjena na 50 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, može se nastaviti s primjenom iste doze abemacicliba uz pomno praćenje mogućih znakova toksičnosti. Druga je mogućnost smanjiti dozu abemacicliba na 50 mg jedanput na dan ili prekinuti liječenje. U slučaju prestanka primjene inhibitora CYP3A4 dozu abemacicliba treba (nakon 3 - 5 poluvjekova inhibitora CYP3A4) povećati na dozu koja se primjenjivala prije uvođenja inhibitora CYP3A4. **Posebne populacije:** Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije abemaciclib treba primjenjivati uz oprez i pažljivo praćenje zbog mogućih znakova toksičnosti. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) preporučuje se smanjiti učestalost primjene na jedanput na dan. Sigurnost i djelotvornost abemacicliba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Verzenios je namijenjen za peroralnu primjenu. Doza se može uzimati s hranom ili bez nje. Ne smije se uzimati s grejpom ili sokom od grejpa. Bolesnici trebaju uzimati dozu svaki dan u približno isto vrijeme. Tabletu treba progutati cijelu (bolesnici ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja). **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** U bolesnika koji su primali abemaciclib prijavljeni su slučajevi neutropenije, viša stopa infekcija nego u bolesnika koji su primali placebo plus endokrinu terapiju, te povišena vrijednosti ALT-a i AST-a. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnika u kojih se razvije neutropenija 3. ili 4. stupnja. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije te liječiti sukladno medicinskoj indikaciji. Ovisno o stupnju VTE a, možda će biti potrebno prilagoditi dozu abemacicliba. Ovisno o razini povišena vrijednosti ALT-a ili AST-a, možda će biti potrebna prilagodba doze abemacicliba. Proljev je najčešća nuspojava. Na prvi znak mekane stolice bolesnici trebaju započeti liječenje antidijaroičima, kao što je loperamid, povećati peroralni unos tekućine i obavijestiti svog liječnika. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis te liječiti sukladno medicinskoj indikaciji. Ovisno o stupnju IBP a/pneumonitisa, možda će biti potrebno prilagoditi dozu abemacicliba. U bolesnika s IBP om/pneumonitisom 3. ili 4. stupnja potrebno je trajno prekinuti liječenje abemaciclibom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu induktora CYP3A4 zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunog nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Abemaciclib se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4. Istodobna primjena abemacicliba s inhibitorima CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije abemacicliba. Treba izbjegavati primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 s abemaciclibom. Ako je istodobna primjena inhibitora CYP3A4 neophodna, dozu abemacicliba treba smanjiti, a nakon toga pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće toksičnosti. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koje se liječe umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A4. Međutim, potrebno ih je pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostalih: karbamazepin, fenitoin, rifampicin i gospinu travu) zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba. Abemaciclib i njegovi glavni aktivni metaboliti inhibiraju bubrežne prijenosnike: prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) te prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina MATE1 i MATE2-K. Moguće su *in vivo* interakcije abemacicliba s klinički značajnim supstratima navedenih prijenosnika, kao što su dofeetilid ili kreatinin. Trenutno nije poznato može li abemaciclib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva. **Nuspojave:** Najčešće su nuspojave proljev, infekcije, neutropenija, leukopenija, anemija, umor, mučnina, povraćanje, alopecija i smanjen tek. *Vrlo česte:* infekcije, neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, smanjen apetit, glavobolja, disgeuzija, omaglica, proljev, povraćanje, mučnina, stomatitis, alopecija, pruritus, osip, pireksija, umor, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze. *Ceste:* pojačano suženje, venska tromboembolija, IBP / pneumonitis, dispepsija, poremećaj noćiju, suha koža, mišićna slabost. *Manje česta:* febrilna neutropenija. **Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/18/1307/001-021 od 27. rujna 2018. **Način i mjesto izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **Datum revizije sažetka opisa svojstava lijeka:** 1. travanj 2022. **Važno:** Samo za zdravstvene radnike. Lijek Verzenios izdaje se na recept. Prije propisivanja lijeka Verzenios molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

CDK4/6 = kinaze 4 i 6 ovisne o ciklinu; MRD = metastatski rak dojke; HR = hormonski receptor; HER2 = receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2.

Reference: **1.** Sažetak opisa svojstava lijeka Verzenios, zadnja odobrena verzija. **2.** Sažetak opisa svojstava lijeka Ibrance, pristup 12.04.2022. **3.** Sažetak opisa svojstava lijeka Kisquali, pristup 12.04.2022.

Važno: Lijek Verzenios izdaje se na recept. Prije propisivanja lijeka Verzenios molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo u RH, Ulica grada Vukovara 269 G, 10 000 Zagreb
Tel: +385 1 2350 999, Fax: +385 1 2305 870

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
PP-AL-HR-0317, 05.10.2022





Herzuma[®]

trastuzumab

CEL-HER-CRO-02/22-ADV

 HEALTHCARE
CELLTRION

Samo za zdravstvene radnike

 **OKTAL PHARMA**
Vaš najbolji izbor

USREDOTOČENI SMO I NA
SIGURNOST I NA
PODNOŠLJIVOST^{1,2}DA BI SE ON MOGAO
USREDOTOČITI NA ONO
ŠTO MU JE VAŽNO
NUBEQA - novi inhibitor androgenih receptora, koji produljuje MFS i OS uz
MINIMALNO OMETANJE SVAKODNEVNOG ŽIVOTA muškaraca s nmCRPC^{1,2}

 Muškarci liječeni kombinacijom
NUBEQA + ADT u odnosu na
samo ADT imali su:

**Medijan
MFS-a
40 MJESECI***
**31%
MANJI RIZIK
od smrti³**
**UČESTALOST NUSPOJAVA
USPOREDIVU
s terapijom samo ADT-om²**
**BEZ POVEĆANJA STOPE
PREKIDA LIJEČENJA
zbog nuspojava²**

 ADT [engl. *androgen deprivation therapy*]: terapija androgenom deprivacijom; MFS [engl. *metastasis-free survival*]: preživljenje bez metastaza; nmCRPC [engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*]: nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju; OS [engl. *overall survival*]: ukupno preživljenje; ND: nije dosegnuo.

Reference: 1. NUBEQA (darolutamid) sažetak opisa svojstava lijeka 10/ 2020. **2.** Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–1246. **3.** Fizazi K, Shore N, Tammela T et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):5514.

**SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA
NUBEQA 300 mg filmom obložene tablete**

▼ **Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Sastav:** *Djelatna tvar:* Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg darolutamida. *Pomoćne tvari:* **Jezgra tablete:** kalcijev hidrogenfosfat, karmelozanatrij, umrežena, laktoza hidrat, magnezijev stearat, povidon; **Film ovojnica:** hipromeloza, laktoza hidrat, makrogol, titanijev dioksid. **Indikacije:** Lijek NUBEQA indiciran je za liječenje nemetastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju (nmCRPC) u odraslih muškaraca u kojih postoji visoki rizik od razvoja metastatske bolesti. **Doziranje i način primjene:** Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate. Preporučena doza je 600 mg darolutamida (dvije tablete od 300 mg) dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1200 mg. U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH). Lijek NUBEQA namijenjen je za peroralnu primjenu. Tablete je potrebno uzeti cijele s hranom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Trudnice ili žene u fertilnoj dobi. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava. Dostupni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni i primjena darolutamida nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava. Potrebno je razmotriti izbor drugog lijeka koji je slabiji induktor CYP3A4 ili Pgp-a. Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava na supstrate BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 jer istodobna primjena s darolutamidom može povećati koncentracije tih supstrata u plazmi. Istodobna primjena s rosuvastatinom mora se izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative. U bolesnika koji u anamnezi imaju faktore rizika za produljenje QT intervala te bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval liječnici moraju prije uvođenja lijeka NUBEQA ocijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave torsades de pointes. Lijek NUBEQA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. **Nuspojave:** *Vrlo česta:* Stanja umora/astenije (uključuje umor i asteniju, letargiju i malaksalost), smanjen broj neutrofila, porast razine bilirubina, porast razine AST-a; *Česta:* ishemijska bolest srca (uključuje arteriosklerozu koronarnih arterija, bolest koronarnih arterija, okluziju koronarnih arterija, stenozu koronarnih arterija, akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, anginu pektoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, ishemijski miokarda), zatajivanje srca (uključuje zatajivanje srca, akutno zatajivanje srca, kronično zatajivanje srca, kongestivno zatajivanje srca, kardijogeni šok), osip, bol u ekstremitetima, bol u kostima i mišićima, prijelomi. **Način izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Datum revizije teksta:** 10/2020. **Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/20/1432/001, EU/1/20/1432/002. **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Njemačka. **Za dodatne informacije o lijeku obratite se na:** Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska; tel. 01/6599-900; medical.croatia@bayer.com. Prije propisivanja molimo vidjeti cjelokupne sažetke opisa svojstava lijeka na: www.ema.europa.eu. Verzija: EU/3.0; HR/1.0 Sve nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode putem www.halmed.hr, a mogu se prijaviti i kompaniji Bayer putem telefona 099/2175 150 ili na pv.croatia@bayer.com. MA-NUB-HR-0001-1 12 Feb 2021

* Medijan MFS-a: 40,4 mjeseca uz kombinaciju NUBEQA + ADT u odnosu na 18,4 mjeseca uz samo ADT; HR: 0,41 (95% CI: 0,34 – 0,50) P<0,001; Medijan OS-a: ND uz kombinaciju NUBEQA + ADT i ND uz samo ADT. HR: 0,69 (95% CI: 0,53 – 0,88) P=0,0034; Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 8,9% uz kombinaciju NUBEQA + ADT u odnosu na 8,7% uz samo ADT.^{1,2}


 Bayer d.o.o.
Radnička cesta 80
10000 Zagreb
Tel. 01/6599900
www.bayer.hr
Samo za zdravstvene radnike.

 PP-NUB-HR-0018-1
13 May 2021

NUBEQA®
(darolutamid) 300 mg
tablete

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

PLIVA | teva

LONQUEX
lipegfilgrastim

**Sigurniji
put**

1,2

Izvor: 1. Mairoux J. et al. The Press 25 (2016) 27-33; 2. Bonifantio et al. BMC Cancer 2013, 13:386;

NAPOMENA: Lonquex[®] je lijek koji se koristi za liječenje bolesti krvi koje su povezane s leukemijom i drugim bolestima krvi. Lonquex[®] je lijek koji se koristi za liječenje bolesti krvi koje su povezane s leukemijom i drugim bolestima krvi. Lonquex[®] je lijek koji se koristi za liječenje bolesti krvi koje su povezane s leukemijom i drugim bolestima krvi.

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Pitala baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: +385 1 3720 000; Fax: +385 1 3720 111; www.pliva.hr; www.plivamed.net



ErleadaTM
(apalutamid) tablete

