



LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Utemeljen 1877.

Founded 1877

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR



HDIO

Hrvatsko društvo za
internističku onkologiju

15. KONGRES

Hrvatskog društva za internističku onkologiju
HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem

9. – 12. STUDENOG 2023. | RADISSON BLU HOTEL, SPLIT



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

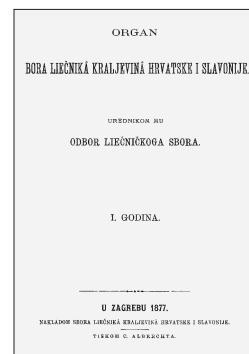
LIJEČNIČKI VJESNIK

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

Osnivači i izdavači

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača

ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik

BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora

Željko Ferenčić

Tajnica redakcije

Draženska Kontek

Naslovnica

KONTRAST

Tehnički urednik

Goran Vlahović

Slog

„Gredice“ – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Web stranica

Alen Babacanli

Zagreb, 2023.

SAVJET

Predsjednik

Mladen Belicza

Članovi

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (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 recenzije.

Rukopisi 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 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (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 27 eura + 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

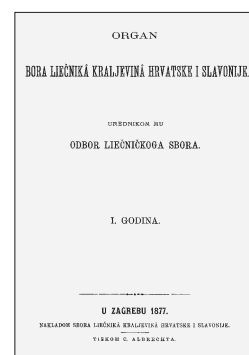
THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

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 2023

ADVISORY BOARD

President

Mladen Belicza

Members

Nada Čikeš (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (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 Fuchsjaeger (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 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 42 euros (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 27 euros + 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>



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR



HDIO

Hrvatsko društvo za
internističku onkologiju

15. KONGRES

Hrvatskog društva za internističku onkologiju
HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem

9. – 12. STUDENOG 2023. | RADISSON BLU HOTEL, SPLIT

UREDNICI

STJEPKO PLEŠTINA
NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ
DORA TOMEK HAMZIĆ
TAJANA SILOVSKI

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, Anamarija Kovač Peić, Tatjana Ladenhauser, Mario Nalbani, Sanja Pleština, Juraj Prejac, Ana Tečić Vuger, Dora Tomek Hamzić, Ljubica Vazdar, Željko Vojnović

ZNANSTVENI ODBOR

Vesna Bišof, Renata Dobrila Dintinjana, Marko Jakopović, Mario Šekerija, 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, <https://www.penta-zagreb.hr>

TEME

- Podaci o pojavnosti i smrtnosti od zloćudnih bolesti u RH – što se mijenja?
- 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 2023., te drugih, međunarodnih skupova koje imaju utjecaj na našu kliničku praksu
- Gdje smo s reformom zdravstva i Nacionalnom strategijom borbe protiv raka i što smo do sada implemtilirali od „Akcijskog plana“

Sadržaj / Contents

Uvodna riječ / Introductory word	XII
Program / Programme	XIII

15. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

SAŽETCI PREDAVANJA – HDIO 2023 | LECTURE ABSTRACTS – HDIO 2023

In extenso rad u prilogu | In extenso article attached

<i>Anuška Budisavljević, Renata Kelemenić-Dražin</i> Ishodi liječenja i organizacija onkološke skrbi, komparacija Hrvatske i zemalja u okruženju.	1
<i>Treatment outcomes and organization of oncology care, comparison of Croatia and surrounding countries</i>	1
SEKCIJA TUMORI SŽS, GLAVE I VRATA / CNS, HEAD AND NECK SESSION	2
<i>Ljubica Vazdar</i> Novosti s ASCO i ESMO kongresa u liječenju tumora glave i vrata	2
<i>News on head and neck cancer from ASCO and ESMO congress</i>	3
<i>Marija Skoblar Vidmar</i> Leptomeningeal carcinomatosis: a diagnostic and therapeutic challenge.	3
<i>Marin Prpić, Neva Purgar Levarda, Dora Franceschi, Davor Kust, Ana Fröbe</i> Primjena imunoterapije u nemetastatskom planocelularnom raku glave i vrata	4
<i>Application of immunotherapy in non-metastatic squamous cell cancer of the head and neck</i>	4
SEKCIJA TUMORI PLUĆA / LUNG TUMORS SESSION	5
<i>Iva Skočilić, Dragan Trivanović</i> Lokalno uznapredovali rak pluća	5
<i>Locally advanced lung cancer</i>	6
SEKCIJA PROBAVNI TUMORI / DIGESTIVE TUMORS SESSION	6
<i>Dora Tomek Hamzić, Domina Kekez, Borislav Belev</i> Lokalno uznapredovali karcinom gušterače – prikaz slučaja	6
<i>Locally advanced pancreatic cancer – case presentation</i>	7
<i>Domina Kekez</i> Prikaz slučaja – HCC – koji je optimalni koncept liječenja?	8
<i>Case presentation – HCC – what is the optimal treatment concept?</i>	8
<i>Dragan Trivanović</i> Novosti s AACR, koji nam novi lijekovi dolaze u budućnosti?	9
<i>News from AACR, what new drugs are coming our way in the future?</i>	9

SEKCIJA MELANOM, MEZENHIMALNI I RIJETKI TUMORI / MELANOMA, SARCOMA AND RARE TUMORS SESSION	10
<i>Tatjana Ladenhauser</i>	
Iskustva jednog centra u liječenju lokaliziranog osteosarkoma	10
<i>Single center experience – localized osteosarcoma treatment.</i>	11
SEKCIJA RAK DOJKE / BREAST CANCER SESSION	11
<i>Karla Zekulić, Anamarija Kovač Peić</i>	
Trenutne mogućnosti liječenja i novi horizonti u liječenju trostruko negativnog raka dojke	11
<i>Current treatment options and new horizons in the treatment of triple negative breast cancer</i>	12
<i>Ivana Matanić, Iva Kukulj Gjergjaj, Nikolina Lonjak, Natalija Dedić Plavetić, Tajana Silovski, Stela Bulimbašić</i>	
HR+ pozitivan rak dojke, prikaz slučaja i rasprava	13
<i>HR+ breast cancer; case report and panel discussion</i>	14
<i>Jurica Vrbanec, Marina Popović</i>	
Izazovi u liječenju HER2 pozitivnog raka dojke u svakodnevnoj kliničkoj praksi – prikaz slučaja	14
<i>Challenges in the treatment of HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice – a case presentation</i>	15
SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA / YOUNG ONCOLOGISTS SESSION	16
<i>Iva Nikles</i>	
Što je uopće „survivorship“ i zašto je važan?	16
<i>What is survivorship anyway and why is it important?</i>	16
<i>Ivana Kukec, Ivona Poljak</i>	
Psihološki, socijalni i ekonomski aspekti raka	17
<i>Psychosocial and Economic Aspects of Cancer Survivorship</i>	17
SEKCIJA GINEKOLOŠKIH TUMORA / GYNECOLOGICAL TUMORS SESSION	18
<i>Marija Milković Periša</i>	
Novi molekularni biomarkeri u karcinomu endometrija – pogled patologa	18
<i>New molecular biomarkers in endometrial carcinoma – view of pathologist.</i>	18
<i>Tihana Boraska Jelavić</i>	
Liječenje metastatskog karcinoma vrata maternice – uloga imunoterapije	19
<i>The treatment of metastatic cervical cancer – the role of immunotherapy</i>	20
SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI / UROGENITAL TUMORS SESSION	21
<i>Ivan Vičić, Maja Baučić</i>	
Pozitronska emisijska tomografija specifičnim membranskim antigenom prostate (PSMA PET/CT) u bolesnika s biokemijskim povratom bolesti nakon provedenog lokalnog liječenja: prikaz slučaja	21
<i>Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography scan (PSMA PET/CT) in a patient with a biochemical recurrence after definitive local therapy: case report</i>	22

In extenso rad u prilogu | In extenso article attached

Martina Mladinović, Milena Grnjidić

Metastatski hormon – osjetljivi karcinom prostate – kako odabrati ADT partnera?	23
<i>Metastatic hormone – sensitive prostate cancer</i> – how to choose an ADT partner?	23

Zrna Antunac Golubić

Novosti u liječenju urotelnog karcinoma	24
<i>News in the treatment of urothelial cancer</i>	25

Anamarija Kovač Peić

Izazovi i iskustva u liječenju uroonkoloških bolesnika u nekliničkim centrima	25
<i>Challenges and experiences in the treatment of uro-oncology patients</i> <i>in non-clinical centers</i>	26

SEKCIJA POTPORNE I PALIJATIVNE MEDICINE **/ SUPPORTIVE AND PALLIATIVE TREATMENT SESSION** 26

Ana Borovečki

Što znači dobra smrt za Hrvate?	26
<i>What is considered “good death” for Croats?</i>	27

SAŽETCI POSTERA | POSTER ABSTRACTS

Marin Golčić, Luka Simetić, Davorin Herceg, Krešimir Blažičević, Gordana Kendel-Jovanović,
Ivan Dražić, Andrej Belančić, Nataša Skočibušić, Dora Palčevski, Igor Rubinić,
Vera Vlahović-Palčevski, Renata Dobrila-Dintinjana, Stjepko Pleština

Metagenomska analiza crijevnog mikrobioma u pacijenata s kompletnim i održanim odgovorom na imunoterapiju inhibitorima kontrolnih točaka	28
<i>Metagenomic analysis of the gut microbiome in patients</i> <i>with a complete and sustained response to immunotherapy</i> <i>with checkpoint inhibitor</i>	29

Gordan Adžić, Hana Lučev, Lea Toula, Irma Goršić, Nikša Librenjak, Domina Kekez,
Juraj Prejac, Stjepko Pleština

Ishodi bolesnika s uznapredovalim karcinomom pankreasa liječenih drugom linijom kemoterapije u KBC Zagreb	30
<i>Outcomes of patients with advanced pancreatic cancer treated</i> <i>with second-line chemotherapy in UHC Zagreb</i>	30

Renata Kelemenić-Dražin, Anuška Budisavljević

Boljom organizacijom onkološke skrbi do boljih ishoda	31
<i>Better Cancer Care for Better Cancer Outcomes</i>	31

Dino Belić, Luka Perić, Ilijan Tomaš, Tatjana Ladenhauser

Ukorak s trendovima: Atezolizumab uz bevacizumab za liječenje neoperabilnog hepatocelularnog karcinoma	32
<i>Hepatocellular carcinoma, future perspective</i>	33

Hana Lučev, Gordan Adžić, Domina Kekez, Lea Toula, Ivo Dilber, Irma Goršić,
Nikša Librenjak, Juraj Prejac, Stjepko Pleština

Fazni kut kao prognostički čimbenik kod metastatskog karcinoma debelog crijeva	33
<i>Phase angle as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer</i>	34

<i>Tihana Klarica Gembić, Tamara Gulić, Damir Grebić, Domagoj Kustić, Jasna Nekić, Sara Bilić Knežević</i>	
Prognostički značaj ekspresije androgenih receptora u karcinomu dojke s metastazama u limfnim čvorovima čuvarima	35
<i>Prognostic role of androgen receptors in sentinel lymph node positive breast cancer</i>	35
<i>Tihana Klarica Gembić, Damir Grebić, Tamara Gulić, Domagoj Kustić, Jasna Nekić, Sara Bilić Knežević</i>	
Čimbenici rizika pojavnosti metastaza u limfnim čvorovima nečuvarima u ranom stadiju karcinoma dojke	36
<i>Determinants for non-sentinel lymph node metastasis in early-stage breast cancer</i>	37
<i>Damir Vučinić, Dag Zahirović, Đeni Smilović Radojčić, Jasna Marušić, Ivana Mikolašević</i>	
Meduloblastom malog mozga u odraslih: serije slučajeva	37
<i>Adult medulloblastoma: a case series</i>	38
<i>Klara Bardač, Sandra Bašić-Kinda, Tajana Silovski, Natalija Dedić Plavetić</i>	
Izostanak serokonverzije u COVID-19 infekciji tijekom neoadjuvantne kemoterapije za HER-2 pozitivni karcinom dojke i nakon terapije održavanja obinutuzumabom za folikularni limfom	39
<i>Lack of seroconversion in COVID-19 infection during neoadjuvant chemotherapy for HER-2 positive breast carcinoma and following maintenance therapy with obinutuzumab for follicular lymphoma</i>	40
<i>Martina Mladinović, Ivana Matanić, Ivan Vičić, Šime Bušelić, Iva Kukul Gjergjaj, Anđela Nadinić, Milena Gnjidić, Marija Gamulin, Zrna Antunac Golubić, Ana Koši Kunac, Borislav Belev, Nikola Knežević, Luka Penezić, Tomislav Sambolić, Željko Kaštelan, Stela Bulimbašić</i>	
Analiza retroperitonealnih limfadenektomija kod neseminoma u petogodišnjem razdoblju – KBC Zagreb	41
<i>Analysis of retroperitoneal lymphadenectomies in non-seminoma in a five-years period – UHC Zagreb</i>	42
<i>Antonio Bulum, Eugen Divjak, Marta Bulum, Gordana Ivanac</i>	
Procjena učinka neoadjuvantne kemoterapije karcinoma dojke sonoelastografijom posmičnog vala u usporedbi s procjenom magnetskom rezonancijom – preliminarni rezultati	43
<i>Assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using shear wave elastography</i>	43
<i>Lea Toula, Gordan Adžić, Hana Lučev, Irma Goršić, Domina Kekez, Nikša Librenjak, Krešimir Blažičević, Borislav Belev, Davorin Herceg, Stjepko Pleština</i>	
Iskustva KBC-a Zagreb s primjenom kemoterapije putem elastomernih pumpi	44
<i>UHC Zagreb experience with chemotherapy delivered by elastomeric pumps</i>	44
<i>Andro Dolić, Nikolina Lonjak, Mihaela Trajbar, Karla Zekulić, Josipa Meštrović, Petra Linarić, Ljubica Vazdar, Robert Šeparović</i>	
Omjer neutrofila i limfocita kao prediktivni faktor za razvitak imunološki posredovanih nuspojava	45
<i>Neutrophile-to-lymphocyte ratio as a predictive factor for development of immune-related adverse events</i>	46
<i>Slavica Zubčić Krsto, Iva Škifić, Anela Tolić, Mirisa Tokić, Sara Bilić Knežević, Ivo Diber, Ivan Zrilić, Vesna Telesmanić Dobrić</i>	
Dugo preživljenje bolesnice s SCLC i višestrukim moždanim presadnicama	46
<i>Long follow up of a patient with small cell lung cancer and brain metastases</i>	47

<i>Ivona Badovinac, Laura Novak, Jasna Marušić, Iva Skočilić, Lana Bolf Perić, Anita Beg, Nevena Polić, Damir Vučinić, Renata Dobriša-Dintinjana, Ivana Mikolašević</i>	
Fazni kut kao prediktor nuspojava kod pacijenata liječenih kemoterapijom	48
<i>Phase angle as a predictor of side effects in patients treated with chemotherapy</i>	48
<i>Ivona Jerković, Dag Zahirović, Eleonora Cini Tešar, Arnela Redžović, Jasna Marušić, Lana Bolf Perić, Iva Skočilić, Damir Vučinić, Ivana Mikolašević</i>	
Adenokarcinom prostate sa sarkomatoidnom diferencijacijom: prikaz slučaja i pregled literature	49
<i>Adenocarcinoma of the prostate with sarcomatous differentiation: case report and literature review</i>	50
<i>Ana Kelečić, Katarina Čular, Dora Gudelj, Iva Kukul Gjergjaj, Lea Toula, Kristina Kanceljak, Marko Lovrić, Marija Križić, Marina Popović, Natalija Dedić Plavetić, Stela Bulimbašić, Marija Milković Periša, Irena Veliki Dalić, Tajana Silovski</i>	
Utjecaj menopausalnog statusa na ishod neoadjuvantnog liječenja ranog raka dojke	50
<i>Impact of menopausal status on neoadjuvant treatment outcome in early breast cancer</i>	51
<i>Jurica Vrbanec, Ana Kelečić, Davorin Herceg, Krešimir Blažičević, Anita Breški, Snježana Dotlić, Marija Milavić, Luka Simetić</i>	
Sarkomi s CIC-preuredbom gena: prikaz serije slučajeva	52
<i>CIC-rearranged sarcomas: a case report series</i>	53
<i>Petra Puž Britvić, Ivana Tirić, Elizabeta Horvatić, Andreja Lukić Suknaić, Vanja Posavec, Tomislav Bruketa</i>	
Od nespecifičnog mezenteritisa do mezotelioma: dijagnostički izazovi i dvojbe	54
<i>From nonspecific mesenteritis to mesothelioma: diagnostic challenges and doubts</i>	55
<i>Tamara Micić, Petra Popović, Dragan Trivanović</i>	
Rak pluća u Istarskoj županiji	55
<i>Lung Cancer in Istrian County</i>	56
<i>Karla Zekulić, Josipa Meštrović, Petra Linarić, Jurica Vrbanec, Andro Dolić, Lea Ledinsky, Nikolina Lonjak, Mihaela Trajbar, Ljubica Vazdar, Ana Tečić Vuger, Robert Šeparović</i>	
Odnos TRG (tumor regression grade) na magnetskoj rezonanci sa patološki kompletnim odgovorom (pCR) kod pacijenata s rakom rektuma liječenih totalnom neoadjuvantnom terapijom (TNT) u Klinici za tumore u Zagrebu tijekom 2022. godine.	57
<i>Correlation of magnetic resonance tumor regression grade (MR-TRG) with pathologic complete response (pCR) in patients treated with total neoadjuvant therapy (TNT) for rectal cancer in University Hospital for Tumors Zagreb in year 2022</i>	57
<i>Šime Bušelić, Milena Gnjidić</i>	
Sindrom preklapanja mijastenija/miozitis/miokarditis: rijetka nuspojava imunoterapije: prikaz slučaja.	58
<i>Myasthenia/ myositis/ myocarditis overlap syndrome: a rare immune-related adverse event – case report</i>	59
<i>Kristina Kanceljak, Gordan Adžić, Domina Kekez, Nikša Librenjak, Juraj Prejac, Stjepko Pleština, Irma Goršić</i>	
Monoterapija pembrolizumabom kao terapijska opcija kod metastatskog karcinoma želuca – prikaz slučaja.	59
<i>Pembrolizumab monotherapy as a choice of therapy in metastatic gastric cancer – case report</i>	60

Andela Nadinić, Iva Kukal Gjergjaj, Martina Mladinović, Ivana Matanić,
Ivan Vičić, Šime Bušelić, Zrna Antunac Golubić, Milena Gnjidić, Marija Gamulin,
Ana Koši Kunac, Borislav Belev, Stela Bulimbašić

**Uloga nefrektomije u eri imunoterapije – dvogodišnje iskustvo
s dvojnog imunoterapijom u liječenju metastatskog svjetlostaničnog raka bubrega
u Kliničkom bolničkom centru Zagreb** 61

*The role of nephrectomy in the era of immunotherapy:
a two-year experience with dual immunotherapy in the treatment
of metastatic clear cell renal carcinoma (ccRCC) at University Hospital Centre Zagreb* 62

Ivona Badovinac, Laura Novak, Eleonora Cini Tešar, Jasna Marušić, Iva Skočilić,
Anita Beg, Nevena Polić, Damir Vučinić, Renata Dobrila-Dintinjana, Ivana Mikolašević

**Prevenција sarkopenije u bolesnika s karcinomom prostate i dojke
– prospektivna, randomizirana studija** 63

*Sarcopenia prevention in prostate and breast cancer patients
– prospective, randomized study* 63

Marija Križić, Tajana Silovski, Marina Popović, Natalija Dedić Plavetić

**Bolesnice s HER2-pozitivnim rakom dojke i moždanim metastazama
u tijeku prve linije liječenja: “Real-world” podaci iz KBC Zagreb.** 64

*HER2-positive breast cancer patients with brain metastases
during first-line therapy: Real-world data from UHC Zagreb* 65

Stela Bulimbašić, Laura Karabaić, Marija Gamulin, Milena Gnjidić, Borislav Belev,
Zrna Antunac Golubić, Ana Koši Kunac, Marijana Ćorić

**Značaj imunohistokemijskog određivanja PD-L1 statusa
u odluci o liječenju urotelnog karcinoma.** 65

*The role of immunohistochemical evaluation of PD-L1 status
in selection of treatment for urothelial cancer* 66

Elena Cahun, Tony Rumora, Matea Bilić-Pavlinović, Laura Barta, Tihana Friščić Mutić,
Tajana Silovski, Natalija Dedić Plavetić

**Mijelodisplastični sindrom dijagnosticiran tijekom liječenja HR pozitivnog,
HER2 negativnog metastatskog raka dojke ribociklibom** 67

*Myelodysplastic syndrome diagnosed during ribociclib therapy for HR positive,
HER2 negative metastatic breast cancer* 67

Antonela Njavro, Mirela Kekić, Jure Murgić, Marijana Jazvić, Marija Gamulin, Milena Gnjidić,
Ivo Dilber, Slavica Zubčić Krišto, Maja Drežnjak Madunić, Mirela Šambić Penc, Matea Balen,
Anamarija Kovač Peić, Tomislav Omrčen, Anuška Budisavljević, Lana Jajac Bručić,
Dag Zahirović, Ana Fröbe

**Avelumab kao terapija održavanja u uznapredovalom urotelnom karcinomu
– hrvatska iskustva** 68

*Avelumab as maintenance after platinum-based chemotherapy
in advanced urothelial cancer (aUC) – Croatian experience* 69

IN EXTENSO RADovi | IN EXTENSO ARTICLES

Emil Vrkljan, Igor Petrović, Petar Matošević, Ivan Romić, Goran Pavlek, Tomislav Bubalo,
Jurica Žedelj, Ivan Šeparović, Josip Mavrek, Tea Banić, Hrvoje Silovski

Nove metode probira za rano otkrivanje raka kolorektuma 71

New screening methods for early colorectal cancer detection 71

Ivana Vukovac Šokec, Borislav Belev, Ivo Dilber

Stečeni nedostatak faktora XIII u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela. 77

Acquired factor XIII deficiency in a patient with cancer of unknown primary origin (CUP). 77

<i>Davorin Herceg, Gordana Horvatić Herceg</i>	
Radioaktivni obilježivač ⁶⁸Ga-FAPI (inhibitor proteina aktiviranih fibroblasta) u pozitronskom emisijskom tomografskom (PET) oslikavanju sarkoma mekih tkiva (SMT)	82
<i>Radiotracer ⁶⁸Ga-FAPI (activated fibroblast protein inhibitor) in positron emission tomography (PET) imaging of soft tissue sarcoma (STS)</i>	83
<i>Anuška Budisavljević, Renata Kelemenić-Dražin</i>	
Ishodi liječenja i organizacija onkološke skrbi, komparacija Hrvatske i zemalja u okruženju	85
<i>Treatment outcomes and organisation of oncology care, comparison of Croatia and surrounding countries</i>	85
<i>Milena Gnjidić</i>	
Inhibitori kontrolnih točaka i bubreg	88
<i>Immune checkpoint inhibitors and the kidney</i>	92
<i>Marko Lovrić, Josip Mavrek, Katarina Čular, Dora Gudelj, Kristina Kanceljak, Tonći Vodopić, Majana Soče, Sanda Bubanović, Hrvoje Silovski</i>	
Očuvanje plodnosti nakon neoadjuvantnog kemoradioterapijskog liječenja u bolesnica s rakom rektuma	96
<i>Fertility preservation in women after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer management</i>	96
<i>Matea Bilić-Pavlinović, Tony Rumora, Laura Barta, Elena Cahun, Tihana Friščić Mutić, Tajana Silovski, Natalija Dedić Plavetić</i>	
Mijelodisplastični sindrom dijagnosticiran tijekom liječenja ribociklibom hormonski pozitivnog, Her2 negativnog metastatskog raka dojke – prikaz slučaja i pregled literature	100
<i>Myelodysplastic syndrome diagnosed in the course of ribociclib therapy of hormone positive, Her2 negative metastatic breast cancer – a case report and literature review</i>	100
<i>Martina Mladinović, Milena Gnjidić, Borislav Belev</i>	
Metastatski hormon-osjetljivi karcinom prostate – odabir ADT partnera	107
<i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer – choosing an ADT partner</i>	110
Kazalo autora Author's index	114

Uvodna riječ | Introductory word

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

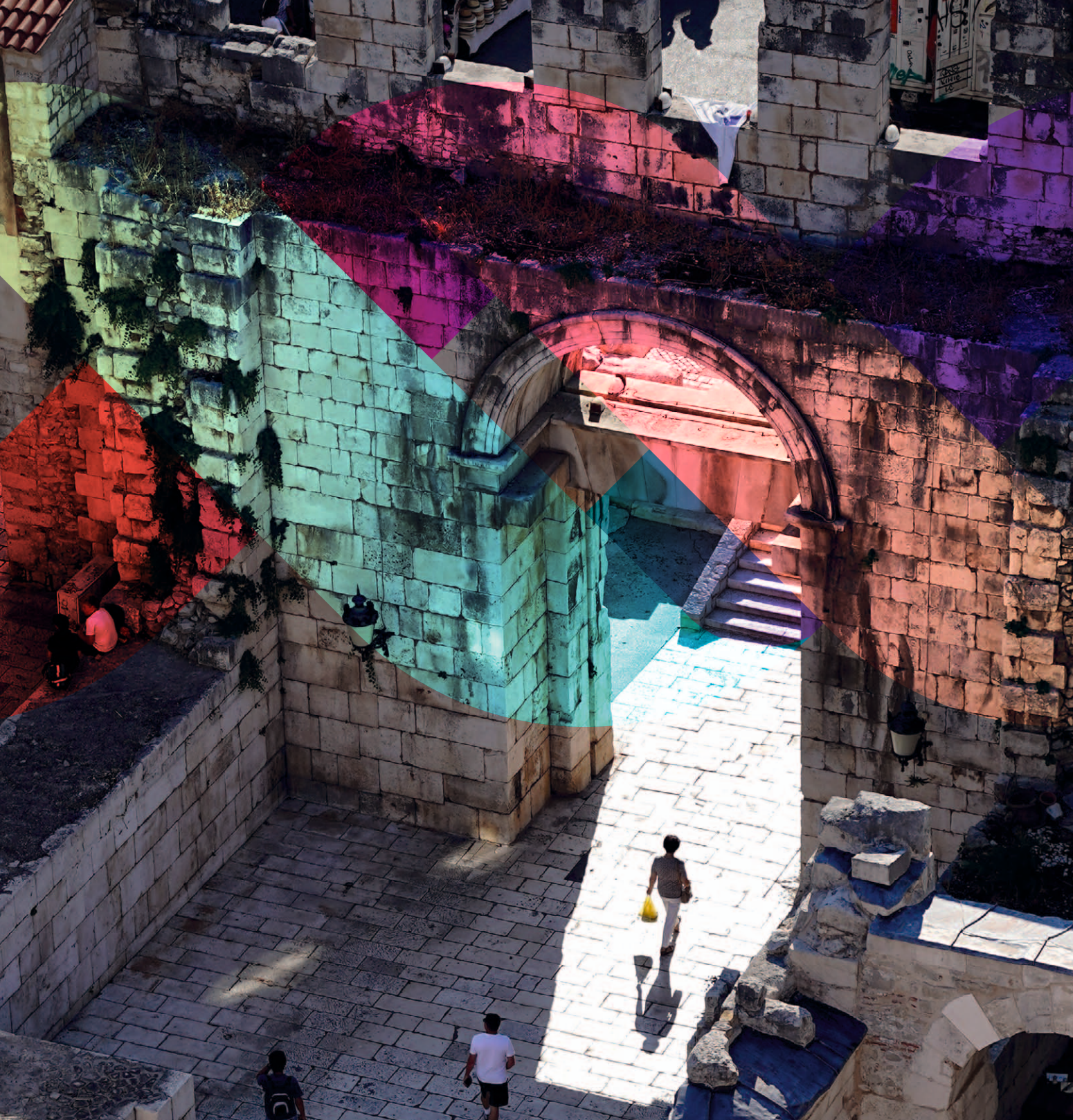
Zloćudne bolesti predstavljaju sve veći javnozdravstveni problem svugdje u svijetu. Prvi su uzrok smrtnosti u radno aktivnoj populaciji mlađih od 65 godina u Hrvatskoj. Još je velika razlika između ishoda liječenja kod nas i u najrazvijenijim zemljama EU kojimj pripadamo. Svjedočimo daljnjem napretku onkologije, u svijetu, ali i u nas, iz godine u godinu, od našeg kongresa do idućeg. Što možemo više i bolje? Mnogo je zanimljivosti o kojima ćemo imati prilike raspraviti na 15. kongresu Hrvatskog društva za internističku onkologiju s međunarodnim sudjelovanjem, koji će se održati u Radisson Blu Hotelu Split, od 09. do 12. studenog 2023.

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 pobolšanju ishoda liječenja naših bolesnika. Kao i do sada, trudit ćemo se osigurati sudjelovanje svih struka koje u zbrinjavanju onkoloških bolesnika trebaju sudjelovati, od inicijalne dijagnostike do rehabilitacije, osobito mladih.

Dobro došli u Split na 15. Kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem!

Stjepko Pleština

Predsjednik Hrvatskog društva za internističku onkologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HDIO)



PROGRAM

13:00 – 20:00

Registracija sudionika / Registration

15:00 – 15:10

**OTVARANJE KONGRESA
CONGRESS OPENING**

15:10 – 15:30

Mario Šekerija

Epidemiologija raka u Hrvatskoj – gdje smo i kuda idemo?

Cancer epidemiology in Croatia – where are we and where are we going?

15:30 – 16:00

Anuška Budisavljević, Renata Kelemenić

Ishodi liječenja i organizacija onkološke skrbi, komparacija Hrvatske i zemalja u okruženju

Treatment outcomes and organization of oncology care, comparison of Croatia and neighboring countries

16:00 – 16:45

PANEL RASPRAVA

Jesmo li na tragu smanjenja smrtnosti od zloćudnih bolesti i poboljšanja ishoda liječenja – kojih i kako ćemo ih pratiti?

Are we on track to reduce mortality from malignant diseases and improve treatment outcomes – which ones and how will we monitor them?

Predstavnici stručnih društava HR i SLO, MiZ, HZJZ, HZZO, udruge bolesnika

Representatives of professional societies of HR and SLO, MiZ, HZJZ, HZZO, patient association

16:45 – 17:05

**SEKCIJA SUPORTIVNO I PALIJATIVNO LIJEČENJE
ONKOLOŠKIH BOLESNIKA**

**SESSION SUPPORTIVE AND PALLIATIVE TREATMENT OF
ONCOLOGY PATIENTS**

Maurizio Muscarritoli, Borislav Belev

Pronto protokol Pronto protocol

17:05 – 17:20

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDAVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

17:20 – 18:05

SATELITSKI SIMPOZIJ ROCHE
SATELLITE SYMPOSIUM ROCHE

Put prema boljim ishodima liječenja

The path towards better treatment outcomes

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

Predavači / Lecturers: **Tomaš Büchler, Natalija Dedić Plavetić, Nina Dabelić**

18:05 – 18:50

SATELITSKI SIMPOZIJ AstraZeneca
SATELLITE SYMPOSIUM AstraZeneca

Precizna onkologija: Sudbina Pan-Tumor koncepta

Precision Oncology: Destiny of Pan-Tumour concept

Moderator / Moderator: **Snježana Tomić**

Predavači / Lecturers: **Stjepko Pleština, Eduard Vrdoljak, Natalija Dedić Plavetić, Marko Jakopović**

18:50 – 19:55

SATELITSKI SIMPOZIJ BMS
SATELLITE SYMPOSIUM BMS

Razmjena iskustva liječenja imunoterapijom temeljenom na nivolumabu različitih vrsta tumora i stadija bolesti

Sharing experience of nivolumab-based immuno-oncology (IO) treatment across multiple tumor types and disease stages

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

18:50 – 19:00

Stjepko Pleština
Uvod / Introduction

19:00 – 19:15

Davorin Herceg
Iskustvo u liječenju melanoma
Experience in melanoma

19:15 – 19:30

Marko Jakopović
Iskustvo u liječenju torakalnih tumora (MPM, NSCLC)
Experience in thoracic indications (MPM, NSCLC)

19:30 – 19:45

Marija Gamulin
Iskustvo u liječenju raka bubrega
Experience in RCC

19:45 – 19:55

Rasprava / Discussion

20:00 – 21:00

VEČERA DOBRODOŠLICE
WELCOME DINNER

07:30 – 18:30 Registracija sudionika / Registration

08:00 – 09:00 **SEKCIJA TUMORI SŽS, GLAVE I VRATA**
CNS, HEAD&NECK SESSION

Moderatori / Moderators: Vesna Bišof, Ana Mišir Krpan, Zoran Rakušić, Marija Skoblar, Majana Soče, Ljubica Vazdar

08:00 – 08:15 **Ljubica Vazdar**
Novosti s ASCO i ESMO kongresa
News from the ASCO and ESMO congresses

08:15 – 08:30 **Marija Skoblar Vidmar**
Leptomeningealna karcinomatoza: dijagnostički i terapijski izazov
Leptomeningeal carcinomatosis: a diagnostic and therapeutic challenge

08:30 – 08:45 **Ana Mišir Krpan**
Profilaktičko zračenje mozga: pro et contra
Prophylactic brain irradiation: pro et contra

08:45 – 09:00 **Marin Prpić**
Primjena imunoterapije u nemetastatskom planocelularnom raku glave i vrata
Application of immunotherapy in non-metastatic squamous cell cancer of the head and neck

09:00 – 09:20 **SATELITSKI SIMPOZIJ EWOPHARMA**
SATELLITE SYMPOSIUM EWOPHARMA

Uloga lenvatiniba u liječenju progresivnog karcinoma štitnjače refraktornog na radioaktivni jod
The role of lenvatinib in the treatment of progressive differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine

Borislav Belev

09:20 – 09:50

SATELITSKI SIMPOZIJ MSD
SATELLITE SYMPOSIUM MSD

Pembrolizumab u liječenju metastatskog ili rekurentnog
neresektabilnog HNSCC: Personalizirani pristup liječenju!
Pembrolizumab in the treatment of metastatic or recurrent
unresectable HNSCC: A personalized approach

Predavač / Speaker: **Vesna Bišof**

09:00 – 09:30

SATELITSKI SIMPOZIJ AstraZeneca
SATELLITE SYMPOSIUM AstraZeneca

Rani stadiji raka pluća u kliničkoj praksi
Clinical practice in early stages of lung cancer

Moderator / Moderator: **Miroslav Samaržija**

Predavači / Lecturers: **Sonja Badovinac, Marijo Boban,
Joško Juričić**

09:30 – 10:00

SATELITSKI SIMPOZIJ ROCHE
SATELLITE SYMPOSIUM ROCHE

Mijenjamo zajedno ishode liječenja bolesnika s ranim rakom pluća
Changing together the clinical outcomes in early lung cancer

Moderator / Moderator: **Miroslav Samaržija**

Predavači / Lecturers: **Sanja Pleština, Marko Jakopović**

10:00 – 11:00

SEKCIJA TUMORI PLUĆA
LUNG TUMORS SESSION

Moderatori / Moderators: Marko Jakopović, Sanja Pleština, Miroslav Samaržija, Dragan Trivanović

Panelisti / Panelists: Maja Hrabak Paar, Goran Madžarac, Snježana Tomić, Marijo Boban

10:00 – 10:30

Marko Jakopović, Lidija Ljubičić

Rak pluća – Je li vrijeme za perioperativno liječenje raka pluća?

Lung cancer – Is it time for perioperative treatment of lung cancer?

10:30 – 11:00

Dragan Trivanović, Iva Skočilić

Lokalno uznapredovali rak pluća

Locally advanced lung cancer

11:00 – 11:30

SEKCIJA SUPORTIVNO I PALIJATIVNO LIJEČENJE
ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

SESSION SUPPORTIVE AND PALLIATIVE TREATMENT
OF ONCOLOGICAL PATIENTS

Invazivni postupci u palijativnoj medicini – kada i kome?

Invasive procedures in palliative medicine – when and for whom?

11:00 – 11:15

Sonja Badovinac

Mjesto interventne pulmologije u palijativnom zbrinjavanju onkoloških bolesnika

The place of interventional pulmonology in the palliative care of cancer patients

11:15 – 11:30

Dražen Perkov

Uloga stentiranja u palijativnom zbrinjavanju onkoloških bolesnika sa sindromom gornje šuplje vene

The role of stenting in the palliative care of cancer patients with superior vena cava syndrome

11:30 – 11:45

**PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING**

11:45 – 12:15

**SEKCIJA TUMORI PLUĆA
LUNG TUMORS SESSION**

Moderatori / Moderators: Marko Jakopović, Sanja Pleština, Miroslav Samaržija, Dragan Trivanović

Panelisti / Panelists: Maja Hrabak Paar, Goran Madžarac, Snježana Tomić, Marijo Boban

Sanja Pleština, Ana Bačelić Gabelica

Novosti u liječenju metastatskog raka pluća nemalih stanica
Innovations in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer

12:15 – 13:00

**SATELITSKI SIMPOZIJ MSD
SATELLITE SYMPOSIUM MSD**

Pembrolizumab u liječenju ranog i metastatskog raka pluća – bez obzira na PD-L1 ekspresiju Vaših bolesnika

Pembrolizumab in early and metastatic lung cancer treatment – regardless of PD-L1 expression

Panelisti / Panelists: Marko Jakopović, Sanja Pleština

13:00 – 13:30

SATELITSKI SIMPOZIJ PFIZER
SATELLITE SYMPOSIUM PFIZER

Optimalno prvolinijsko liječenje kod ALK+ NSCLC bolesnika
Optimal first-line treatment for metastatic ALK+ non-small cell lung cancer

Miroslav Samaržija

Čimbenici koji određuju terapijski izbor u 1L

Factors that affecting therapeutic choice in 1L

Sanja Pleština

Ima li razlike između ALK inhibitora u 1L?

Are there any differences among ALK inhibitors in 1L

Marko Jakopović

Zašto primijeniti lorlatinib u 1L

Why to choose lorlatinib in 1L

13:30 – 14:00

SATELITSKI SIMPOZIJ AMGEN
SATELLITE SYMPOSIUM AMGEN

Učinkovitost sotorasiba u liječenju KRAS G12C-mutiranog NSCLC – novi podaci

New evidence on efficacy of sotorasib in the treatment of KRAS G12C mutated NSCLC

Moderator / Moderator: **Marko Jakopović**

13:30 – 13:45

Sanja Pleština

Sotorasib u liječenju bolesnika s KRAS G12C mutiranim NSCLC i presadnicama u mozgu

Sotorasib in Patients With KRAS G12C-Mutated NSCLC and Brain Metastases

13:45 – 13:55

Dražena Srdić

Prikaz bolesnika liječenog sotorasibom u KPB Jordanovac

A patient treated with sotorasib – case presentation

13:55 – 14:00

Rasprava (Q&A session)

Marko Jakopović, Sanja Pleština, Dražena Srdić

14:00 – 15:00

RUČAK / LUNCH

12:30 – 13:00

SATELITSKI SIMPOZIJ AMGEN
SATELLITE SYMPOSIUM AMGEN

PARADIGM studija – jučer, danas, sutra – što smo sve saznali o panitumumabu?

The PARADIGM study - yesterday, today, tomorrow - what have we learned about panitumumab?

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

12:30 – 12:40

Stjepko Pleština

PARADIGM studija – potvrda naših iskustava u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma – uvod

PARADIGM study - confirmation of our experiences in the treatment of metastatic colorectal cancer – introductory speech

12:40 – 12:50

Borislav Belev

PARADIGM studija – što nam je sve pokazao panitumumab

PARADIGM study - what panitumumab showed us

12:50 – 13:00

Domina Kekez

Nove smjernice za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma i što to znači za naše pacijente?

New guidelines for the treatment of metastatic colorectal cancer and what does this mean for our patients?

13:00 – 13:30

SATELITSKI SIMPOZIJ ROCHE
SATELLITE SYMPOSIUM ROCHE

IMbrave – hrabrost na svakom koraku u liječenju HCC-a

IMbrave – courage at every step of the HCC patient's journey

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

Predavači / Lecturers: **Tajana Filipec Kanižaj, Juraj Prejac, Hrvoje Silovski**

13:30 – 14:00

SATELITSKI SIMPOZIJ SERVIER
SATELLITE SYMPOSIUM SERVIER

Nove terapijske opcije za poboljšanje rezultata liječenja bolesnika s tumorima probavnog sustava

New treatment strategies in GI tumors to improve patient outcomes

13:30 – 13:45

Stjepko Pleština

LONSURF - Produljenje kontinuuma skrbi u bolesnika s mCRC

LONSURF - Further extending the continuum of care in mCRC

13:45 – 14:00

Eduard Vrdoljak

TIBSOVO - Promjena terapijskog pristupa u liječenju kolangiokarcinoma

TIBSOVO - Changing treatment landscape in cholangiocarcinoma

14:00 – 15:00

RUČAK / LUNCH

15:00 – 15:30

SATELITSKI SIMPOZIJ JANSSEN
SATELLITE SYMPOSIUM JANSSEN

Novosti u liječenju NSCLC-a s EGFR egzonskim mutacijom – ciljana terapija

Expanding horizons for management of NSCLC with EGFR exon 20ins – targeted therapy

Marko Jakopović, Sanja Pleština, Marijo Boban

15:30 – 16:00

SATELITSKI SIMPOZIJ A&B d.o.o (Biocartis)
SATELLITE SYMPOSIUM A&B d.o.o (Biocartis)

**Molekularna dijagnostika raka pluća: NGS, Idylla GeneFusion
test ili oboje**

Lung cancer molecular diagnostics: NGS, Idylla Genefusion
Assay or both

Moderator / Moderator: Snježana Tomić

**Panelisti / Panelists: Lovorka Batelja-Vuletić, Jasna Radić,
Snježana Tomić**

15:00 – 15:30

SATELITSKI SIMPOZIJ AstraZeneca
SATELLITE SYMPOSIUM AstraZeneca

Juraj Prejac

Nove perspektive u liječenju GI tumora: Što nam otkrivaju studije
TOPAZ i HIMALAYA

New perspectives in the treatment of GI tumors: What TOPAZ
and HIMALAYA studies reveal

15:30 – 16:00

SATELITSKI SIMPOZIJ GENESISPHARMA
SATELLITE SYMPOSIUM GENESISPHARMA

Stjepko Pleština, Juraj Prejac

Pemazyre (pemigatinib) u liječenju odraslih osoba s lokalno
uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom

Pemazyre (pemigatinib) for the treatment of adults with locally
advanced or metastatic cholangiocarcinoma

16:00 – 18:00

SEKCIJA PROBAVNI TUMORI
DIGESTIVE TUMORS SESSION

Moderatori / Moderators: **Borislav Belev, Renata Dobrila**
Dintinjana, Stjepko Pleština, Juraj Prejac

16:00 – 16:15

Marin Golčić

Personalizirana terapija u GI-tumorima – koliko smo napredovali?
Personalized therapy in GI tumors – how far have we progressed?

16:15 – 16:45

Dora Tomek Hamzić

Lokalno uznapredovali karcinom gušterače
Locally advanced pancreatic cancer
Prikaz slučaja / Case presentation

Panel rasprava / Panel discussion): **Dražen Perkov,**
Nikša Librenjak, Hrvoje Silovski, Majana Soče

16:45 – 17:00

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDAVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

17:00 – 17:30

Domina Kekez

HCC – koji je optimalni koncept liječenja?

HCC – what is the optimal treatment concept?

Prikaz slučaja / Case presentation

Panel rasprava / Panel discussion: **Anna Mrzljak, Hrvoje Silovski, Juraj Prejac, Dražen Perkov**

17:30 – 17:50

Josip Joachim Grah

Uloga stereotaksijske radioterapije u liječenju primarnih tumora jetre

The role of stereotaxic radiotherapy in the treatment of primary liver tumors

17:50 – 18:10

Majana Soče

Znamo li što je optimalno liječenje raka rektuma?

Do we know what is the optimal treatment for rectal cancer?

18:10 – 18:30

Dragan Trivanović

Novosti sa AACR, koji nam novi lijekovi dolaze u budućnosti?

News from AACR, what new drugs are coming our way in the future?

07:30 – 18:30

Registracija sudionika / Registration

08:00 – 09:00

**SEKCIJA MELANOM, MEZENHIMALNI I RIJETKI TUMORI
MELANOMA, SARCOMA AND RARE TUMORS SESSION**

08:00 – 08:30

MELANOM / MELANOMA

Panelisti / Panelists: **Jasmina Marić Brozić, Nina Dabelić,
Davorin Herceg, Luka Simetić, Daška Štulhofer-Buzina**

08:00 – 08:15

Davorin Herceg

Europska i regionalna suradnja u registru za melanom –
EUMelaReg

EUMelaReg- European Melanoma Registry“- european
and regional collaboration

08:15 – 08:25

Krešimir Blažičević

Ishodi liječenja metastatskog melanoma u Hrvatskoj na
temelju podataka iz EUMelareg-a

Treatment outcomes for patients with metastatic melanoma
in Croatia – EUMelaReg data analysis

08:25 – 08:30

Diskusija / Discussion

08:30 – 09:00

SARKOMI / SARCOMA

Panelisti / Panelists: **Ivan Bohaček, Snježana Dotlić,
Davorin Herceg, Luka Simetić, Marko Šimunović**

08:30 – 08:40

Tatjana Ladenhauser

Iskustva u liječenju lokaliziranog osteosarkoma

Single center experience- localized osteosarcoma treatment

08:40 – 08:50

Kata Međugorac

Prikaz slučaja / Case presentation:

Neoadjuvantna kemoterapija kod sarkoma- multidisciplinarni pristup

Neoadjuvant chemotherapy for sarcoma – multidisciplinary approach

08:50 – 09:00

Diskusija / Discussion

09:00 – 09:30

SATELITSKI SIMPOZIJ MEDISON PHARMA
SATELLITE SYMPOSIUM MEDISON PHARMA

Metastatski melanom uvee: što trebamo znati

Metastatic melanoma of the uvea: what we need to know

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

Nina Dabelić

Melanom uvee i mogućnosti liječenja

Uveal melanoma and treatment options

Luka Simetić

Naša iskustva

Our experiences

09:30 – 10:15

SATELITSKI SIMPOZIJ MSD
SATELLITE SYMPOSIUM MSD

Uz lijek Keytruda® mijenjamo ishode liječenja bolesnika s melanomom

With Keytruda®, we are changing treatment outcomes for melanoma patients

Panelisti / Panelists: **Davorin Herceg, Luka Simetić**

10:15 – 10:30

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

09:00 – 09:30

SATELITSKI SIMPOZIJ PFIZER
SATELLITE SYMPOSIUM PFIZER

Ljubica Vazdar, Mario Nalbani, Anuška Budisavljević
Put pacijenta s metastatskim rakom dojke – 5 godina
iskustva sa Palbociklibom

Mapping the mBC patient journey – 5 years experience
with Palbociclib

09:30 – 10:15

ZNANSTVENI SIMPOZIJ NOVARTIS
SCIENTIFIC SYMPOSIUM NOVARTIS

Rani rak dojke

Early breast cancer

09:30 – 09:35

Stjepko Pleština

Uvod / Introduction

09:35 – 09:55

Dejan Jurić

CDK4/6i u ranom karcinomu dojke

CDK4/6i in early breast cancer

09:55 – 10:15

Rasprava / Discussion

Natalija Dedić Plavetić, Dejan Jurić, Stjepko Pleština,
Eduard Vrdoljak

10:15 – 10:30

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDAVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

10:30 – 12:30

SEKCIJA RAK DOJKE
BREAST CANCER SESSION

Uključivanje novih terapijskih opcija u liječenju raka dojke – između želja i stvarnosti”

Implementation of novel therapeutic options in breast cancer treatment – between wishful thinking and reality

Moderatori / Moderators: Natalija Dedić Plavetić, Anuška Budisavljević

Panelisti / Panelists: Dejan Jurić, Simona Borštnar, Marija Ban, Tajana Silovski, Renata Kelemenić-Dražin, Marijana Jazvić

10:30 – 11:00

Mario Nalbani

Pregled novosti u liječenju raka dojke; ASCO, ESMO, SABCS i SGBCC

Overview of news in breast cancer treatment; ASCO, ESMO, SABCS i SGBCC)

11:00 – 11:25

Karla Zekulić, Anamarija Kovač Peić

Trostruko negativan rak dojke, prikaz slučaja i rasprava

Triple negative breast cancer, case report and panel discussion

11:25 – 11:50

Ivana Matanić, Nikolina Lonjak

HR+ pozitivan rak dojke, prikaz slučaja i rasprava

HR+ breast cancer, case report and panel discussion

11:50 – 12:15

Jurica Vrbanec, Marina Popović

HER2 pozitivan rak dojke, prikaz slučaja i rasprava

HER2+ breast cancer, case report and panel discussion

12:15 – 12:30

Završna riječ i zaključci panela

Session wrap up and panel conclusions

12:30 – 13:00

SATELITSKI SIMPOZIJ ELI LILLY
SATELLITE SYMPOSIUM ELI LILLY

Kad je rizik visok dajte joj nadu, i više!
When the risk is high give her hope, and more!

Moderator / Moderator: **Stjepko Pleština**

12:30 – 12:35

Uvod moderatora
Moderator's introduction

12:35 – 12:45

Paula Podolski
Uloga abemacicliba u današnjoj kliničkoj praksi
The role of abemaciclib in today's clinical practice

12:45 – 12:55

Mario Nalbani
monarchE – Održana učinkovitost abemacicliba
monarchE – Sustained efficacy of abemaciclib

12:55 – 13:00

Zaključak moderatora
Moderator's Conclusion

13:00 – 13:45

SATELITSKI SIMPOZIJ AstraZeneca
SATELLITE SYMPOSIUM AstraZeneca

PARPe diem – Lynparza u liječenju raka jajnika, dojke i prostate
PARPe diem – Lynparza in the treatment of ovarian, breast and prostate cancer

Moderator / Moderator: **Tihana Boraska Jelavić**

Erik Škof, Tajana Silovski, Tomislav Omrčen, Ivan Milas

13:45 – 14:05

SATELITSKI SIMPOZIJ MEDICOPHARMACIA
SATELLITE SYMPOSIUM MEDICOPHARMACIA

Anuška Budisavljević

Trodelvy u liječenju metastatskog TNBC - prikaz slučaja

Trodelvy in the treatment of metastatic TNBC - case report

14:05 – 15:00

RUČAK / LUNCH

15:00 – 16:00

SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA
SESSION OF YOUNG ONCOLOGISTS

“Survivorship” onkoloških bolesnika

Survivorship of oncology patients

15:00 – 15:15

Iva Nikles

Što je uopće „survivorship“ i zašto je važan?

What is survivorship anyway and why is it important?

15:15 – 15:30

Ivana Kukec

Psiho-socio-ekonomski aspekti onkoloških bolesnika

Psycho-socio-economic aspects of oncology patients

15:30 – 16:00

Panel rasprava na praktičnom primjeru bolesnice s rakom dojke

Panel discussion on the practical example of a patient
with breast cancer

Voditelj panela / Panel leader: **Martina Mladinović**

Panelisti / Panelists: **Hrvoje Vinter, Ivona Poljak,
Marina Popović, Iva Nikles, Mario Nalbani**

16:00 – 17:00

SEKCIJA GINEKOLOŠKIH TUMORA
SESSION OF GYNECOLOGICAL TUMORS

Moderator / Moderator: **Višnja Matković**

Panelisti / Panelists: **Marija Milković Periša,**
Tihana Boraska Jelavić, Josip Kuharić

16:00 – 16:15

Mihaela Trajbar

Terapija održavanja u prvoj liniji liječenja epitelnog raka jajnika visokog stupnja nediferenciranosti – PARP inhibitori kao monoterapija ili u kombinaciji sa bevacizumabom

Maintenance therapy in the first line of treatment of high grade epithelial ovarian cancer – PARP inhibitors monotherapy or in combination with bevacizumab

16:15 – 16:30

Marija Milković Periša

Molekularni biomarkeri u karcinomu endometrija – osvrt patologa (New molecular biomarkers in endometrial cancer – view of a pathologist)

16:30 – 16:45

Ida Čepulić Maravić

Liječenje metastatskog karcinoma endometrija – novosti i prostor za napredak

Treatment of metastatic endometrial cancer – news and possibilities for improvement

16:45 – 17:00

Tihana Boraska Jelavić

Liječenje metastatskog karcinoma vrata maternice – uloga imunoterapije

News in the treatment of metastatic cervical cancer – the role of immunotherapy

17:00 – 17:15

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEWING

17:15 – 17:45

SATELITSKI SIMPOZIJ NOVARTIS
SATELLITE SYMPOSIUM NOVARTIS

Tajana Silovski, Marina Popović

Kisqali (ribociklib) – Živjeti duže uz održanu ili poboljšanu
kvalitetu života

Kisqali (ribociclib) – Living longer with maintained or
improved quality of life

17:45 – 18:30

SKUPŠTINA HDIO (članovi HDIO)
HDIO ASSEMBLY (HDIO members)

20.00

KONGRESNA VEČERA
CONGRESS DINNER

08:00 – 12:30 Registracija sudionika / Registration

08:30 – 09:15 **SATELITSKI SIMPOZIJ ASTELLAS**
SATELLITE SYMPOSIUM ASTELLAS

Astellas iskustvo i inovacija: putovanje dugo 10 godina i početak novog pravca u onkologiji

Astellas experience and innovation: a 10-year journey and the beginning of a new direction in oncology

08:30 – 09:00 Što nam nosi Xtandi u svakodnevnom radu pri dugotrajnom liječenju bolesnika s uznapredovalim hormonski osjetljivim rakom prostate

What Xtandi brings to us in daily work during the long-term treatment of patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer)

Panel diskusija / Panel discussion: **Marija Gamulin, Zrna Antunac Golubić i Jasmin Bektić**

09:00 – 09:15 **Tomislav Omrčen**
Što nam donosi Padcev u liječenju lokalno uznapredovalog i metastatskog urotelnog karcinoma?

What does Padcev bring to us in the treatment of locally advanced and metastatic urothelial carcinoma?

09:15 – 10:00 **SATELITSKI SIMPOZIJ MERCK**
SATELLITE SYMPOSIUM MERCK

Održavanje s lijekom Bavencio® u 1. liniji mUC
Maintenance with Bavencio® in 1. line mUC

Milena Gnjidić
Javelin Bladder 100 / Javelin Bladder 100

Jure Murgić
Iskustva u primjeni lijeka Bavencio®
Odgovori na ključna pitanja kliničara kroz raspravu
Experiences in the use of Bavencio®
Answers to clinicians' key questions through discussion

10:00 – 10:30

SATELITSKI SIMPOZIJ JANSSEN
SATELLITE SYMPOSIUM JANSSEN

Milena Gnjidić, Renata Kelemenić Dražin, Nikola Bulj
Zašto izabrati lijek Erleada u liječenju raka prostate?
Why choose Erleada for prostate cancer treatment?

10:30 – 11:00

SATELITSKI SIMPOZIJ NOVARTIS
SATELLITE SYMPOSIUM NOVARTIS

Marija Gamulin
Iskorak u novu dimenziju u liječenju mCRPC-a
Stepping out into a new dimension in mCRPC treatment

11:00 – 11:15

PAUZA ZA KAVU I RAZGLEDVANJE POSTERA
COFFEE BREAK AND POSTER VIEW

11:15 – 12:45

SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI
UROGENITAL TUMORS SESSION

Moderatori / Moderators: **Borislav Belev, Milena Gnjidić**

11:15 – 11:45

Maja Baučić, Ivan Vičić
Prikaz slučaja / Case presentation:
Uloga nuklearne medicine u dijagnostici karcinoma prostate:
PSMA PET-CT
The role of nuclear medicine in the diagnosis of prostate cancer:
PSMA PET-CT

Marija Gamulin, Milena Gnjidić, Tvrtko Hudolin
Panel rasprava / Panel discussion:
Primjena dijagnostičkih metoda nuklearne medicine
u svakodnevnoj praksi
Application of diagnostic methods of nuclear medicine
in everyday practice

11:45 – 12:10

Metastatski hormon-osjetljivi karcinom prostate – kako odabrati ADT-partnera?

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer – how to choose an ADT partner?

Prikaz slučaja / Case presentation: **Martina Mladinović**

Panel rasprava / Panel discussion: **Vesna Bišof, Tomislav Omrčen, Tvrtko Hudolin, Mislav Čonkaš, Lidija Kocić**

12:10 – 12:35

Zrna Antunac Golubić

Novosti u liječenju urotelnog karcinoma

News in the treatment of urothelial cancer

Panel rasprava / Panel discussion:

Mirko Bakula, Zrna Antunac Golubić, Stela Bulimbašić, Marijana Jazvić

12:35 – 12:45

Anamarija Kovač Peić

Izazovi i iskustva u liječenju uroonkoloških bolesnika u nekliničkim centrima

Challenges and experiences in the treatment of uro-oncology patients in non-clinical centers

12:45 – 13:15

SEKCIJA POTPORNE I PALIJATIVNE MEDICINE SUPPORTIVE AND PALLIATIVE TREATMENT SESSION

Razgovori o skrbi na kraju života

Conversations about end-of-life care

Moderator / Moderator: **Sanja Pleština**

12:45 – 12:55

Ana Borovečki

Što znači dobra smrt za Hrvate?

What does a good death mean for Croats?

12:55 – 13:00

Ivana Kukec

Prikaz rezultata interne ankete

Presentation of the results of the internal survey

13:00 – 13:15

Panel rasprava / Panel discussion:

(pro et contra) – Da li umrijeti kod kuće ili u ustanovi?

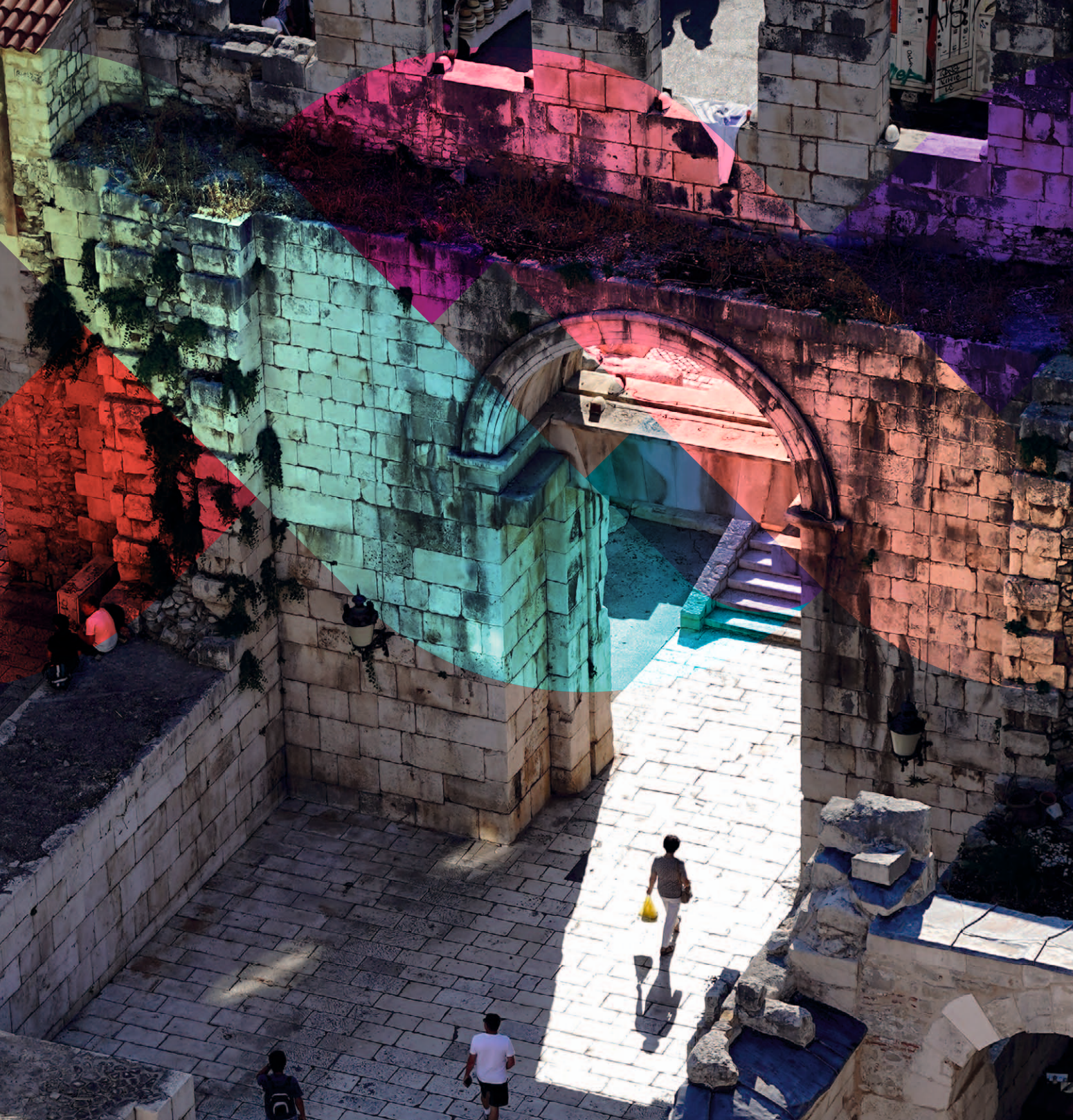
Should you die at home or in an institution?

Panelisti / Panelists: **Sanja Pleština, Ana Borovečki, Ivana Kukec, Antonija Salamun, Ana Kotarski, Ružica Valent, Ivona Poljak**

13:15 – 14:00

**BEST OF HDIO – Proglašenje najboljih radova
i zatvaranje kongresa**

Announcement of the best papers and closing of the Congress



SEKCIJA ZA PACIJENTE

- 14:00 – 14:05 **Stjepko Pleština i predstavnica pacijenata**
Otvaranje Sekcije za pacijente
SESSION Opening
- 14:05 – 14:30 **Eduard Vrdoljak**
Zašto Onkologija?
Why Oncology?
- 14:30 – 14:45 **Natalija Dedić Plavetić**
Precizna medicina i personalizirano liječenje
Precision medicine and personalized treatment
- 14:45 – 15:00 **Višnja Matković**
Liječenje bolesnica s rakom jajnika
Treatment of patients with ovarian cancer
- 15:00 – 15:15 **Ana Bačelić Gabelica**
Suportivno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika
Cancer patients supportive and palliative treatment
- 15:15 – 15:30 **Diskusija / Discussion**
-
- 15:30 – 16:00 **PAUZA ZA KAVU**
COFFEE BREAK
-
- 16:00 – 16:15 **Sanja Pleština**
Predstavljanje ESMO vodiča za bolesnike
"Što je rak pluća nemalih stanica"
Presentation of the ESMO guide for patients
"What is non-small cell lung cancer"
- 16:15 – 16:30 **Paula Podolski**
Liječenje bolesnica s rakom dojke kroz vrijeme
Treatment of breast cancer patients over time

16:30 – 16:45

Anuška Budisavljević

Kvaliteta života onkoloških bolesnika
Quality of life of oncology patients

16:45 – 17:00

Marina Popović

Benefiti psihoonkološke pomoći pacijentima iz
perspektive onkologa i „survivorship“
Benefits of psycho-oncology assistance to patients from
the perspective of oncologists and “survivorship”

17:00 – 17:30

„Position paper“ udruga i Inovativne farmaceutske inicijative
“Associations’ and Innovative pharmaceutical initiative’s
“Position paper”

Moderator / Moderator: **Ljiljana Vukota**

Panelisti / Panelists:

predstavnici udruga, Inovativne farmaceutske inicijative
i onkologije

representatives of associations, innovative pharmaceutical
initiatives and oncology

17:30 – 17:35

Zatvaranje programa Sekcije
SESSION Closing





ISHODI LIJEČENJA I ORGANIZACIJA ONKOLOŠKE SKRBI, KOMPARACIJA HRVATSKE I ZEMALJA U OKRUŽENJU

In extenso rad u prilogu

ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ¹, Renata Kelemenić-Dražin²

abudisavljevic@obpula.hr

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

² Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju

Uvod: Tijekom posljednja tri desetljeća smrtnost od raka u Europi pokazuje povoljne obrasce, koji su bili manje povoljni za većinu istočnih zemalja, uključujući i Hrvatsku. Ovim pregledom htjeli smo analizirati koji su čimbenici odgovorni za loše ishode liječenja raka u Hrvatskoj u odnosu na zemlje u okruženju.

Metode: Analizirani su statistički podaci o raku u zemljama EU. Pri tome su korišteni podaci Državnog zavoda za statistiku, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Međunarodne agencije za istraživanje raka i Europske komisije.

Rezultati: Faktori rizika značajno su zastupljeni u hrvatskoj populaciji, najveći je postotak pretilih ljudi u Europi, 64.8%, dok se po prevalenciji pušača u odrasloj populaciji nalazi na 5. mjestu, a parametri zagađenja zraka za 50% su viši u odnosu na europski prosjek. Stopa odgovora na *screening* mamografije u Hrvatskoj iznosi 63% (EU 66%). Preventivni pregledi za rano otkrivanje raka debelog crijeva u ruralnim sredinama imaju odaziv svega 17% (EU 30%). Hrvatska je po broju onkologa ispod prosjeka EU; tijekom 2020. godine bilo je 3,1 onkologa na 10000 stanovnika, što je 10% niže od prosjeka EU za 2015. godinu, dostupnih je linearnih akceleratora 0,4/100000 stanovnika, EU prosjek je 0,8/100000. Izdaci za zdravstvo u HR niži su od prosjeka EU (HR 7,0 % BDP; EU 9,9 %) dok su ukupni troškovi za liječenja raka veći su od prosjeka EU (HR 7 %; EU 6 %). Smanjena produktivnost zbog obolijevanja činila je 44 % troškova liječenja raka u Hrvatskoj, za EU-u je to iznosilo 13 %. S druge strane, 26 % ukupnih izdataka za rak u Hrvatskoj odnosi se na izdatke za zdravstvenu skrb (uključujući lijekove), dok je prosjek EU-a 49 %.

Zaključak: Želimo li poboljšati ishode liječenja malignih bolesti u HR nužno je uložiti dodatne napore u poboljšanje svih segmenata onkološke skrbi.

Ključne riječi: rak, ishodi liječenja raka, onkološka skrb

TREATMENT OUTCOMES AND ORGANIZATION OF ONCOLOGY CARE, COMPARISON OF CROATIA AND SURROUNDING COUNTRIES

In extenso article attached

ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ¹, Renata Kelemenić-Dražin²

abudisavljevic@obpula.hr

¹ General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

² General Hospital Varaždin

• Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology

Introduction: During the last three decades, cancer mortality in Europe shows favorable patterns. For most eastern European countries, including Croatia those trends are not that good. We wanted to analyze, which factors are responsible for the poor outcomes of cancer treatment in Croatia compared to surrounding countries.

Methods: Data from the National Institute of Statistics, the Croatian Institute of Public Health, the International Agency for Cancer Research, and the European Commission were used for this purpose.

Results: Croatia has the highest percentage of obese people in Europe, 64.8%, while the prevalence of smokers in the adult population ranks 5th and air pollution parameters are 50% higher than the European average. The response rate to screening mammography in Croatia is 63% (EU 66%). Preventive screening for the early detection of colon cancer in rural areas have a response rate of only 17% (EU 30%). In terms of the number of oncologists, Croatia is below the EU average; in 2020, there were 3.1 oncologists per 100000 inhabitants, which is 10% lower than the EU average for 2015. The number of linear accelerators is 0.4/100000 inhabitants, (EU 0.8/100000). Expenditures for healthcare in HR are lower than the EU (HR 7.0% of GDP; EU 9.9%), while total costs for cancer treatment are higher than the EU average (HR 7%; EU 6%). Reduced productivity due to illness accounted for 44% of cancer treatment costs in Croatia, for the EU it amounted to 13%. On the other hand, 26% of the total expenditure on cancer in Croatia refers to expenditure on health care (including medicines), while the EU average is 49%.

Conclusion: If we want to improve outcomes of treatment of malignant diseases, it is necessary to invest additional efforts in improving all segments of oncology care.

Keywords: cancer, outcomes of cancer treatment, oncology care

SEKCIJA TUMORI SZS, GLAVE I VRATA / CNS, HEAD AND NECK SESSION

NOVOSTI S ASCO I ESMO KONGRESA U LIJEČENJU TUMORA GLAVE I VRATA

LJUBICA VAZDAR

ljubica.vazdar@gmail.com

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

Temeljeno na pozitivnim rezultatima imunoterapije u liječenju rekurentnog/metastatskog (r/m) raka pločastih stanica glave i vrata (HNC) nova ispitivanja daju i pozitivne rezultate u ranim stadijima bolesti. Za izdvojiti je DEPEND ispitivanje u HPV negativnog lokoregionalnog HNC s primjenom anti PD-1, nivolumaba, u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom u neoadjuvantnom, a potom nakon kemoradioterapije i adjuvantnom liječenju tijekom 9 mjeseci. U ispitivanju je 54% bolesnika imalo smanjenje tumora > 50% nakon neoadjuvantne imunokemoterapije, uz naknadnu aplikaciju prilagođene, manje doze zračenja u odnosu na suboptimalni neoadjuvantni odgovor (<50%) s potrebom standardne doze zračenja. Uz dubok terapijski odgovor na neoadjuvantno liječenje bolje je preživljenje i lokalna kontrola bolesti uz manju akutnu toksičnost. Ispitivanje nam daje mogućnost stratifikacije bolesnika ovisno o neoadjuvantnom odgovoru i potrebitoj manjoj dozi zračenja uz koju se postiže dobra učinkovitost uz manju toksičnost.

Za bolesnike koji nisu pogodni za terapiju cisplatinom ispitivanje FRAIL-IMMUNE pokazalo je dobru učinkovitost anti PD-L1 durvalumaba u kombinaciji s tjednim paklitakselom i karboplatinom u prvo linijskom liječenju bolesnika s r/m HNC. Postignut je medijan ukupnog preživljenja (OS) 18 mjeseci i medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) od 7 mjeseci.

U lokoregionalnoj bolesti, ispitivanje faze III, u bolesnika neprikladnih za cisplatin, docetaksel kao radiosenzibilizator je potencijalna terapijska opcija uz dobru učinkovitost. 2-godišnji PFS postignut je u 42% bolesnika (kemoradioterapija) naspram radioterapije, 30,3%. Dvogodišnji OS s docetakselom iznosilo je 25,5 mjeseci naspram 15,3 mjeseca za radioterapiju.

Za izdvojiti je i adjuvantno liječenje nazofaringealnog raka gemcitabinom i cisplatinom s boljom učinkovitošću u odnosu na standardno liječenje cisplatinom i 5-fluorouracilom. Trogodišnji PFS za gemcitabin iznosi 83,9% naspram 71,5% za kontrolnu skupinu uz redukciju rizika progresije za 46%. Učinkovitost se postiže i u preživljenju bez lokalnog relapsa kao i preživljenju bez udaljenih metastaza ali uz veću hematološku toksičnost.

NEWS ON HEAD AND NECK CANCER FROM ASCO AND ESMO CONGRESS

LJUBICA VAZDAR

ljubica.vazdar@gmail.com

University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• *University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology*

Based on positive results of immunotherapy in treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC), new trials offer positive results in early-stage disease. DEPEND trial in HPV-negative locoregional HNSCC used anti-PD-1 nivolumab, in neoadjuvant and adjuvant treatment, after chemoradiation (CRT), in combination with paclitaxel and carboplatin, for 9 months. 54% of patients had tumor regression >50% after neoadjuvant immunochemotherapy, therefore received adapted and reduced radiation dose, in comparison to those with suboptimal treatment response (<50%) and standard-dose radiation. Patients with deep response rate to neoadjuvant treatment had favorable survival and locoregional disease control, also decreased acute toxicities. The trial has provided a possibility for patient stratification based on neoadjuvant treatment response and reduced radiation dose, with achievement of good efficacy and reduced toxicity.

In first-line treatment of R/M HNSCC, the FRAIL-IMMUNE trial has demonstrated good efficacy of anti-PD-1 durvalumab in combination with weekly paclitaxel and carboplatin in patients not eligible for cisplatin. Overall survival (OS) median of 18 months, and progression free survival (PFS) median of 7 months were achieved. In locoregional disease in patients not eligible for cisplatin, a phase III trial has shown that use of docetaxel as radiosensitizer is a possible therapeutic option with good efficacy. The 2-year PFS was reached in 42% of patients in chemoradiation arm in contrast with radiotherapy (RT) arm (30.3%). The 2-year OS with docetaxel was 25.5 months compared with 15.3 months (RT). Also, an adjuvant treatment with gemcitabine and cisplatin for nasopharyngeal carcinoma has shown better efficacy compared to standard treatment with cisplatin and 5-fluorouracil. 3-year PFS in the gemcitabine group was 83.9% and 71.5% in the control group with overall 46% reduction of progression risk. Efficacy was achieved also in local recurrence-free survival, as well as distant metastasis-free survival, but with greater hematological toxicity observed.

LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS: A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

MARIJA SKOBLAR VIDMAR

miskoblarvidmar@gmail.com

Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia

• *Division of Radiotherapy*

In September, The EANO-ESMO guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of leptomeningeal disease were published. This text is based on those guidelines.

Leptomeningeal metastasis (LM) is defined as the spread of tumor cells within the leptomeninges and the subarachnoid space. It typically occurs in approximately 10% of patients with solid cancers, often in the context of progressive systemic disease. The incidence of central nervous system metastasis, including LM, appears to be increasing. This may be attributed to improved patient survival related to the development of new systemic agents that are potentially less effective within the central nervous system than outside it, as well as advancements in diagnostic assessment. Breast cancer, lung cancer, and melanoma are the main primary tumors in patients with LM. The diagnosis of LM is based on clinical evaluation, cerebrospinal magnetic resonance imaging (MRI), and cerebrospinal fluid (CSF) analysis.

Cerebrospinal MRI, without and with contrast enhancement, is the gold-standard imaging method. The MRI presentation can be divided into five main subtypes: linear leptomeningeal disease (Type A), nodular leptomeningeal disease (Type B), a combination of linear and nodular leptomeningeal disease (Type C), hydrocephalus only (Type D – hydrocephalus), or no neuroimaging evidence of leptomeningeal metastasis (Type D – normal).

Lumbar punctures should be performed after neuroimaging to avoid any potential risks to the patients. CSF analysis results are typically categorized as positive (the presence of malignant cells), equivocal (suspicious or atypical cells), or negative (the absence of malignant or potentially malignant cells).

The treatment needs to be individualized. It is guided by factors such as the primary tumor, and its systemic treatment options, as well as the clinical, imaging, and cytological presentation of LM. The treatment approach often involves a combination of intrathecal therapy, systemic pharmacotherapy, and focal radiotherapy.

PRIMJENA IMUNOTERAPIJE U NEMETASTATSKOM PLANOCELULARNOM RAKU GLAVE I VRATA

MARIN PRPIĆ¹, Neva Purgar Levarda¹, Dora Franceschi¹, Davor Kust¹, Ana Fröbe¹

marin.prpic@kbcsm.hr

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

U više od 60% bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza planocelularnog karcinoma glave i vrata (engl. kratica HNSCC) radi se o lokalno uznapredovaloj bolesti. Standard radikalnog liječenja ove skupine bolesnika predstavlja operacija s postoperativnom radioterapijom (s ili bez kemoterapije) ili radioterapija u radikalnoj dozi (s ili bez kemoterapije). Usprkos navedenom multimodalnom liječenju, 5-godišnje stope preživljenja su niske i iznose oko 40–50%. U bolesnika s metastatskom/rekurentnom bolesti, medijan preživljenja je još niži. Uvođenje imunoterapije, odnosno inhibitora imunskih kontrolnih točaka je nepovratno promijenilo paradigmu liječenja raka u prethodnom desetljeću. Trenutno se u kliničkoj praksi koriste 2 inhibitora imunskih kontrolnih točaka, konkretno inhibitori PD-1 (eng. Programmed Death 1) signalnog puta – nivolumab i pembrolizumab. U tijeku je provođenje mnogobrojnih klinički studija, uključujući studije imunoterapije u kombinaciji s operacijom, kemoterapijom i radioterapijom u bolesnika s nemetastatskim HNSCC. Nekoliko studija je pokazalo obećavajući potencijal u primjeni imunoterapije u navedenoj indikaciji. Inhibitori kontrolnih točaka se istražuju u neoadjuvantnom liječenju, kako bi se izazvala dugotrajna imunosna antitumorska aktivnost, postiglo smanjenje volumena bolesti što bi dovelo do manjeg opsega kirurške resekcije i posljedičnog morbiditeta te smanjenje potrebe za kasnijim adjuvantnim liječenjem u vidu (kemo)radioterapije. U studiji faze I/II CheckMate 358 primijenjene su neoadjuvantno dvije aplikacije nivolumaba, nakon čega su bolesnici operirani, a patološka regresija je viđena u 23,5% HPV-pozitivnih HNSCC-a i 5,9% HPV-negativnih tumora. Schoenfeld i sur. su u studiji faze 2 s neliječenim HNSCC-om usne šupljine sa stadijima T2 ili višim, davali neoadjuvantni nivolumab sam ili u kombinaciji s ipilimumabom. Rezultati ukazuju na bolji patološki odgovor kod primjene dvostruke imunoterapije. U zaključku se može reći kako je potrebno više studija faze III, bolja selekcija bolesnika obzirom na stadij bolesti, PD-L1 i HPV status kako bi se točno definirala uloga i pozicija imunoterapije u liječenju nemetastatskog planocelularnog raka glave i vrata

APPLICATION OF IMMUNOTHERAPY IN NON-METASTATIC SQUAMOUS CELL CANCER OF THE HEAD AND NECK

MARIN PRPIĆ¹, Neva Purgar Levarda¹, Dora Franceschi¹, Davor Kust¹, Ana Fröbe¹

marin.prpic@kbcsm.hr

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

More than 60% of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) have locally advanced disease. The standard of radical treatment for this group of patients is surgery with postoperative radiotherapy (with or without chemotherapy) or radical dose radiotherapy (with or without chemotherapy). Despite the mentioned multimodal treatment, the 5-year survival rates are low and amount to around 40–50%. In patients with metastatic/recurrent disease, median survival is even lower. The introduction of immunotherapy, i.e., inhibitors of immune checkpoints, irreversibly changed the paradigm of cancer treatment in the previ-

ous decade. Currently, 2 immune checkpoint inhibitors are used in clinical practice, specifically PD-1 (Programmed Death 1) signalling pathway inhibitors – nivolumab and pembrolizumab. Numerous clinical studies are underway, including studies of immunotherapy in combination with surgery, chemotherapy, and radiotherapy in patients with non-metastatic HNSCC. Several studies have shown promising potential in the application of immunotherapy in this indication. Checkpoint inhibitors are being investigated in neoadjuvant treatment, to induce long-term immune antitumor activity, to achieve a reduction in the volume of the disease, which would lead to a smaller extent of surgical resection and consequent morbidity, and to reduce the need for subsequent adjuvant treatment in the form of (chemo)radiotherapy. In the phase I/II CheckMate 358 study, two applications of nivolumab were applied neoadjuvantly, after which the patients underwent surgery, and pathological regression was seen in 23.5% of HPV-positive HNSCC and 5.9% of HPV-negative tumors. In conclusion, more phase III studies, better selection of patients regarding disease stage, PD-L1 and HPV status are needed to accurately define the role and position of immunotherapy in the treatment of non-metastatic squamous cell cancer of the head and neck.

SEKCIJA TUMORI PLUĆA / LUNG TUMORS SESSION

LOKALNO UZNAPREDOVALI RAK PLUĆA

IVA SKOČILIĆ¹, Dragan Trivanović²

iskocilic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

Uvod: Nedavne registracije lijekova promijenila su standard skrbi za pacijente s kliničkim stadijem raka pluća nemalih stanica I-III koji se liječe kirurškom resekcijom ili definitivnom terapijom zračenjem. Standardne mogućnosti skrbi za ove pacijente sada uključuju dodatak check point inhibitora ili ciljanu terapiju. Suvremene terapije, koje danas predstavljaju standard liječenja s relativno dobrim toksičnim profilom, značajno su produžile preživljenje bez progresije bolesti i 5-godišnje preživljenje. Razvojem adjuvantnog, neoadjuvantnog i perioperativnog liječenja otvorila su se nova pitanja, ne samo kome dati adjuvantnu terapiju, već i potpuna promjena paradigme koja sve više ide u smjeru precizne medicine. Durvalumab kao konsolidativna monoterapija nakon konsolidirajuće kemoradioterapije (cCRT) postao je standardni tretman za bolesnike s neoperabilnim rakom pluća nemalih stanica stadija III (NSCLC) koji je nedvojbeno poboljšao prognozu mnogih bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću u smislu preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja.

Prikaz slučaja: Ovdje prezentiramo slučaj 57-godišnjeg muškarca, bivšeg pušača, kojemu je dijagnosticiran adenokarcinom gornjeg lijevog režnja pluća i lijeva medijastinalna limfadenopatija, te je uspješno liječen multimodalnim pristupom. Klinički stadij bolesti bio je T2bN2, III A. Ekspresija PD-L1 bila je 50%. Pacijent je podvrgnut radioterapiji moduliranom intenzitetom (frakcionirana radioterapija do 66 Gy u dnevnim frakcijama od 2 Gy) istodobno s dublet kemoterapijom na bazi platine. Durvalumab je započet 14 dana nakon završetka cCRT-a. Nakon 12 mjeseci konsolidacijske imunoterapije došlo je do potpunog odgovora primarnog karcinoma pluća i djelomične regresije medijastinalnih limfnih čvorova. U ovom slučaju pacijent je vrlo rano započeo imunoterapiju i nije doživio ozbiljne nuspojave povezane s imunološkim sustavom, što dokazuje sigurnost primjene durvalumabom nakon cCRT-a.

Zaključak: Optimalni slijed liječenja adjuvantne i/ili neoadjuvantne ili postperioperativne terapije ostaje važno pitanje koje zahtjeva odgovore u budućnosti. Razina ekspresije PD-L1 prije početka liječenja, serijski cirkulirajući DNA za minimalno praćenje rezidualne bolesti i drugi čimbenici potencijalni su biomarkeri čiju uskoro očekujemo jasniju definiciju.

LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER

IVA SKOČILIĆ¹, Dragan Trivanović²

iskocilic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Introduction: Recent immunotherapy approvals have changed the standard of care for patients with clinical stage I-III non-small cell lung cancer treated with surgical resection or definitive radiation therapy. Standard-of-care options for these patients now include the addition of an immune checkpoint inhibitor or targeted therapy. With the development of adjuvant, neoadjuvant and perioperative treatment, new questions appeared, not only to whom to give adjuvant therapy, but a complete change of paradigm, which is increasingly moving in the direction of precision medicine. Durvalumab as consolidative monotherapy following concurrent chemoradiotherapy (cCRT) became the standard treatment for patients with unresectable stage III NSCLC which undoubtedly improved the prognosis of many patients with locally advanced disease in terms of progression-free and overall survival.

Case Report: Here we describe a case of 57-year-old male, former smoker, who was diagnosed with adenocarcinoma of the upper left lobe of the lung and left mediastinal lymphadenopathy and was successfully treated with multimodal approach. The clinical stage of disease was T2bN2, III A. The PD-L1 expression was 50%. Patient underwent intensity modulated radiotherapy (fractionated radiotherapy to 66 Gy in 2 Gy daily fractions) concurrent with platinum-based doublet chemotherapy. Durvalumab was initiated 14 days after finishing cCRT. After 12 months of consolidation immunotherapy there was complete response of primary lung cancer and partial regression in mediastinal lymph nodes and experienced no severe immune-related adverse events.

Conclusion: The optimal treatment sequence of adjuvant and/or neoadjuvant or post perioperative therapy remains an important unanswered question, including the optimal regimen in the adjuvant setting and whether adjuvant therapy following neoadjuvant treatment will improve outcomes. Also, we need standardized predictive and prognostic biomarkers to guide the standard of care like PD-L1 expression before treatment initiation, serial circulating DNA for MRD monitoring and other factors.

SEKCIJA PROBAVNI TUMORI / DIGESTIVE TUMORS SESSION

LOKALNO UZNAPREDOVALI KARCINOM GUŠTERAČE – PRIKAZ SLUČAJA

DORA TOMEK HAMZIĆ¹, Domina Kekez¹, Borislav Belev^{1,2}

doratomek@icloud.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

Uvod: Karcinom pankreasa je jedan od najsmrtonosnijih karcinoma. Čak i u lokalno uznapredovalom stadiju medijan preživljenja ostaje kraći od 18 mjeseci. Standard liječenja lokalno uznapredovalog karcinoma pankreasa je multimodalitetno liječenje koja uključuje kiruršku resekciju, kemoterapiju i radioterapiju u određenim okolnostima.

Prikaz slučaja: Bolesniku starom 53 godine je krajem 2021. godine sklopu obrade mršavljenja, bolova u trbuhu i žutice postavljena dijagnoza lokalno uznapredovalog adenokarcinoma glave pankreasa. Obzirom da je

tumor je infiltrirao gornju mezenteričnu arteriju i venu, nije bio operabilan. Zbog žutice i dilatacije žučnih vodova postavljen je plastični stent u pankreatični vod. Od komorbiditeta za izdvojiti je šećerna bolest neovisna o inzulinu, arterijska hipertenzija, infarkt miokarda i preboljela duboka venska tromboza. Inicijalno je liječen kemoterapijom po FOLFIRINOX protokolu. Primio je ukupno 9 ciklusa. Obzirom da nije postignuta resektabilnost, u kolovozu 2022. provedena SBRT tvorbe u pankreasu. Od tada je bio bez simptoma i bez znakova povrata bolesti do studenog 2022. godine kada je opet razvio žuticu. CT-om je opisan lokalni recidiv uz dilataciju žučnih vodova. Sada je postavljen metalni stent u glavni pankreatični vod. Po oporavku bilirubina nastavljeno je sustavno onkološko liječenje, primio je još 6 ciklusa po FOLFIRINOX protokolu, čime je postignuta kontrola bolesti, bez diseminacije bolesti. U lipnju 2023. ponovo je provedena SBRT lokalnog recidiva. Dalje se liječenje komplicirao se krvarenjem u probavnu cijev i progresijom lokalnog recidiva, zbog čega je započeta druga linija liječenja po protokolu nabpaclitaxel-gemcitabine. Primio je jedan ciklus liječenja no danji tijek liječenja komplicirao se pancitopenijom, pogoršanjem ascitesa i općeg stanja. Nakon kolovoza 2023. godine bolesnik je izgubljen iz praćenja.

Zaključak: Ishodi liječenja lokalno uznapredovalog adenokarcinoma pankreasa ostaju loši unatoč svim modernim terapijama, no multidisciplinarnim pristupom koji uključuje radiologa, kirurga, gastroenterologa i internističkog i radioterapijskog onkologa mogu se poboljšati.

LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER – CASE PRESENTATION

DORA TOMEK HAMZIĆ¹, Domina Kekez¹, Borislav Belev^{1,2}

doratomek@icloud.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University of Zagreb

• School of Medicine

Introduction: Pancreatic cancer is one of the deadliest cancers. Even in the locally advanced stage, the median overall survival remains less than 18 months. The standard of care for locally advanced pancreatic cancer is multimodal treatment that includes surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy in certain circumstances.

Case Report: A 53-year-old patient, with diabetes, hypertension, myocardial infarction, and deep vein thrombosis was diagnosed with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas in December of 2021. Tumor was not operable, because it infiltrated superior mesenteric artery and vein. Due to jaundice a plastic stent was placed in the pancreatic duct. He was initially treated with 9 cycles of FOLFIRINOX chemotherapy protocol. As resectability was not achieved SBRT was performed in August 2022. Until November 2022 he was fine without signs of relapse, when he developed jaundice because of local recurrence. A metal stent was placed in the main pancreatic duct. After the recovery of bilirubin, systemic oncology treatment was continued. He received 6 more cycles of FOLFIRINOX protocol. As local disease was stable, without systemic dissemination, in June 2023 SBRT of local recurrence was performed again. Further treatment was complicated with bleeding into duodenum and progression. Second line of treatment was started with nabpaclitaxel-gemcitabine protocol, he received only one cycle. Further treatment was complicated with pancytopenia, ascites, and deterioration. After August 2023, the patient was lost to follow-up.

Conclusion: Treatment outcomes for locally advanced pancreatic adenocarcinoma remain poor despite all modern therapies but can be improved with a multidisciplinary approach that includes a radiologist, surgeon, gastroenterologist and medical and radiation oncologist.

PRIKAZ SLUČAJA – HCC – KOJI JE OPTIMALNI KONCEPT LIJEČENJA?

DOMINA KEKEZ

domina.kekez@gmail.com

Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Uvod: Hepatocelularni karcinom je najčešći podtip primarnih tumora jetre te je treći vodeći uzrok smrti od raka u svijetu. Liječenje, ovisno o proširenosti bolesti, može biti transplantacija jetre, lokalno ablativne metode ili sistemsko liječenje. Sorafenib je do recentno bio jedina sistemsko opcija liječenja u ovih bolesnika. Objavom rezultata studije ImBrave 150 zlatni standard liječenja je postao atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom.

Prikaz slučaja: Bolesniku starom 62 godine je u 10/2022 započela obrada zbog bolova pod desnim rebrenim lukom te febriliteta. Postavljena sumnja na neoplastični proces jetre, a biopsijom dokazan hepatocelularni karcinom. Učinjenom obradom nađeno da se radi od multiplim konfluirajućim lezijama (segment V i VI, rubno u VII i VIII) s trombozom u desnoj grani vene porte. Na MSCT toraksa se opisuje nodozna lezija od 6 mm u donjem desnom plućnom režnju uz parakardijalno uvećane limfne čvorove. Marker virusnog hepatitisa su bili negativni, a obradom probavne cijevi se isključi postojanje varikoziteta jednjaka. AFP 41372,0, sintetska funkcija jetre održana, CP A5. Od komorbiditeta poznat prethodni abusus alkohola. Prikazan na MDT te je odlučeno započeti sistemsku terapiju atezolizumabom uz bevacizumab. Od 11/2022 do 7/2023 bolesnik dobio ukupno 12 ciklusa navedene terapije s gotovo potpunom regresijom vijabilnog tumora intrahepatalno te stacionarnim nalazom metastaze pluća i limfnih čvorova, AFP 13,2. U srpnju 2023 radi porasta vrijednosti aminotransferaza hospitaliziran te je učinjenom biopsijom jetre potvrđeno da se radi o autoimunom hepatitisu posljedično imunoterapiji atezolizumabom. U terapiju uveden steroid na što nakon mjesec dana terapije dolazi do gotovo potpune normalizacije vrijednosti jetrenih aminotrasferaza. Daljnji tijek liječenja se komplicira razvojem celulitisa i posljedično tome kompartment sindroma lijeve potkoljenice što je zahtijevalo kirurško liječenje. U trenutku pisanja ovog prikaza slučaja bolesnik hospitaliziran u JIL Klinike za kirurgiju s kompliciranim postoperativnim oporavkom.

Zaključak: Kombinacija imunoterapije uz bevacizumab je donijela veliki napredak u liječenju bolesnika s HCC.

CASE PRESENTATION – HCC – WHAT IS THE OPTIMAL TREATMENT CONCEPT?

DOMINA KEKEZ

domina.kekez@gmail.com

University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Introduction: Hepatocellular carcinoma is the most common subtype of primary liver tumors and the third leading cause of cancer-related death worldwide. Treatment options, depending on the extent of the disease, include liver transplantation, local ablative methods, or systemic treatment. Until recently, sorafenib was the only systemic treatment option. With the publication of the ImBrave 150 study results, the gold standard of treatment has become atezolizumab in combination with bevacizumab.

Case Report: A 62-year-old patient began treatment in October 2022 due to right-sided abdominal pain and fever. Suspected liver neoplasm was diagnosed, and a liver biopsy confirmed hepatocellular carcinoma. Further evaluation revealed multiple confluent lesions (in segments V, VI, VII and VIII) with thrombosis in the right branch of the portal vein. A 6mm nodular lesion in the lower right lung lobe and enlarged paracardial lymph nodes were described on chest MSCT. Viral hepatitis markers were negative, and EGDS found no oesophageal varices. AFP was 41372.0, synthetic liver function was maintained, and the Child-Pugh class was A5. Comorbidities included a history of alcohol abuse. The case was discussed in a MDT meeting, and systemic therapy with atezolizumab and bevacizumab started. From November 2022 to July 2023, the patient received a total of 12 cycles of therapy, resulting in almost complete regression of the intrahepatic viable tumor and stable findings in lung and lymph node metastases, AFP levels 13.2. In July 2023, the patient was hospitalized due to elevated aminotransferase levels, and a liver biopsy confirmed autoimmune hepatitis as a consequence of immunotherapy.

Steroids were introduced, leading to almost complete normalization of liver aminotransferase values after one month of therapy. Subsequently, the treatment course was complicated by cellulitis and compartment syndrome in the left leg, requiring surgical treatment. At the time of writing this case report, the patient is hospitalized in the Surgical ICU with a complicated postoperative recovery.

Conclusion: Atezolizumab and bevacizumab represents a significant advancement in the treatment of patients with HCC.

NOVOSTI S AACR, KOJI NAM NOVI LIJEKOVI DOLAZE U BUDUĆNOSTI?

DRAGAN TRIVANOVIĆ

dtrivanovic@obpula.hr

Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

Multidisciplinarni pristup liječenju malignih bolesti je direktno povezan sa smjernicama koje objavljuju onkološka društva na osnovu *peer-reviewed* znanstvenih radova i projekata. Smjernice su jasne uz isticanje razine dokaza i jačine preporuke. Istovremeno veliki je broj novih akademski vođenih i/ili industrijom praćenih pre-kliničkih i kliničkih radova odnosno kolaboracija koje donose nove informacije o mogućnostima stvaranja novih načina liječenja malignih bolesti bilo iskorištavajući nove mehanizme ili razvojem novih lijekova. Američko udruženje kliničkih istraživača raka AACR (puno ime: *American Association for Cancer Research*) značajan je skup pretkliničara i onih koji su uključeni u razvoj novih lijekova te će se tijekom prezentacije prikazati najbitnije novosti o uzbudljivim lijekovima koji dolaze u budućnosti sa nedavnog godišnjeg kongresa AACR i nekih drugih znanstvenih skupova. Novi pristupi se temelje na poboljšanju imunološkog odgovora u prepoznavanju i borbi protiv tumora, nove biomarkerom vođene molekularne ciljane lijekove, bispecifična antitijela i drugo.

Biti će prikazane osnovne novosti o statusu personalizirane mRNA vakcine u kombinacijama sa lijekovima kao što su vibostolimab, gebasaxturev ili u kombinaciji s imunoterapijom odnosno kombiniranje intratumoralne IL-12 mRNA u protokolima s imunoterapijom. Značajnu perspektivu pokazuju i novi pristupi liječenju poput inhibitora *yes-associated* proteina (YAP)/*transcriptional enhancer activator domain* (TEAD), *dual targeting* BiTE[®] molecule, alogene anti-CD70 CAR T-cell terapije kao i novog zamaha u razvoju anti-drug konjugata, bispecifičnih antitijela te *an-mutant isoform selective* panPI3Ka inhibitora. Posljednjih godina svjedoci smo i razvoja inhibicije do sada *undruggable* RAS puta. Kao svi novi lijekovi vremenom se pojavljuju ograničenja u obliku rezistencije na prvu generaciju KRAS inhibitora koja se sada nastoje premostiti razvojem novih RAS inhibitora koristeći RAS-ON principe ili KRAS G12D specifičnu inhibiciju. Dolazi uzbudljivo vrijeme i za kliničare te će vjerojatno biti zahtjevno odagnuti što je optimalno u liječenju bolesnika s malignim bolestima.

NEWS FROM AACR, WHAT NEW DRUGS ARE COMING OUR WAY IN THE FUTURE?

DRAGAN TRIVANOVIĆ

dtrivanovic@obpula.hr

General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

The multidisciplinary approach to the treatment of malignant diseases is directly related to the guidelines published by oncology societies based on peer-reviewed scientific papers and projects. The guidelines are clear, emphasizing the level of evidence and strength of recommendation. There is a large number of new academically led and/or industry-monitored preclinical and clinical works, i.e., collaborations that bring new information about the possibilities of creating new ways of treating malignant diseases, either by exploiting new mechanisms or developing new drugs. The presentation will feature highlights of exciting drugs coming from the recent AACR Annual Congress and some other scientific meetings. New approaches are based on improving the immune response to recognize and fight tumors, new biomarker-driven molecularly targeted drugs, bispecific antibodies, and more.

Scientific news about the status of personalized mRNA vaccine in combinations with drugs such as vibostolimab, gebasaxturev or in combination with immunotherapy, i.e., combining intratumoral IL-12 mRNA in protocols with immunotherapy, will be presented. New approaches to treatment such as yes-associated protein (YAP)/transcriptional enhancer activator domain (TEAD) inhibitors, dual targeting BiTE[®] molecule, allogeneic anti-CD70 CAR T-cell therapy, as well as new momentum in the development of anti-drug conjugates show a significant perspective, bispecific antibodies, and an-mutant isoform selective panPI3K α inhibitor etc. In recent years, we have also witnessed the development of inhibition of the hitherto undruggable RAS pathway. Like all new drugs, limitations appear over time in the form of resistance to the first generation of KRAS inhibitors, which are now being overcome by the development of new RAS inhibitors using RAS-ON principles or KRAS G12D specific inhibition. An exciting time is coming for clinicians as well, and it will probably be demanding to weigh what is optimal in the treatment of patients with malignant diseases.

SEKCIJA MELANOM, MEZENHIMALNI I RIJETKI TUMORI / MELANOMA, SARCOMA AND RARE TUMORS SESSION

ISKUSTVA JEDNOG CENTRA U LIJEČENJU LOKALIZIRANOG OSTEOSARKOMA

TATJANA LADENHAUSER

tladenhauser@gmail.com

Klinički bolnički centar Osijek
• *Zavod za onkologiju*

Uvod: Osteosarkom (OS) je najčešći koštani sarkom, najveće incidencije u drugom desetljeću života, češći kod muškog spola, kod mladih u kostima ekstremiteta. Dijagnoza se postavlja radiografski i biopsijom, a mandatoran je inicijalni staging (CT/scintigrafija skeleta/ MR cijelog tijela ili FDG-PET-CT) s LDH i ALP. Revizija histološkog nalaza obavezna je za sve ustanove izvan mreže ekspertize. Princip liječenja lokaliziranog *high-grade* OS je neoadjuvantna kemoterapija, resekcija i adjuvantna kemoterapija s kurativnim ciljem.

Prikaz slučaja: Pacijent iz prikaza je adolescent (19 godina), negativne onkološke anamneze. Tri mjeseca nakon udarca u proksimalnu lijevu tibiju nastaje bolna otekline. Promptno je učinjena radiološka obrada, biopsija s revizijom PHD, *staging*. Nađena je lokalizirana bolest, histološki *high-grade* OS (teleangiektatični tip), započinje se neoadjuvantno doksorubicin, cisplatin i visokodozni metotreksat (MAP). Odmah nakon početka kemoterapije nastupa spontana patološka fraktura kosti. Od planirane *limb-sparing* resekcije se odustaje i obavlja se egzartikulacija potkoljenice, ranije od predviđenoga. Protokol MAP nastavljen je kao adjuvantni kroz 6 ciklusa. Od 11.5.2023. pacijent prima i mifamurtid uz kemoterapiju. U rujnu 2023. na kontrolnom PET-CT nema znakovna proširenosti bolesti niti recidiva.

Mifamurtid (muramil-tripeptid, Mepact) je sintetski analog sastojka iz stanične stijenke *Mycobacterium sp.*, imunostimulans, registriran u EU za adjuvantno liječenje kompletno reseciranog *high-risk* OS kod mladih od 30 godina, zajedno s adjuvantnom kemoterapijom, a sve na temelju prospektivne randomizirane studije faze III skupine *Children's Oncology Group* iz 2007. godine. Studija je provedena na 662 pacijenta. U skupini s Mepactom postojao je trend k boljem EFS ($P = .08$), a značajno je poboljšano ukupno šestogodišnje preživljenje sa 70 na 78% ($P = .03$), HR 0.71. Lijek se primjenjuje kao intravenska infuzija 1 sat, u dozi 2mg/m², prvih 12 tjedana 2 dana u tjednu, a iduća 24 tjedna jedan dan u tjednu.

Zaključak: Za ovako mlade onkološke pacijente opravdano je i potrebno uključiti i nove modalitete liječenja s dokazanim benefitom u ukupnom preživljenju.

SINGLE CENTER EXPERIENCE – LOCALIZED OSTEOSARCOMA TREATMENT

TATJANA LADENHAUSER

tladenhauser@gmail.com

University Hospital Centre Osijek
• Department of Oncology

Introduction: Osteosarcoma (OS) is the most common bone sarcoma, with peak incidence in second decade, more frequent in males, in younger predominantly in extremity bones. Diagnosis is obtained radiographically and through biopsy. An initial staging is mandatory (CT, bone scan, whole body MRI or PET/CT scan) as well as histology report review for all institutions outside the expertise network. The principle of localized OS treatment is neoadjuvant chemotherapy, resection, and adjuvant chemotherapy, with curative intent.

Case Report: The case patient is a male adolescent, 19 years, with negative oncologic history. He experienced a painful swelling of the left proximal tibia – localization of the previous kick three months before. Radiologic assessment, biopsy and staging were performed promptly and localized high-grade telangiectatic OS was found. Neoadjuvant chemotherapy (MAP) was initiated, but few days after cisplatin and doxorubicin, the left tibia fractured. Limb-sparing surgery had to be converted to urgent amputation. He continued with MAP in adjuvant setting for 6 cycles, with mifamurtide from 11th of May 2023. In September 2023, there is no dissemination or local relapse on PET-CT scan.

Mifamurtide (muramyl tripeptide, Mepact) is a synthetic analogue of a compound from the Mycobacterium sp. cell wall, an immunostimulant. It is registered in EU for adjuvant treatment of completely resected high-risk OS in younger than 30 years, given with adjuvant chemotherapy. The registration arrived after the results from a prospective randomized clinical trial phase III (Children's Oncology Group, 2007). It comprised 662 patients. In Mepact group, there was a trend towards improvement in EFS ($P = .08$), but the 6-year overall survival improvement from 70 to 78% was statistically significant ($P = .03$), HR 0.71. It is administered as one-hour intravenous infusion, 2mg/m². First 12 weeks, it is administered twice and next 24 weeks once a week.

Conclusion: There is a strong legitimacy and necessity of adding novel treatment modalities with benefit in overall survival to such young oncologic patients.

SEKCIJA RAK DOJKE / BREAST CANCER SESSION

TRENTNE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA I NOVI HORIZONTI U LIJEČENJU TROSTRUKO NEGATIVNOG RAKA DOJKE

KARLA ZEKULIĆ¹, Anamarija Kovač Peić²

karla.mircevski@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju
² Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Odjel za onkologiju i hematologiju

Uvod: Trostruko negativni rak dojke smatra se najagresivnijim podtipom raka dojke i povezan je s najvišim stopama povrata bolesti. U novije se vrijeme govori o zasebnom entitetu unutar trostruko negativnog podtipa, a to je HER-2 low podtip koji bi mogao biti liječen novim terapijskim opcijama. Tijekom prezentacije bit će prikazan proces donošenja terapijskih odluka te će se učiniti pregled dostupnih terapijskih opcija, ali i onih koje se potencijalno očekuju u budućnosti.

Prikaz slučaja: Bolesnici je prvi puta u 46-oj godini života dijagnosticiran rani stadij trostruko negativnog karcinoma dojke 2007.g. Tada je liječena operativno, a potom adjuvantnom kemoterapijom prema protokolu

ddAC-T (trojtjedni) i radioterapijom. Nakon 13 godina praćenja ustanovljen je povrat bolesti u istoj dojci, ponovo trostruko negativnog podtipa. Provedeno je 6 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije prema TC protokolu, a postoperativno kapecitabinom tijekom 6 mjeseci. Vrlo brzo nakon završetka adjuvantne terapije, bolesnici je dijagnosticiran trostruko negativni karcinom u drugoj dojci. CT-om toraksa, abdomena i zdjelice isključena je diseminacija. Bolesnici je ponovno ponuđen neoadjuvantni pristup u liječenju čemu je ona sklona, no s obzirom na kumulativne doze doksorubicina provedeno je liječenje ddACx2 + PDL x2 -T(12xtjedni). Postoperativnim je PHDom potvrđen pCR te je nastavljeno praćenje u tijeku kojega se verificira diseminacija bolesti u jetru i pluća. Učinjenom biopsijom jetre potvrđena metastaza TNBC, PD-L1 poz., HER2 1+. Upućena je na BRCA testiranje, a liječenje započeto prvo linijskom terapijom nabpaclitaxel i atezolizumab koje se komplicira sumnjom na imunološki posredovan hepatitis. Nakon progresije bolesnica liječenje nastavlja olaparibom koje je u tijeku obzirom na pristigao pozitivan nalaz BRCA 1.

Zaključak: Iako se trostruko negativni rak dojke i dalje smatra prognostički lošim, dolaskom imunoterapije, PARPi te istraživanjem HER-2 low podtipa u ovom se području otvaraju potencijalne nove terapijske opcije te se vraća u fokus istraživanja.

CURRENT TREATMENT OPTIONS AND NEW HORIZONS IN THE TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

KARLA ZEKULIĆ¹, Anamarija Kovač Peić²

karla.mircevski@gmail.com

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

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

Introduction: Triple-negative breast cancer is considered the most aggressive subtype of breast cancer and is associated with the highest recurrence rates. More recently, there is talk of a separate entity within the TNBC subtype, namely the HER-2 low subtype. During the presentation, we will discuss the process of making therapeutic decisions and provide an overview of the available treatment options, as well as those expected in the future.

Case Report: The patient was diagnosed with early stage triple negative breast cancer (TNBC) in 2007 at the age of 46. She was treated surgically, followed by adjuvant chemotherapy-ddAC-T protocol (three weekly) and radiotherapy. After 13 years of follow-up, the disease reoccurred in the same breast, again a triple negative subtype. 6 cycles of TC protocol as neoadjuvant chemotherapy were applied and then she was treated postoperatively with capecitabine for 6 months. Soon after the completion of adjuvant therapy, the patient was diagnosed with TNBC in the other breast. Dissemination was ruled out by CT of the thorax, abdomen, and pelvis. Again, the neoadjuvant treatment was discussed to which she was prone, but considering the cumulative doses of doxorubicin, the treatment was carried out with ddACx2 + PDL x2 -T (12x weekly). pCR was confirmed by postoperative PHD. During the follow-up the dissemination of the disease in the liver and lungs is suspected. Liver biopsy confirmed TNBC metastasis, PD-L1+, HER2 1+. She was referred for BRCA testing, and treatment started with first-line therapy with nabpaclitaxel and atezolizumab, which was complicated by the possibility of immune-mediated hepatitis. After progression, the patient's treatment continues with olaparib, which is ongoing due to positive BRCA 1 finding.

Conclusion: Although triple negative breast cancer is still considered to have a poor prognosis, with the arrival of immunotherapy, PARPi and research into the HER-2 low subtype, potential new therapeutic options are opening up in this area.

HR+ POZITIVAN RAK DOJKE, PRIKAZ SLUČAJA I RASPRAVA

IVANA MATANIĆ¹, Iva Kukul Gjergjaj², Nikolina Lonjak³, Natalija Dedić Plavetić^{4,5}, Tajana Silovski⁴, Stela Bulimbašić⁶

ivana.matanic@gmail.com

¹ Opća bolnica Karlovac

• *Odjel interne medicine, onkologije i hematologije*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju*

³ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju*

⁴ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

⁵ Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁶ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinički zavod za patologiju i citologiju*

Uvod: Hormonski ovisan HER2 negativan najčešći je podtip raka dojke, a u metastatskoj bolesti ima povoljniju prognozu u odnosu na ostale podtipove. Otkriće novih lijekova, prvenstveno inhibitora o ciklinu D ovisnih kinaza (CDK4/6i), unaprijedilo je liječenje i ishode bolesnica, no uz i dalje prisutan neizbježan problem razvitka endokrine rezistencije. Ne postoji standard liječenja nakon progresije na CDK4/6i, no terapijski se sve više pokušava usmjereno djelovati na ciljane mutacije.

Prikaz slučaja: Bolesnici u dobi od 50 godina u svibnju 2011. godine učinjena je mastektomija i disekcija limfnih čvorova pazuha zbog invazivnog duktalnog karcinoma lijeve dojke T2N0M0 stadija Luminal B, Her2 negativnog fenotipa. Provedeno je adjuvantno liječenje sa 6 ciklusa kemoterapije po FEC protokolu te antihormonskom terapijom tamoksifenom tijekom 5 godina. U svibnju 2018. godine verificirane su multiple jetrene metastaze, a biopsijom jetre verificirana je ista biologija bolesti. Bolesnica se prezentirala sa žuticom i hiperbilirubinemijom te je odlučeno započeti kemoterapiju tjednim paklitakselom, a nakon postignute parcijalne regresije nastavljena je terapija održavanja letrozolom. Zbog progresije bolesti u jetri liječenje je nastavljeno kombinacijom fulvestranta i palbocikliba, a nakon 3 mjeseca je reinducirana terapija tjednim paklitakselom zbog gubitka kontrole nad bolesti. Nakon 30 aplikacija terapije došlo je do daljnje progresije bolesti, a u međuvremenu su dobiveni i rezultati genskog testiranja kojima je utvrđeno da se radi o nositeljici mutacije *PIK3CA* gena i patogene varijante u *PALB2* genu, što je bolesnicu učinilo kandidatom za liječenje PARP inhibitorom talazoparibom koji je tada bio dostupan u vidu milosrdne primjene te je u ožujku 2020. godine započeto liječenje. Zbog daljnje progresije bolesti, godinu dana kasnije, liječenje je nastavljeno PI3K inhibitorom alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom, potom ponovno kemoterapijom (paklitaksel, kapecitabin) koja je u tijeku.

Zaključak: Optimiziranje liječenja bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim karcinomom dojke predstavlja sve veći izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi s otvaranjem novih mogućnosti liječenja.

HR+ BREAST CANCER; CASE REPORT AND PANEL DISCUSSION

IVANA MATANIĆ¹, Iva Kukal Gjergja², Nikolina Lonjak³, Natalija Dedić Plavetić^{4,5}, Tajana Silovski⁴, Stela Bulimbašić⁶

ivana.matanic@gmail.com

¹General Hospital Karlovac

• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology

²University Hospital Centre Zagreb

• Clinical Department of Gynaecology and Obstetrics, Department of Gynaecologic Oncology

³University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

⁴University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

⁵University of Zagreb

• School of Medicine

⁶University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

Introduction: Hormone-dependent HER2-negative is the most common subtype of breast cancer, and it has a more favorable prognosis compared with other subtypes. The discovery of new drugs, primarily inhibitors of cyclin D-dependent kinases (CDK4/6i), improved the treatment and outcomes of patients, however, an inevitable problem of endocrine resistance is still present. There is no standard treatment after progression to CDK4/6i so there are more attempts to develop drugs for target mutations.

Case Report: A 50-year-old patient underwent mastectomy and axillary lymph node dissection in May 2011 due to invasive ductal carcinoma of the left breast (T2N0M0 stage Luminal B, Her2 negative immunophenotype). The patient received adjuvant treatment, chemotherapy according to the FEC protocol and antihormonal therapy with tamoxifen for 5 years. In May 2018, MSCT showed multiple liver metastases and liver biopsy revealed the matching immunophenotype. The patient presented with jaundice and hyperbilirubinemia, so it was decided to start chemotherapy with weekly paclitaxel. After partial regression, maintenance therapy with letrozole continued. Due to the progression of the disease, the treatment continued with a combination of fulvestrant and palbociclib then, due to further progression, with 30 applications of weekly paclitaxel. In the meantime, the results of genetic testing were obtained, which showed that she was a carrier of a mutation in the *PIK3CA* gene and a pathogenic variant in the *PALB2* gene, that made the patient a candidate for treatment with the PARP inhibitor talazoparib, then available in the form of compassionate use, and treatment started in March 2020. Due to further progression, one year later, treatment continued with the PI3K inhibitor alpelisib in combination with fulvestrant, then again with chemotherapy (paclitaxel then capecitabine), which is ongoing.

Conclusion: Optimizing the treatment of patients with metastatic hormone-dependent breast cancer represents an increasing challenge in everyday clinical practice with the opening of new treatment options.

IZAZOVI U LIJEČENJU HER2 POZITIVNOG RAKA DOJKE U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI – PRIKAZ SLUČAJA

JURICA VRBANEC², Marina Popović¹

jvrbanec@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

²Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

Uvod: U otprilike 15–20% svih slučajeva raka dojke radi se o HER2 pozitivnom tumoru, pri čemu je dobro standardizirana stopa HR+HER2+ raka dojke 12,9, a HR-HER2+ 5,2 nova slučaja na 100 000. Liječenje HER2 pozitivnog raka dojke je iz temelja promijenjeno otkrićem lijekova koji blokiraju HER2 receptor. Kroz prikazani slučaj bit će raspravljene specifičnosti liječenja HR+HER2+ raka dojke od rane bolesti do metastatskog povrata. Tijekom prezentacije bit će opisan proces donošenja odluka u ključnim trenutcima liječenja, potkrijepljen dokazima iz najrelevantnijih kliničkih studija.

Prikaz slučaja: Premenopausalnoj bolesnici u dobi od 47 godina dijagnosticiran je inflamatorni HR+HER2+ rak dojke sa zahvaćanjem pazušnih limfnih čvorova, bez znakova diseminacije bolesti. Napravljena je modificirana radikalna mastektomija i provedena adjuvantna kemoterapija po ddAC-T protokolu uz blokadu HER2 receptora trastuzumabom. Nakon završetka kemoterapije provedeno je adjuvantno zračenje i nastavljena endokrini terapija tamoksifenom. Dvije godine kasnije dijagnosticiran je metastatski povrat bolesti s metastazama u plućima, jetri i kostima. Nakon indukcijske kemoterapije docetakselom uz dvojni HER2 blokadu, liječenje je nastavljeno aromataznim inhibitorom uz daljnju primjenu trastuzumaba i pertuzumaba. U trećoj godini liječenja metastatske bolesti zabilježena je progresija bolesti intrakranijalno uz ekstrakranijalno stabilnu bolest. Provedena je iradijacija mozga i reinducirana kemoterapija. Kad se intrakranijalno postigla regresija bolesti, zbog izraženih nuspojava kemoterapije liječenje je nastavljeno fulvestrantom uz dvojni HER2 blokadu. Posljednja slikovna obrada u listopadu 2023. pokazuje progresiju bolesti u mozgu uz i dalje stacionaran nalaz na drugim organima.

Zaključak: Metastaze u mozgu još uvijek predstavljaju klinički izazov u onkologiji. Liječenje se uglavnom temelji na postizanju kontrole bolesti lokalno ablativnim pristupom ili radioterapijom. Nove terapijske opcije u liječenju metastatskog HER2 pozitivnog raka dojke pokazuju obećavajuću intrakranijalnu učinkovitost. Ipak, ograničena dostupnost lijekova otežava liječenje prema smjernicama u svakodnevnoj kliničkoj praksi i iziskuje terapijske pristupe koji nisu testirani u kliničkim studijama.

CHALLENGES IN THE TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE – A CASE PRESENTATION

JURICA VRBANEC², Marina Popović¹

jvrbanec@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Introduction: HER2 is overexpressed in 15–20% of primary breast cancers (BC), with an age-adjusted rate of 12.9 for HR+HER2+ BC, and 5.2 new cases per 100,000 women for HR-HER2+ BC. The discovery of drugs that block HER2 receptor has changed the treatment paradigm for HER-2 positive BC. The management of HR+HER2+ BC from early-stage disease to metastatic recurrence will be discussed through this patient case-based presentation. Clinical reasoning at key points in treatment decision-making will be analyzed in accordance with evidence from the most relevant clinical studies.

Case Report: A 47-year-old premenopausal woman was diagnosed with inflammatory HR+HER2+ BC with axillary lymph node involvement and no evidence of metastasis at presentation. She underwent a modified radical mastectomy, followed by ddAC-T adjuvant chemotherapy with one year of adjuvant trastuzumab. After chemotherapy cessation, adjuvant radiotherapy was preformed, and adjuvant tamoxifen was started. Two years later, metastatic recurrence was diagnosed in the lungs, liver, and bones. Following induction chemotherapy with docetaxel and dual HER2 blockade, maintenance aromatase inhibitor was introduced with continuation of trastuzumab and pertuzumab. In the third year of metastatic disease treatment, intracranial involvement was identified, with otherwise stable disease. Whole-brain irradiation was performed, and chemotherapy was reintroduced. Due to pronounced side effects of chemotherapy, after the confirmed regression of the intracranial disease, a transition from chemotherapy to fulvestrant was performed without changing the anti-HER2 therapy. The latest CT-scan done in October 2023 showed intracranial progression with other metastatic sites responding to treatment.

Conclusion: Brain metastases remain a clinical challenge in oncology. Treatment approaches include surgical resection and radiation therapy. Newer generations of HER2 targeted agents have shown promising intracranial activity. However, the limited availability of these drugs prevents treatment according to the latest guidelines in daily clinical practice and encourages therapeutic approaches that have not been validated in clinical trials.

SEKCIJA MLADIH ONKOLOGA / YOUNG ONCOLOGISTS SESSION

ŠTO JE UOPĆE „SURVIVORSHIP“ I ZAŠTO JE VAŽAN?

IVA NIKLES

marincic.iva@gmail.com

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

„Život s rakom“ (eng. *cancer survivorship*) je višedimenzionalan koncept koji obuhvaća fizičke, emocionalne i psihosocijalne aspekte života nakon postavljanja dijagnoze i liječenja raka. Počinje u trenutku postavljanja dijagnoze i proteže se kroz cijeli život pojedinca, neovisno o fazi liječenja u kojoj se bolesnik nalazi. Sve veći uspjeh u liječenju malignih bolesti doveo je do rastuće populacije bolesnika koji žive s rakom, čije zbrinjavanje danas postaje ključni fokus u onkologiji.

Fizički aspekti života s rakom odnose se na upravljanje dugoročnim posljedicama same bolesti, ali i posljedicama liječenja. Dugoročne posljedice često uključuju umor, bol, disfunkciju organa i veći rizik od razvoja sekundarnih malignih bolesti. Osobe koje žive s rakom često zahtijevaju stalnu medicinsku skrb, praćenje i rehabilitaciju. Mnogi bolesnici s rakom doživljavaju niz emocija, od olakšanja i zahvalnosti do tjeskobe, tuge i straha od povrata bolesti. Vještine suočavanja, emocionalna podrška i očuvanje mentalnog zdravlja ključni su za rješavanje ovih psiholoških izazova. Psihosocijalni aspekti obuhvaćaju utjecaj na društveni život i međuljudske odnose bolesnika s rakom. Odnosi se često mijenjaju, a bolesnici se gotovo svakodnevno bore s problemima koji uključuju doživljaj vlastitog tijela, samopoštovanje i intimnost. Grupe za podršku, savjetovanje i programi namijenjeni bolesnicima s rakom imaju značajnu ulogu prevladavanju navedenih teškoća.

Nadalje, sam koncept naglašava važnost promjena načina života, uključujući zdravu prehranu, tjelovježbu i izbjegavanje čimbenika rizika poput pušenja, kako bi se promicala dugoročna dobrobit. Također potiče redovito praćenje zdravstvenog stanja, održavanje zdravog životnog stila i razvoj planova skrbi koji su prilagođeni jedinstvenim potrebama pojedinca.

Ukratko, koncept „života s rakom“ nadilazi početnu dijagnozu i liječenje, obuhvaćajući cjeloživotno putovanje upravljanja fizičkim, emocionalnim i psihosocijalnim aspektima. S napretkom u liječenju raka, važno je osvijestiti potrebu za sveobuhvatnom podrškom bolesnicima s rakom, putem koordinacije i individualizacije zdravstvene skrbi.

WHAT IS SURVIVORSHIP ANYWAY AND WHY IS IT IMPORTANT?

IVA NIKLES

marincic.iva@gmail.com

University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

Cancer survivorship is a multifaceted concept that encompasses the physical, emotional, and psychosocial aspects of life after cancer diagnosis and treatment. It begins at the time of diagnosis and extends throughout the individual's lifetime. The increasing success of cancer treatments has led to a growing population of cancer survivors, making survivorship a critical focus within the field of oncology.

Physical aspects of cancer survivorship involve managing the long-term effects of cancer and its treatments. These effects can include fatigue, pain, organ dysfunction, and a higher risk of secondary cancers. Cancer survivors often require ongoing medical care, monitoring, and rehabilitation to address these issues. Emotionally, cancer survivorship can be a complex journey. Many survivors experience a range of emotions, from relief and gratitude to anxiety, depression, and fear of recurrence. Coping strategies, emotional support, and mental health services are crucial for addressing these psychological challenges. Psychosocial aspects encompass the impact of cancer on a survivor's social and interpersonal life. Relationships may change, and survivors often grapple with

issues related to body image, self-esteem, and intimacy. Support groups, counselling, and survivorship programs play a significant role in helping survivors navigate these challenges. Furthermore, cancer survivorship emphasizes the importance of lifestyle changes, including healthy eating, exercise, and avoiding risk factors like smoking, to promote long-term well-being. It also encourages regular follow-up care, health maintenance, and a survivorship care plan tailored to an individual's unique needs.

In summary, cancer survivorship extends beyond the initial diagnosis and treatment, encompassing a lifelong journey of managing physical, emotional, and psychosocial aspects. With advancements in cancer care, survivorship is becoming increasingly central, highlighting the importance of comprehensive support, healthcare coordination, and individualized care plans to help cancer survivors lead fulfilling lives after their cancer journey.

PSIHOLOŠKI, SOCIJALNI I EKONOMSKI ASPEKTI RAKA

IVANA KUKEC¹, Ivona Poljak¹

ikukec@kbc-zagreb.hr

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Život s rakom odnosi se na osobe koje su izliječene od raka i one koje žive s metastatskim rakom. Onkologija nije samo liječenje raka s najboljim dostupnim lijekovima, nego poboljšanje sveukupnog života bolesnika. Kao onkolozi imamo etičku dužnost prilikom odabira liječenja bolesnika razmotriti koji utjecaj ima sama bolest i njezino liječenje na život bolesnika. Zapitajmo se što je važno toj osobi? Što je ono u čemu joj u kratkom roku možemo pomoći? Rak utječe na sve aspekte osobnosti bolesnika, te je nužna cjelovita procjena njegovog stanja (fizičkih, psiholoških, socijalnih, ekonomskih, duhovnih i drugih aspekata). Zatim je važno zajedno s bolesnikom identificirati njegove osobne ciljeve i prema tome prilagoditi liječenje i ponuditi rehabilitaciju. U ovom radu usredotočit ćemo se na razumijevanje psiholoških aspekata raka, ključnu ulogu socijalne podrške i često zanezarene ekonomske posljedice života s rakom. Na kraju ćemo dati kratak osvrt na prava osoba s rakom u Hrvatskoj u okviru zdravstvenog, socijalnog i mirovinskog osiguranja.

Potrebna su daljnja istraživanja i političke inicijative kako bi se poboljšali uspostavljeni sustavi potpore osobama koje žive s rakom.

Ključne riječi: život s rakom, psihološki aspekt, socio-ekonomski aspekt

PSYCHOSOCIAL AND ECONOMIC ASPECTS OF CANCER SURVIVORSHIP

IVANA KUKEC¹, Ivona Poljak¹

ikukec@kbc-zagreb.hr

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Cancer survivors refers to persons who have been cured of cancer and those living with metastatic illness. Oncology is not just about treating cancer with the best available therapies; it is about making the lives of our patients better. As oncologists, we have an ethical duty not only to treat the cancer but also to consider the impact of the disease and treatment on each patient's life. Let's ask ourselves what is important to that person? What can we help her with in the short term? Cancer affects all aspects of the patient's personality, and it is necessary to do a holistic assessment of his condition (physical, psychological, social, economic, spiritual, and other aspects). Then it is important to identify personal goals of each person and to adjust the treatment accordingly and offer rehabilitation. In this paper, we will focus on understanding the psychological aspects of cancer, the key role of social support and the often-overlooked economic consequences of living with cancer. In the end, we will give a brief overview of the rights of cancer patients in Croatia within the framework of health, social and pension insurance.

Further research and policy initiatives are needed to improve established support systems for people living with cancer.

Keywords: cancer survivor, psychological aspect, socio-economic aspect

SEKCIJA GINEKOLOŠKIH TUMORA / GYNECOLOGICAL TUMORS SESSION

NOVI MOLEKULARNI BIOMARKERI U KARCINOMU ENDOMETRIJA – POGLED PATOLOGA

MARIJA MILKOVIĆ PERIŠA^{1,2}

mmperisa@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

Uvod: Endometrialni karcinom je najčešća zloćudna novotvorina ženskog spolnog sustava. Histološki razlikuju se endometrioidni karcinom, serozni karcinom, svijetlo-stanični karcinom, nediferencirani karcinom, dediferencirani karcinom, miješani karcinom i karcinosarkom. Endometrioidni endometrialni karcinom (EEC) je najčešći histološki tip karcinoma obuhvaćajući 80% slučajeva. Prognostički čimbenici za endometrialni karcinom uključuju histološki gradus, dubinu invazije miometrija, zahvaćanje seroze, cervikalne strome, vagine ili adneksa te limfovaskularnu invaziju i zahvaćenost limfnih čvorova. Usprkos postojećim prognostičkim čimbenicima, teško je predvidjeti agresivnost endometrioidnog karcinoma u skupini karcinoma istog histološkog gradusa i istih prognostičkih čimbenika. Iz tog razloga, potrebni su dodatni prognostički parametri kako bismo otkrili tumore s lošom prognozom.

Predmet predavanja: Zadnja Klasifikacija tumora ženskog spolnog sustava Svjetske zdravstvene organizacije objavljena 2020. godine dijeli endometrioidne adenokarcinome endometrija (EEC) u četiri molekularna podtipa. Ti podtipovi su: POLE (patogene somatske mutacije krivog smisla u egzonukleaznoj domeni epsilon DNA polimeraze) mutirani endometrioidni adenokarcinom, endometrioidni adenokarcinom s deficijencijom proteina za popravak krivo sparenih baza (*eng. mismatch repair deficient* MMRd), p53-mutirani endometrioidni adenokarcinom i endometrioidni adenokarcinom nespecifičnog molekularnog profila (NSMP). Podtip p53-mutirani endometrioidni adenokarcinom čini 2–5% svih EEC niskog gradusa i 20% svih EEC visokog gradusa i predstavlja podtip s najlošijom prognozom i najkraćim vremenom do povrata bolesti. Promjene MMR i p53 proteina mogu se određivati imunohistokemijski. Molekularna klasifikacija endometrioidnog karcinoma je uključena u FIGO 2023 klasifikaciju endometrialnih tumora.

Zaključak: Otkrivanje molekularnih biomarkera, poput molekularnih podtipova karcinoma endometrija, je ključno u predviđanju agresivnosti tumora i odgovarajućeg onkološkog liječenja. Takva perspektiva otvara vrata sljedećim istraživanjima u otkrivanju novih parametara koji će omogućiti još bolju perspektivu za potvrdu dijagnoze i odabir adekvatnog onkološkog liječenja.

NEW MOLECULAR BIOMARKERS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA – VIEW OF PATHOLOGIST

MARIJA MILKOVIĆ PERIŠA^{1,2}

mmperisa@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

² University of Zagreb

• School of Medicine

Introduction: Endometrial carcinoma is the most common malignant tumor occurring in the female genital tract. Histologically, it can be endometrioid carcinoma, serous carcinoma, clear cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, dedifferentiated carcinoma, mixed carcinoma and carcinosarcoma. Endometrioid endometrial carcinoma is the most prevalent type, accounting for 80% of cases. The prognostic factors for endometrial carci-

noma include histological grade, depth of myometrial invasion, serosal, cervical stromal, vaginal, or adnexal invasion, along with lymphovascular invasion and lymph node status. However, it is challenging to predict tumor aggressiveness in endometrioid carcinoma with the same histological grade and prognostic factors. Therefore, additional prognostic parameters are essential to identify tumors with a poor prognosis.

Objectives: The latest WHO Classification of female genital tumors from 2020 divides endometrioid endometrial carcinoma (EEC) into four molecular subtypes. These subtypes include: endometrioid adenocarcinoma of mutated DNA polymerase epsilon (POLE ultramutated), endometrioid adenocarcinoma with mismatch repair deficiency (MMRd), p53-mutated endometrioid adenocarcinoma, and endometrioid adenocarcinoma with nonspecific molecular profile (NSMP). The p53-mutated endometrioid adenocarcinoma subtype is present in 2–5% of all low-grade EEC and 20% of high-grade EEC, making it the subtype with the worst prognosis and the shortest time to relapse. Changes in MMR and p53 proteins can be determined with immunohistochemistry. The molecular classification has been included in the 2023 FIGO classification of endometrial tumors.

Conclusion: The identification of molecular biomarkers, such as the subtypes of EEC, is crucial in determining the tumor aggressiveness and the appropriate oncological treatment. This perspective opens doors for further research to discover other prognostic parameters and offer promising prospects for improving the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma.

LIJEČENJE METASTATSKOG KARCINOMA VRATA MATERNICE – ULOGA IMUNOTERAPIJE

TIHANA BORASKA JELAVIĆ^{1,2}

tihana_boraska@yahoo.com

¹ Opća bolnica Dubrovnik

• Odjel za onkologiju

² Sveučilište u Splitu

• Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Rak vrata maternice jest jedan od vodećih globalnih javnozdravstvenih problema s 604 000 novooboljelih žena u svijetu i oko 342 000 smrti u 2020. godini. Postoje velike varijacije u incidenciji i ishodima liječenja raka vrata maternice, pri čemu se većina slučajeva događa u zemljama niske stope rasta odnosno slabije socioekonomske moći.

Metastatski rak vrata maternice se najčešće razvija nakon liječenja lokalizirane bolesti i dijagnosticira se učestalo u kontekstu peristirajuće/recidivirajuće bolesti s udaljenim metastazama. Osnovu liječenja čini kemoterapija temeljena na platini u kombinaciji s paklitaxselom (TC protokol), s ili bez bevacizumaba. Triplet, TC protokol s bevacizumabom, je polučio medijan ukupnog preživljenja od 17 mjeseci. Nakon neuspjeha liječenja s prvo linijskim protokolom temeljenim na platini uobičajeno se primjenjuje sekvencijsko liječenje monokemoterapijskim opcijama s palijativnim ciljem.

Temeljem uspjeha primjene imunoterapije inhibitorima kontrolne točke u nizu sijela solidnih tumora započelo je istraživanje navedenih lijekova i u liječenju uznapredovalog raka vrata maternice. Prvi ovakav lijek odobren od američke *The Food and Drug Administration* (FDA) je pembrolizumab u 2. liniji liječenja metastatskog raka vrata maternice na osnovu rezultata studije Keynote – 158. Ovo istraživanje 2. faze uključilo je među ostalima i 98 pacijentica s metastatskim rakom vrata maternice, a pembrolizumab je polučio objektivnu stopu odgovora (ORR) od 12%, ali s dugim trajanjem odgovora pri čemu je u više od 75% bolesnica on trajao dulje od 9 mjeseci. Jedini objavljeni rezultati istraživanja faze 3 su iz studije EMPOWER- Cervical 1 koja je pokazala prednost cemiplimaba, anti PD-1 protutijela, pred monokemoterapijom prema izboru istraživača u 2. linijskom liječenju, u medijanu ukupnog preživljenja (medijan 12 mjeseci vs 8.5 mjeseci s kemoterapijom, $p < 0.001$). Cemiplimab je u studenom 2022. godine odobren od Europske medicinske agencije (EMA) u ovoj indikaciji.

Keynote-826 (KN 826) je kliničko istraživanje faze 3 koje je usporedilo primjenu prvolinijske kemoterapije po TC protokolu s ili bez bevacizumaba s istim protokolom uz dodatak pembrolizumaba u bolesnica s perzistirajućim/recidivirajućim i/ili metastatskim rakom vrata maternice. Kombinacijska kemoimunoterapija je postigla dulji PFS i OS u odnosu na kontrolnu granu, neovisno jeli ili nije primijenjen bevacizumab, i pembrolizumab je dobio i FDA i EMA odobrenje u ovoj indikaciji. Nažalost, u Republici Hrvatskoj nemamo odobrenu primjenu nijednog od navedenih inhibitora kontrolnih točaka u liječenju uznapredovalog raka vrata maternice.

U tijeku je i cijeli niz istraživanja s drugim inhibitorima kontrolnih točaka, dualnim kombinacijama anti-PDL1 i anti-CTLA 4 lijekovima, a eksploriraju se i lijekovi koji ciljaju nove točke imunološkog nadzora rasta tumora (TIGIT, LAG- 3, TIM- 3, VISTA).

Humanim papilloma virusom (HPV) vođena karcinogeneza u raku vrata maternice dovodi do izbjegavanja imunološkog nadzora kroz nekoliko mehanizama, ne samo povećanjem izražaja PD-1 receptora na tumorskim stanicama. Drugi načini su stvaranje imunosupresivnog tumorskog mikrokruženja utišavanjem kritičnih signalnih puteva za pokretanje imunološke reakcije, kao i izbjegavanje imunog nadzora preko E7 onkoproteina koji antigen prezentirajuće stanice ne prepoznaju kao strani antigen što dovodi do imune tolerancije. Sve ovo, zajedno s činjenicom da bolesnice oboljele od HIV-a razvijaju 6 puta češće rak vrata maternice, je rezultiralo nizom istraživanja primjene i drugih formi imunoterapije u raku vrata maternice: terapije tumorskim vakcinama, T- stanicama, dendritičkim stanicama, imunomodulatorima.

Najdalje su poodmakla istraživanja učinkovitosti primjene žive, irevezibilno utišane bakterije *Listeria monocytogenes* (liječ Axalimogene filolisbac (AXAL, ili ADXS11-001), te je Lm-LLO-E7 imunoterapija specifično dizajnirana za liječenje karcinoma povezanih s HPV- om. Također su u tijeku istraživanja liječenja tumor infiltrirajućim limfocitima i CAR-T stanicama za HPV-om inducirane karcinome, te ispitivanja učinkovitosti peptidnih i DNA temeljenih vakcina.

Zaključno, imunoterapija metastatskog raka vrata maternice je nezaobilazna točka terapijskog pristupa ovim bolesnicama, s odobrenom primjenom inhibitora kontrolnih točaka u prvoj i drugoj liniji liječenja. U tijeku su i brojna istraživanja primjene ovih lijekova u ranijim fazama bolesti, kao i eksploriranje novih meta i novih terapijskih pristupa.

THE TREATMENT OF METASTATIC CERVICAL CANCER – THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY

TIHANA BORASKA JELAVIĆ^{1,2}

tihana_boraska@yahoo.com

¹General Hospital Dubrovnik
• Department of Oncology

²University of Split
• University Department of Health Studies

Cervical cancer is one of the leading global public health problems with 604,000 newly diagnosed women in the world and about 342,000 deaths in 2020. There are large variations in the incidence and treatment outcomes of cervical cancer, with most cases occurring in countries with low growth rates or lower socioeconomic power.

Metastatic cervical cancer most often develops after treatment of localized disease and is often diagnosed in the context of persistent/recurrent disease with distant metastases. The basis of treatment is chemotherapy based on platinum salt in combination with paclitaxel (TC protocol), with or without bevacizumab. The triplet, TC protocol with bevacizumab, achieved a median overall survival of 17 months. After treatment failure with a first-line platinum-based protocol, sequential treatment with monochemotherapy options with a palliative goal is commonly used.

Based on the success of the use of immunotherapy with checkpoint inhibitors in several solid tumor types, the research of the mentioned drugs also began in the treatment of advanced cervical cancer. The first drug of this kind approved by the US Food and Drug Administration (FDA) is pembrolizumab in the 2nd line of treatment for metastatic cervical cancer based on the results of the Keynote-158 study. This phase 2 study included, among others, 98 patients with metastatic cervical cancer, and pembrolizumab achieved an objective response rate (ORR) of 12%, but with a long duration of response, with more than 75% of responses lasting longer than 9 months. The only published phase 3 research results are from the EMPOWER-Cervical 1 study, which showed the advantage of cemiplimab, an anti-PD-1 antibody, over investigator-selected monochemotherapy in 2nd-line treatment, in median overall survival (median 12 months vs 8.5 months with chemotherapy, $p < 0.001$). Cemiplimab was approved in November 2022 by the European Medicines Agency (EMA) in this indication.

Keynote-826 is a phase 3 clinical study that compared the use of first-line chemotherapy with TC protocol with or without bevacizumab with the same protocol with the addition of pembrolizumab in patients with persistent/recurrent and/or metastatic cervical cancer. Combination chemoimmunotherapy achieved longer PFS and OS compared to the control arm, regardless of whether bevacizumab was administered, and pembrolizumab received

both FDA and EMA approval in this indication. Unfortunately, in the Republic of Croatia, we do not have an approved application of any of the mentioned checkpoint inhibitors in the treatment of advanced cervical cancer.

A whole series of research is underway with other checkpoint inhibitors, dual combinations of anti-PDL1 and anti-CTLA 4 drugs, and drugs that target new points of immune control of tumor growth are also being explored (TIGIT, LAG-3, TIM-3, VISTA).

Human papilloma virus (HPV)-driven carcinogenesis in cervical cancer leads to evasion of immunological surveillance through several mechanisms, not only by increasing PD-1 receptor expression on tumor cells. Other ways are the creation of an immunosuppressive tumor microenvironment by silencing critical signaling pathways for initiating an immune reaction, as well as avoiding immune surveillance via the E7 oncoprotein, which is not recognized by antigen-presenting cells as a foreign antigen, leading to immune tolerance. All this, together with the fact that patients with HIV develop cervical cancer 6 times more often, has resulted in a series of research on the application of other forms of immunotherapy in cervical cancer: therapy with tumor vaccines, T-cells, dendritic cells, immunomodulators.

Research on the effectiveness of the use of live, irreversibly silenced *Listeria monocytogenes* bacteria (axalimogene filolisbac (AXAL, or ADXS11-001)) has advanced farthest, and Lm-LLO-E7 immunotherapy is specifically designed for the treatment of HPV-related cancers. There is also ongoing research with tumor-infiltrating lymphocytes and CAR-T cells for HPV-induced carcinomas and testing the effectiveness of peptide and DNA-based vaccines.

In conclusion, immunotherapy of metastatic cervical cancer is an indispensable point of therapeutic approach for these patients, with the approved use of checkpoint inhibitors in the first and second line of treatment. There are also ongoing numerous studies on the use of these drugs in the earlier stages of the disease, as well as the exploration of new targets and new therapeutic approaches.

LITERATURA / REFERENCES

1. *Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, Mirallas O, Oaknin A.* Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023;15:1–18.
2. *Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS.* Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:6.
3. *Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R et al.* Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:20.

SEKCIJA UROGENITALNI TUMORI / UROGENITAL TUMORS SESSION

POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA SPECIFIČNIM MEMBRANSKIM ANTIGENOM PROSTATE (PSMA PET/CT) U BOLESNIKA S BIOKEMIJSKIM POVRATOM BOLESTI NAKON PROVEDENOG LOKALNOG LIJEČENJA: PRIKAZ SLUČAJA

IVAN VIČIĆ¹, Maja Baučić¹

ivan.vicic1@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Uvod: Rak prostate je najčešća novootkrivena maligna bolest muškaraca u Hrvatskoj, a treća po mortalitetu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u 2020. godini dijagnosticirano je 2299 novooboljelih. Opcije liječenja lokalne bolesti su radikalna prostatektomija ili radikalna radioterapija sa ili bez dodatka androgen deprivacijske terapije (ADT). Biokemijski relaps se javlja kod gotovo trećine bolesnika nakon provedenog lokalnog liječenja, a pozitronska emisijska tomografija specifičnim membranskim antigenom prostate (PSMA PET/CT) kao sve dostupnija dijagnostička metoda omogućuje raniju detekciju daljnje progresije bolesti.

Prikaz slučaja: Godine 2017. u 60-godišnjeg bolesnika učinjena je biopsija prostate zbog povišenog prostata specifičnog antigena (PSA) 6 ng/mL. Verificiran je adenokarcinom prostate, Gleasonovog zbroja 4+3 u 8/12 cilindara. U sklopu inicijalne obrade učinjen je CT toraksa, abdomena i zdjelice te scintigrafija skeleta kojima nije nađena proširena bolest. U lipnju 2017. učinjena je radikalna prostatektomija te ekstirpacija 3 limfna čvora zdjelice. Prema patohistološkom nalazu ustanovljena je infiltracija kapsule prostate tumorom bez zahvaćanja sjemenih mjehurića i čisti operacijski rubovi. U izoliranim limfnim čvorovima nije bilo tumorskog tkiva. Vrijednost poslije operacijskog PSA bila je <0,002 ng/mL te je bolesnik praćen. Zbog porasta vrijednosti PSA 0,494 ng/mL u siječnju 2023. bolesnik je upućen na PSMA PET/CT kojim je potvrđeno patološko nakupljanje radiofarmaka u limfnom čvoru pararektalno lijevo veličine 0,6 x 0,5 cm. Sljedivo tome provedena je spasonosna radioterapija ležišta prostate i limfnih čvorova zdjelice uz pojačanje doze na PSMA PET/CT pozitivan limfni čvor uz kratkotrajnu ADT goserelinom.

Zaključak: PSMA PET/CT predstavlja praktičan dijagnostički alat u obradi biokemijskog relapsa raka prostate te potencijalno mijenja terapijske odluke, a u budućnosti vjerojatno i službene smjernice, zbog mogućnosti rane detekcije povrata bolesti pri niskim vrijednostima PSA, što dosada nije bilo moguće. Ovaj slučaj je praktični primjer vrijednosti primjene PSMA PET/CT-a u bolesnika s povratom bolesti u limfni čvor nominalne fiziološke veličine.

Ključne riječi: rak prostate, biokemijski relaps, PSMA PET/CT

PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY SCAN (PSMA PET/CT) IN A PATIENT WITH A BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER DEFINITIVE LOCAL THERAPY: CASE REPORT

IVAN VIČIĆ¹, Maja Baučić¹

ivan.vicic1@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Prostate cancer is the most common malignancy of men in Croatia and the third in terms of mortality, with 2299 new cases in 2020. Treatment options for localized disease are radical prostatectomy or radical radiotherapy with or without the addition of androgen deprivation therapy (ADT). Biochemical recurrence occurs in approximately a third of patients after local therapy, and prostate-specific membrane antigen positron emission tomography scan (PSMA PET/CT) is an increasingly available diagnostic tool in that setting.

Case Report: In 2017, a 60-year-old patient underwent a prostate biopsy due to an elevated prostate-specific antigen (PSA) of 6 ng/mL. The histology report verified prostate adenocarcinoma with a Gleason score of 4+3 in 8/12 cylinders. No distant metastases were found on initial staging. In June 2017, a radical prostatectomy was performed, and 3 pelvic lymph nodes were removed. According to the pathohistological findings, surgical margins were clean, the tumor infiltrated the prostate capsule without the involvement of the seminal vesicles, and lymph nodes were normal. The postoperative PSA value was <0.002 ng/mL. After a follow-up period PSA increased to the value of 0.494 ng/mL in January 2023. The patient was referred for a PSMA PET/CT. Abnormal PSMA uptake was reported in the left pararectal lymph node measuring 0.6 x 0.5 cm. Prostate bed and pelvic lymph node salvage radiotherapy was performed with a boost on a PSMA PET/CT positive lymph node. Short-term ADT with goserelin was initiated as well.

Conclusion: PSMA PET/CT is a practical diagnostic tool for prostate cancer biochemical recurrence workup. The possibility of an earlier disease recurrence detection at lower PSA levels can change treatment decisions and potentially official guidelines in the future. This case is an example of the PSMA PET/CT imaging use in a patient with disease recurrence in a morphologically normal-sized lymph node.

Keywords: prostate cancer, biochemical recurrence, PSMA PET/CT.

METASTATSKI HORMON – OSJETLJIVI KARCINOM PROSTATE – KAKO ODABRATI ADT PARTNERA?

In extenso rad u prilogu

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Milena Gnjidić²

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Uvod: Metastatski hormonski osjetljivi rak prostate (mHSRP) imaju bolesnici koji nisu na androgen deprivacijskoj terapiji (ADT) u trenutku pojave ili progresije bolesti. Osnova liječenja je rana kontinuirana androgen deprivirajuća terapija ili kirurška kastracija uz dodatak antiandrogena nove generacije (ARTA) i/ili kemoterapije.

Prikaz slučaja: Osamdesetogodišnjem bolesniku je u 11/2021 postavljena dijagnoza adenokarcinoma prostate, Gleason broj 5+4=9, inicijalni prostata specifični antigen (PSA) 93. Radiološki suspektne sekundarizmi u jetri uz brojne u kostima. Plan liječenja bio je ADT uz docetaksel. Prije kemoterapije bolesnik je učinio UZV srca koji je pokazao ejekcijsku frakciju 25–30%. S obzirom na kardiomiopatiju te epilepsiju započeto liječenje abirateronom uz prednizon na što je imao zadovoljavajući klinički i biokemijski odgovor. U 11/2022 diskretan porast PSA, radiološki regresija promjena u jetri i ne značajna progresija u kostima uz dobro opće stanje. Nastavljena terapija abirateronom, a prednizon zamijenjen deksametazonom na što dolazi do pada PSA. Od 5/2023 bilježi se porast PSA.

Bolesnik star 77 godina u 7/2022 hospitaliziran zbog febriliteta i pancitopenije. Zbog PSA od 2680 učinjena biopsija prostate potvrdila je adenokarcinom prostate, Gleason broj 4+5=9, sa suspektnim sekundarizmima u jetri, slezeni te kostima uz infiltraciju koštane srži malignim stanicama. S obzirom na lošije opće stanje u 8/2022 započeta samo ADT. Nakon mjesec dana značajan pad vrijednosti PSA 224. Pet mjeseci kasnije došlo je do značajnog kliničkog i biokemijskog poboljšanja i oporavka krvne slike. Započeto liječenje abirateronom uz prednizon na što dolazi do pada vrijednosti PSA uz daljnje kliničko poboljšanje.

Zaključak: U nedostatku boljih dokaza, za sada odabir lijeka uz ADT za pacijente s mHSRP ovisi o volumenu bolesti, biologiji tumora, općem stanju, dobi, komorbiditetima i profilu toksičnosti lijeka.

METASTATIC HORMONE – SENSITIVE PROSTATE CANCER – HOW TO CHOOSE AN ADT PARTNER?

In extenso article attached

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Milena Gnjidić²

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

² University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

Introduction: Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) occurs in patients who are not on androgen deprivation therapy (ADT) at the time of onset or progression of the disease. The cornerstone of treatment is early continuous ADT or surgical castration with the addition of next-generation antiandrogens and/or chemotherapy.

Case Report: An eighty-year-old patient was diagnosed with prostate adenocarcinoma in 11/2021, with a Gleason score of 5+4=9 and initial PSA of 93. Diagnostic workup showed suspect liver metastases and numerous bone metastases. The treatment plan was combination of ADT and docetaxel chemotherapy. Before the chemo-

therapy treatment patient did echocardiogram that showed ejection fraction of 25–30%. Due to cardiomyopathy and epilepsy, treatment with abiraterone with prednisone was initiated instead with satisfactory clinical and biochemical response. In 11/2022, there was a slight increase in PSA, radiological regression of liver lesions, insignificant progression in bones, and overall good condition. The abiraterone therapy was continued, and prednisone was replaced with dexamethasone, leading to a decline in PSA. As of 5/2023, there was an observed rise in PSA.

A 77-year-old patient was hospitalized in 7/2022 due to fever and pancytopenia. A PSA value of 2680 led to a prostate biopsy, confirming prostate adenocarcinoma with a Gleason score of 4+5=9 and suspect liver, spleen, and bone metastases with infiltration of the bone marrow. Considering overall condition, ADT alone was initiated in 8/2022. After one month, there was a significant decline in PSA to 224. Five months later, there was significant clinical and biochemical improvement and recovery of blood counts. Treatment with abiraterone plus prednisolone was initiated, resulting in a decline in PSA levels and further clinical improvement.

Conclusion: In practice, because lack of known biomarkers and mutually compared studies, drug selection (with concomitant ADT) for patients with mHSPC is individualized considering disease volume, tumor biology, overall health, age, comorbidities, and the drug's toxicity profile.

NOVOSTI U LIJEČENJU UROTELNOG KARCINOMA

ZRNA ANTUNAC GOLUBIĆ

zrna.antunac@gmail.com

Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Urotelni karcinom je deseti najčešći tumor u svijetu te iako se u 75 % slučajeva prezentira kao mišićno-neinvazivni tumor, unatoč agresivnoj lokalnoj terapiji povrat bolesti te progresija su česti. Posljednjih godina došlo je do nagle pojave novih opcija u liječenju metastatskog urotelnog karcinoma prvenstveno razvojem imunoterapije, a u zadnje vrijeme pojavom ciljane terapije. Unatoč tome kemoterapija bazirana na cisplatinu ostaje osnova liječenja metastatske bolesti. Terapija održavanja avelumabom u bolesnika koji nisu progredirali na kemoterapiju današnji je standard liječenja za one bolesnike koji su pogodni za terapiju baziranu na platini. Velik dio bolesnika, međutim, ne može primiti terapiju baziranu na platini te je u takvih bolesnika imunoterapija jedina opcija liječenja. Liječenje bolesnika nakon progresije na kemoterapiju te PD1/PDL1 inhibitore predstavlja veliki izazov te do nedavno nije bilo učinkovitih opcija. Pojavom ciljane terapije otvorile su se nove mogućnosti i za ovu populaciju. Enfortumab vedotin (konjugat protutijela i lijeka) ciljane je terapija koja je pokazala učinkovitost u liječenju ove skupine bolesnika uz prihvatljivu toksičnost. Erdafitinib je prva odobrena terapija u liječenju metastatskog urotelnog karcinoma usmjerena na specifični biomarker odnosno *FGFR2/FGFR3* mutaciju koja je pokazala učinkovitost. Sve više se istražuje i kombinacija imunoterapije i ciljane terapije osobito u populaciji bolesnika nepogodnih za cisplatinu kod kojih su mogućnosti liječenja skromne. Unatoč razvoju imunoterapije i ciljane terapije metastatski urotelni karcinom i dalje ostaje neizlječiva bolest te su potrebni bolji prediktivni molekularni markeri kako bi se odabrala najbolja opcija za pojedinog bolesnika. Osim toga, ranija dijagnostika i pravovremeno liječenje u ranijoj fazi bolesti omogućava manju stopu povrata bolesti i povećava šanse za izlječenjem. Radikalna cistektomija uz primjenu neoadjuvantne kemoterapije bazirane na cisplatinu standard je liječenja mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura no nedovoljno se koristi, mnogi bolesnici za nju nisu pogodni, a neki niti ne odgovore na nju. Budući da se imunoterapija pokazala učinkovitom u liječenju uznapredovale bolesti te uzimajući u obzir njen mehanizam djelovanja istraživanja su usmjerena i na primjenu imunoterapije u perioperativnom liječenju te liječenju mišićno-neinvazivnog urotelnog karcinoma. Za izdvojiti je nivolumab koji je pokazao produljenje perioda bez bolesti u adjuvantnoj primjeni u usporedbi s placeboom, u indikaciji u kojoj do sada kemoterapija nije pokazala jednaku učinkovitost kao u neoadjuvantnoj primjeni. Iako je radikalna cistektomija i dalje zlatni standard u liječenju mišićno-invazivne bolesti mnogi bolesnici nisu skloni radikalnom zahvatu niti su kandidati za zahvat. Stoga je potrebno razvijati metode s ciljem očuvanja mokraćnog mjehura uz dobar onkološki ishod. Ove metode se za sada preporučaju samo u sklopu kliničkog ispitivanja.

NEWS IN THE TREATMENT OF UROTHELIAL CANCER

ZRNA ANTUNAC GOLUBIĆ

zrna.antunac@gmail.com

University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Urothelial cancer is the tenth most common cancer worldwide and although usually presents as non-muscle invasive cancer tends to relapse and progress to advanced stage despite aggressive local therapy. In the last years new treatment options have emerged dominantly with the development of immunotherapy, and more recently with targeted therapy. Despite this platinum-based chemotherapy remains the mainstay of therapy for metastatic urothelial cancer. Maintenance therapy with avelumab is the standard therapy for patients not progressing on platinum-based therapy. Large number of patients is platinum ineligible and for those immunotherapy remains the only option. Treatment after progression on chemotherapy and PD1/PDL1 inhibitors remains a challenge and till recently there were no available effective options. Targeted therapy is a new option for this population and enfortumab vedotin (antibody-drug conjugate) is the first approved therapy showing efficacy and safety. Erdafitinib was the first effective biomarker-directed therapy to be approved for metastatic urothelial carcinoma targeting *FGFR2/FGFR3* mutation. Targeted therapy and immunotherapy combinations are being investigated in cisplatin-ineligible patients with bladder cancer in which treatment options are modest. Despite the development of immunotherapy and targeted therapy metastatic urothelial cancer remains an incurable disease so better molecular predictive biomarkers are needed to guide the therapy. Earlier diagnosis and timely treatment in earlier stages can decrease the recurrence rate and improve the cure rate. Radical cystectomy with cisplatin based neoadjuvant chemotherapy is the standard of treatment for muscle-invasive disease but is underused, many patients are ineligible and some of them do not respond. Since immunotherapy has shown efficacy in advanced disease and considering its mechanism of action many investigations focus on its role in perioperative treatment as well as in treatment of non-muscle invasive disease. Nivolumab has shown prolonged disease-free survival compared with the placebo, in the setting in which chemotherapy is not as effective as in the neoadjuvant setting. Although radical cystectomy remains the gold standard in treatment of muscle invasive disease many patients are non-cystectomy candidates or refuse the operation. Therefore bladder-preserving options need to be developed but without compromising the oncological outcome. For now, these options should be performed within the clinical trial.

IZAZOVI I ISKUSTVA U LIJEČENJU UROONKOLOŠKIH BOLESNIKA U NEKLINIČKIM CENTRIMA

ANAMARIJA KOVAČ PEIĆ

akovacpeic@gmail.com

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

Uspješno liječenje bolesnika s onkološkim bolestima temelji se na odlučivanju u sklopu multidisciplinarnih timova. Po uzoru na kliničke bolničke centre i opće bolnice u RH koje pružaju skrb onkološkim bolesnicima s ciljem unaprjeđenja liječenja su osnovale multidisciplinarne timove koji okupljaju sve medicinske specijalnosti koje sudjeluju u dijagnostiranju, te kirurškom odnosno sistemskom liječenju određenih dijelova malignih bolesti. Kao nužnost pri osnivanju smatrali smo neophodnim da su sve medicinske struke koje sudjeluju predstavljene s minimalno dva člana kako bi samo odlučivanje bilo transparentnije. Također cilj kojim zajednički težimo bio je prikaz svih bolesnika kojima je patohistološki dokazana maligna bolest s ishodištem urološkog sustava. Kod uroonkoloških bolesti, primjerice kod karcinoma prostate jedna od prepreka pri uspješnom utvrđivanju stupnja proširenosti bolesti za visoko rizične bolesnike sa sumnjom na uznapredovalu metastatsku bolest koja nije dokazana konvencionalnim metodama kao što su CT i scintigrafija bila je dužina čekanja na PET/CT. Termine za dijagnostičke metode primjerice PSMA PET ostvarivali smo prikazom naših bolesnika na Timu KBC Zagreb, gdje su nam slanje dijagnostičkih nalaza telemedicinom, te e-uputnice za MDT uvelike koristile. Od listopada 2020. odlukom HZZO nekliničkim bolničkim centrima je omogućena primjena imunoterapije nakon prikaza na MDT kliničkog centra i početka liječenja u Klinikama do prve reevaluacije. Zahvaljujući odličnoj suradnji s dvije

ustanove KBC Zagreb i KBC Osijek bolesnici s urotelnim i karcinomom bubrega su prema indikacijama nastavljali liječenje u našim ustanovama. Izazov u liječenju u zadnjih nekoliko godina bili su i bolesnici s karcinomom mokraćnog mjehura koji su zahtijevali neoadjuvantnu kemoterapiju, a neki od operativnih zahvata uz mentorstvo urologa iz tercijarnog centra su obavljani u našoj ustanovi. Individualizirani pristup bolesniku s oligometastatskom bolesti u dijagnostičkom ili potencijalno kurativnom pristupu podrazumijevao je suradnju s klinikama.

CHALLENGES AND EXPERIENCES IN THE TREATMENT OF URO-ONCOLOGY PATIENTS IN NON-CLINICAL CENTERS

ANAMARIJA KOVAČ PEIĆ

akovacpeic@gmail.com

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

Successful treatment of patients with oncological diseases is based on decision-making within multidisciplinary teams (MDT). Following the example of clinical hospital centers, general hospitals in the Republic of Croatia that provide care to oncological patients with the aim of improving treatment established multidisciplinary teams. They are bringing together all medical specialties involved in diagnostics, surgical and systemic treatment of specific malignant diseases. We considered it necessary that all participating medical professions are represented with a minimum of two members to make decision-making more transparent. The goal that we jointly strive for was the presentation of all patients who have pathohistologically proven malignant disease. In treating prostate cancer, one of the obstacles to successfully determining the extent of disease spread for high-risk patients with suspected advanced metastatic disease that has not been proven by conventional methods (CT and scintigraphy) was the wait time for PET/CT. We scheduled diagnostic procedures, such as PSMA PET, by presenting our patients to the MDT at KBC Zagreb, where telemedicine was used for sending diagnostic reports and e-referrals for the MDT greatly helped. Since October 2020, according to the decision of the Croatian Institute for Health Insurance, non-clinical hospital centers have been allowed to administer immunotherapy after presentation at the MDT of a clinical center and the start of treatment in the clinics until the first reevaluation. Thanks to the excellent collaboration with two institutions, KBC Zagreb and KBC Osijek, patients with urothelial and renal cancer continued treatment in our institutions according to indications. In recent years, a challenge was treating patients with bladder cancer who required neoadjuvant chemotherapy, and some of the surgical procedures under the guidance of urologists from the tertiary center was performed in our institution. An individualized approach to patients with oligometastatic disease in potentially curative approach involved collaboration with clinics.

SEKCIJA POTPORNE I PALIJATIVNE MEDICINE / SUPPORTIVE AND PALLIATIVE TREATMENT SESSION

ŠTO ZNAČI DOBRA SMRT ZA HRVATE?

ANA BOROVIČKI

abor@mef.hr

Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

Kada je riječ o donošenju odluka na kraju života i palijativnoj skrbi važno je razumjeti stavove određenog društva o “dobroj smrti“. U Republici Hrvatskoj nije do sada bilo provedeno sustavno istraživanje stavova opće populacije o konceptu “dobre smrti“. Ovdje je prikazano presječeno istraživanje provedeno je na slučajnom uzorku u tri faze, stratificiranom po regijama, županijama i lokacijama unutar tih županija (N=1203) tijekom

studenog i prosinca 2019. U istraživanju je korišten posebno pripremljeni upitnik koji se sastojao od 62 čestice. Najvažnije karakteristike dobre smrti koje su istaknuli ispitanici bile su: odsutnost boli, prisutnost i neopterećenost obitelji i voljenih, važnost osjećaja ispunjenosti i smisla života, pomirenje s Bogom, prisutnost svijesti i prisebnosti te mogućnost liječenja.

WHAT IS CONSIDERED “GOOD DEATH” FOR CROATS?

ANA BOROVEČKI

abor@mef.hr

University of Zagreb
• *School of Medicine*

When it comes to decision-making at the end of life and palliative care, it is important to understand the attitudes of a certain society about “good death”. In the Republic of Croatia, no systematic research on the attitudes of the general population about the concept of “good death” has been carried out. Here a cross-section study is presented done on a random sample in three phases, stratified by regions, counties, and locations within these counties (N: 1203) during November and December 2019. The research used a specially prepared questionnaire consisting of 62 items. The most important characteristics of a good death that were highlighted by respondents were the absence of pain, the presence of family not to be burden to family and loved ones, the importance of a sense of fulfillment and meaning in life, reconciliation with God, the presence of consciousness and sobriety, and the possibility of treatment.



METAGENOMSKA ANALIZA CRIJEVNOG MIKROBIOMA U PACIJENATA S KOMPLETNIM I ODRŽANIM ODGOVOROM NA IMUNOTERAPIJU INHIBITORIMA KONTROLNIH TOČAKA

MARIN GOLČIĆ¹, Luka Simetić², Davorin Herceg², Krešimir Blažičević², Gordana Kenđel-Jovanović³, Ivan Dražić⁴, Andrej Belančić⁵, Nataša Skočiubišić^{5,6}, Dora Palčevski⁷, Igor Rubinić⁵, Vera Vlahović-Palčevski⁵, Renata Dobrila-Dintinjana¹, Stjepko Pleština²

marin.golcic@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Rijeka
• *Klinika za tumore*

²Klinički bolnički centar Zagreb
• *Klinika za onkologiju*

³Nastavni zavod za javno zdravstvo
• *Odjel za zdravstvenu ekologiju*

⁴Sveučilište u Rijeci
• *Tehnički fakultet*

⁵Klinički bolnički centar Rijeka
• *Odjel za kliničku farmakologiju*

⁶Sveučilište u Rijeci
• *Fakultet zdravstvenih studija*

⁷Klinički bolnički centar Rijeka
• *Klinika za internu medicinu*

Uvod: Imunoterapija inhibitorima kontrolnih točaka (ICI) dramatično je produžila preživljenje pacijenata s metastatskim melanomom, iako većina pacijenata naknadno progredira. Nedavna istraživanja pokazala su da se crijevni mikrobiom može koristiti kao prediktivni biomarker uspjeha ICI te su pilot studije uspjele fekalnom mikrobnom transplantacijom (FMT) postići reverzibilnost rezistencije na ICI u pacijenata koji su progredirali na istu. Međutim, diskordantni rezultati studija ne dozvoljavaju definiranje optimalnog mikrobioma tijekom liječenja ICI, kao niti idealnog donora za FMT. Cilj ovog istraživanja bilo je objasniti postoji li razlike u mikrobiomu u pacijenata s metastatskim melanomom koji su postigli kompletan odgovor (CR) na ICI.

Metode: Učinjen je probir pacijenata s metastatskim melanomom sa CR na ICI, potvrđen putem PET/CT-a, te održan barem >12 mjeseci. Fekalni uzorci su se pohranili u OMNIgene OM200 na –80° prije transporta u CosmosID (Maryland, SAD), gdje je učinjena ekstrakcija DNA te učinjeno metagenomsko “shotgun” sekvencioniranje na Illumina NextSeq 2000 platformi.

Rezultati: Analizirano je 15 pacijenata, prosječne dobi 61.0 (±12.2) godina, uglavnom BRAF negativni (66.7%, N=10), s najčešćim sijelom metastaza u pluća (60.0%, N=9). Pacijenti su obično liječeni mono-ICI (80.0%, N=12) s prosječnim vremenom do CR iznosilo 7.6 (±4.6) mjeseci. Pacijenti sa CR nakon >9 mjeseci imali su značajnu razliku u beta-diverzitetu ($p=0.02$), uz veći broj *Coprococcus comes* i *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, te manji broj *Prevotellaceae* u odnosu na pacijente s bržim CR. Nakon 1 godine praćenja 14/15 (93.3%) pacijenata zadržali su CR.

Zaključak: Iako je crijevni mikrobiom važan faktor dobrog odgovora na ICI u metastatskom melanomu, dosadašnje studije pokazale su nekonzistentne rezultate. Naše istraživanje pokazalo je da je vrijeme potrebno do CR ključni parametar za pronalazak optimalnog crijevnog mikrobioma. Pacijenti koji su postigli CR nakon >9 mjeseci od početka ICI iskazuju veću koncentraciju crijevnih bakterija koje su se u ranije povezane s boljim odgovorom na ICI te bi potencijalno mogli biti optimalniji FMT donori.

Ključne riječi: imunoterapija; melanom; mikrobiom.

METAGENOMIC ANALYSIS OF THE GUT MICROBIOME IN PATIENTS WITH A COMPLETE AND SUSTAINED RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY WITH CHECKPOINT INHIBITOR

MARIN GOLČIĆ¹, Luka Simetić², Davorin Herceg², Krešimir Blažičević², Gordana Kenđel-Jovanović³, Ivan Dražić⁴, Andrej Belančić⁵, Nataša Skočibušić^{5,6}, Dora Palčevski⁷, Igor Rubinić⁵, Vera Vlahović-Palčevski⁵, Renata Dobrila-Dintinjana¹, Stjepko Pleština²

marin.golcic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

² University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

³ Teaching Institute of Public Health of Primorsko-Goranska County

• Department of Health Ecology

⁴ University of Rijeka

• Faculty of Engineering

⁵ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Pharmacology

⁶ University of Rijeka

• Faculty of Health Studies

⁷ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Internal Medicine

Introduction: Immunotherapy with checkpoint inhibitors (ICI) has dramatically prolonged the survival of patients with metastatic melanoma, although most patients progress. Recent research demonstrated the value of gut microbiome as a predictive biomarker of ICI, and studies with fecal microbial transplantation (FMT) have managed to reverse the resistance to ICI in patients who previously progressed. However, the discordant results prevented defining the optimal microbiome during ICI and the ideal donor for FMT. This study aimed to explain whether there are differences in the microbiome in metastatic melanoma patients with a complete response (CR) to ICI.

Methods: Patients with metastatic melanoma with CR on ICI, confirmed by PET/CT, and maintained for at least >12 months were screened. Fecal samples were stored in OMNIgene OM200 at -80° before transport to CosmosID (Maryland, USA), where DNA extraction and metagenomic shotgun sequencing were performed on the Illumina NextSeq 2000.

Results: Fifteen patients were analyzed, with an average age of 61.0 (± 12.2) years, mostly BRAF negative (66.7%, N=10) with lung metastases (60.0%, N=9). Patients were usually treated with mono-ICI (80.0%, N=12) with an average time to CR of 7.6 (± 4.6) months. Patients with CR after >9 months had a significant difference in beta-diversity ($p=0.02$), with a higher abundance of *Coprococcus comes* and *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, and a lower abundance of *Prevotellaceae* compared to patients with a faster CR. After 1 year of follow-up, 14/15 (93.3%) patients-maintained CR.

Conclusion: Although gut microbiome is crucial for response to ICI, previous studies have shown inconsistent results. Our research showed that the time needed to reach CR is a key parameter for defining the optimal gut microbiome. Patients who achieved a CR after >9 months from the start of ICI exhibited a higher concentration of bacterial strains previously associated with a better response to ICI and could potentially be optimal FMT donors.

Keywords: immunotherapy, melanoma, microbiome.

ISHODI BOLESNIKA S UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PANKREASA LIJEČENIH DRUGOM LINIJOM KEMOTERAPIJE U KBC ZAGREB

GORDAN ADŽIĆ¹, Hana Lučev¹, Lea Toula¹, Irma Goršić¹, Nikša Librenjak¹, Domina Kekez¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹

gordan.adzic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Uvod: Rak gušterače je 12. najčešći po učestalosti te 7. po smrtnosti karcinom u svijetu. S obzirom na kasnu manifestaciju simptoma, bolest se uglavnom dijagnosticira u uznapredovaloj fazi. Kao standard prvo linijskog liječenja koristi se kemoterapija po FOLFIRINOX ili nab-paklitaxel/gemcitabin protokolu. Osim nanoliposomalnog irinotekana (nedostupnog u RH) u kombinaciji s 5-FU, ne postoji standard druge linije liječenja. Uobičajeno se koristi zamjena protokola iz onih temeljenih na gemcitabinu u fluoropirimidinske i obratno.

Metode: U ovom retrospektivnom istraživanju, analizirani su podaci bolesnika liječenih od uznapredovalog raka gušterače u KBC-u Zagreb drugom linijom kemoterapije. Prikupljeni su podaci 88 bolesnika liječenih od 1.1.2011. do 31.12.2022., a analizirane su standardne demografske karakteristike, podaci o karakteristikama tumora, prethodnom liječenju te trajanje ukupnog preživljenja i preživljenja do progresije bolesti.

Rezultati: Od 88 ispitanika, 42% (37) su bili muškarci, a 58% (51) žene. Kemoterapiju baziranu na 5-FU je primilo 73.9% (65) ispitanika, dok je 26,1% primilo kemoterapiju baziranu na gemcitabinu. Medijan ukupnog preživljenja (OS) u obje skupine je iznosio 8,0 mjeseci [95%CI 6,56–9,44]. Kod bolesnika koji su primali 5-FU kao osnovu, medijan OS-a iznosio je 8,0 mjeseci [95%CI 6,06–9,94], a u slučaju gemcitabina 9,0 mjeseci [95%CI 6,71–11,29], bez statistički značajne razlike. Medijan preživljenja do progresije bolesti u obje skupine je iznosio 3,0 mjeseca [95%CI 1,68–4,32]. Kod bolesnika koji su primali 5-FU kao osnovu medijan PFS-a je iznosio 3,0 mjeseca [95%CI 1,27–4,73], a u slučaju gemcitabina 2,8 mjeseci [95%CI 1,48–4,12]. Jedini neovisni negativan prediktivni faktor za ukupno preživljenje je bio postojanje metastaza na peritoneumu pri početku drugo linijskog liječenja.

Zaključak: Unatoč ograničenju retrospektivnog istraživanja, neuravnoteženosti skupina te malog broja ispitanika, nema statistički značajne razlike u odabiru terapijske osnove u drugoj liniji liječenja karcinoma pankreasa. Daljnja prospektivna istraživanja su potrebna za određivanje najbolje terapijske opcije kod ove skupine bolesnika.

Ključne riječi: pankreas, druga linija, kemoterapija

OUTCOMES OF PATIENTS WITH ADVANCED PANCREATIC CANCER TREATED WITH SECOND-LINE CHEMOTHERAPY IN UHC ZAGREB

GORDAN ADŽIĆ¹, Hana Lučev¹, Lea Toula¹, Irma Goršić¹, Nikša Librenjak¹, Domina Kekez¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹

gordan.adzic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Pancreatic cancer ranks as the 12th most common cancer globally but is the 7th leading cause of cancer-related deaths worldwide. Due to its late onset of symptoms, the disease is typically diagnosed in advanced stages. The first-line treatment standard involves chemotherapy with FOLFIRINOX or nab-paclitaxel/gemcitabine protocols. Apart from nanoliposomal irinotecan (unavailable in Croatia) in combination with 5-FU, there is no established standard for second-line treatment. Usually, treatment protocols switch between gemcitabine-based and fluoropyrimidine-based regimens.

Methods: In this retrospective study, we analyzed data from patients treated for advanced pancreatic cancer at the UHC Zagreb with second-line chemotherapy. Data from 88 patients treated between January 1, 2011, and December 31, 2022, were collected, including standard demographic characteristics, tumor characteristics, prior treatments, and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) outcomes.

Results: Among the 88 participants, 42% (37) were male, and 58% (51) were female. 73.9% (65) received 5-FU-based chemotherapy, while 26.1% received gemcitabine-based chemotherapy. The median OS for both

groups was 8.0 months [95% CI 6.56–9.44]. For those receiving 5-FU-based therapy, the median OS was 8.0 months [95% CI 6.06–9.94], and for gemcitabine-based therapy, it was 9.0 months [95% CI 6.71–11.29], with no statistically significant difference. The median PFS in both groups was 3.0 months [95% CI 1.68–4.32], with 3.0 months [95% CI 1.27–4.73] for 5-FU-based therapy and 2.8 months [95% CI 1.48–4.12] for gemcitabine-based therapy. The only independent negative predictive factor for overall survival was the presence of peritoneal metastases at the start of second-line treatment.

Conclusion: Despite the limitations of this retrospective study, the imbalance in groups, and the small sample size, there was no statistically significant difference in the choice of therapeutic foundation for second-line treatment of pancreatic cancer.

Keywords: pancreas, second-line, chemotherapy

BOLJOM ORGANIZACIJOM ONKOLOŠKE SKRBI DO BOLJIH ISHODA

RENATA KELEMENIĆ-DRAŽIN¹, Anuška Budisavljević²

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

¹ Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

Uvod: Rak je, uz kardiovaskularne bolesti, vodeći uzrok smrti u EU. Petogodišnje preživljenje od raka u HR niže je od prosjeka EU. Našim smo istraživanjem željeli vidjeti u kojoj mjeri organizacije onkološke skrbi utječe na ishode liječenja raka.

Metode: Analizirani su statistički podaci o raku u zemljama EU. Pri tome su korišteni podaci Državnog zavoda za statistiku, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Međunarodne agencije za istraživanje raka i Europske komisije.

Rezultati: Unatoč usporedivoj incidenciji raka u HR i zemalja EU (EU 569; HR 565) smrtnost od raka u HR je veća od prosjeka EU (EU 247; HR 311). Petogodišnje preživljenje od raka u HR niže je od prosjeka EU: rak prostate (EU 87%; HR 81%), rak dojke (EU 82%; HR 79%), rak debelog crijeva (EU 60%; HR 51%), rak pluća (EU 15%; HR 10%). HR s najvećim udjelom pretilih osoba u EU, petim mjestom po broju pušača i prevalencijom cijepljenja protiv HPV-a od ~20% ima lošije rezultate od EU u primarnoj prevenciji raka. Također zaostaje za EU u ranom otkrivanju raka s nižim stopama sudjelovanja u populacijskim programima u odnosu na EU: dojka (EU 66%; HR 63%), debelo crijevo (EU 33%; HR 29%). Svi stanovnici HR nemaju jednak pristup dijagnostici i liječenju raka (18% stanovništva HR živi u područjima gdje nema organizirane onkološke skrbi). Po broju onkologa na 100 000 stan. (IT 7,1; HR 3,1) i opreme za zračenje ispod smo prosjeka EU (HR 15 od optimalnih 23 akceleratora). Izdaci za zdravstvo u HR niži su od prosjeka EU (HR 7,0 % BDP; EU 9,9 %), a zaostajemo i u skrbi za oboljele od raka.

Zaključak: Želimo li poboljšati ishode liječenja malignih bolesti u HR nužno je uložiti dodatne napore u poboljšanje svih segmenata onkološke skrbi.

Ključne riječi: rak, ishodi liječenja raka, onkološka skrbi

BETTER CANCER CARE FOR BETTER CANCER OUTCOMES

RENATA KELEMENIĆ-DRAŽIN¹, Anuška Budisavljević²

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

¹ General Hospital Varaždin

• Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Introduction: Along with cardiovascular diseases, cancer is the leading cause of death in the EU. Five-year survival from cancer in the HR is lower than the EU average. With our research, we wanted to see how the organization of oncology care affects cancer treatment outcomes.

Methods: Statistical data on cancer in EU countries were analyzed. Data from the National Institute of Statistics, the Croatian Institute of Public Health, the International Agency for Cancer Research, and the European Commission were used.

Results: Despite the comparable incidence of cancer in HR and EU countries (EU 569; HR 565), mortality from cancer in HR is higher than the EU average (EU 247; HR 311). Five-year survival from cancer in HR is lower than the EU average: prostate cancer (EU 87%; HR 81%), breast cancer (EU 82%; HR 79%), colon cancer (EU 60%; HR 51%), lung cancer (EU 15%; HR 10%). HR, with the highest proportion of obese people in the EU, the fifth place in the number of smokers, and a prevalence of vaccination against HPV of ~20%, have worse results than the EU in primary cancer prevention. It also lags the EU in early detection of cancer with lower participation rates in population programs compared to the EU: breast (EU 66%; HR 63%), colon (EU 33%; HR 29%). All HR residents do not have equal access to cancer diagnosis and treatment (18% of HR residents live in areas without organized oncology care). The number of oncologists and radiation equipment is below the EU average. Expenditures for healthcare in HR are lower than the EU average (HR 7.0% of GDP; EU 9.9%).

Conclusion: To improve cancer outcomes in HR, it is necessary to invest additional efforts in improving all segments of oncology care.

Keywords: cancer, cancer care, cancer outcomes

UKORAK S TRENDOVIMA: ATEZOLIZUMAB UZ BEVACIZUMAB ZA LIJEČENJE NEOPERABILNOG HEPATOCELULARNOG KARCINOMA

DINO BELIĆ¹, Luka Perić^{1,2}, Ilijan Tomaš^{1,2}, Tatjana Ladenhauser¹

dino.belic@kbco.hr

¹ Klinički bolnički centar Osijek

• Zavod za onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

Uvod: Hepatocelularni karcinom (HCC) je najčešći tip primarnog raka jetre. Razvija se iz stanica hepatocita koji prođu malignu transformaciju te se nekontrolirano dijele. Postoji dokazani uzrok razvoja HCC-a kod bolesnika s cirozom jetre, kroničnom infekcijom hepatitisom B ili C, konzumacijom alkohola, nealkoholnom bolesti masne jetre (NAFLD). Dijagnosticiranje HCC-a, uz njegovo liječenje, do sada je stvarao veliki napor onkologima. Uzroci loše stope preživljenja kod neoperabilnih karcinoma jetre jesu kasno dijagnosticiranje, uznapredovala bolest, lošije opće stanje i navike bolesnika. Kombinacijom imunoterapije, atezolizumaba, uz inhibitor krvotoknog endotelnog faktora rasta, bevacizumab, otvaraju se nove mogućnosti liječenja za bolesnike s HCC-om.

Metode: Provedena je retrospektivna studija u KBC-u Osijek na Zavodu za onkologiju. U studiju su uvršteni bolesnici s neoperabilnim HCC-om koji su primali kombinaciju atezolizumaba uz bevacizumab u razdoblju od studenog 2022. godine do kolovoza 2023. godine.

Rezultati: Analizirani su podaci 17 bolesnika, 15 (88,24%) muškaraca i 2 (11,76%) žene. Njihova prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 69,4 godine. 15 (88,24%) bolesnika je pri samoj dijagnozi imalo metastatsku bolest, od toga 8 (47,06%) bolesnika je imalo metastaze u jetri. Etiologija razvoja HCC-a: kod jednog bolesnika (5,88%) kronična infekcija hepatitisom B, kod jednog (5,88%) kronična infekcija hepatitisom C, kod jednog (5,88%) NAFLD-om te pet (29,41%) s priznatim kroničnim alkoholizmom. Prosječno trajanje liječenja do kolovoza 2023. godine je 22 tjedna, s tim da je kod šest (35,29%) bolesnika došlo do progresije bolesti te je liječenje prekinuto – kod njih je prosječno trajanje terapije bilo 18,5 tjedana.

Zaključak: Iz studije možemo uočiti kako naši podaci prate podatke iz ostatka svijeta. Bolesnici s neoperabilnim HCC-om na terapiji atezolizumabom uz bevacizumab imaju bolje stope preživljenja u odnosu na ostale terapije. Na osnovu naše male skupine, ne možemo doći do generalnih zaključaka. Podaci za područje Slavonije i Baranje, ukazuju na veću stopu pojavnosti HCC-a kod muških bolesnika te kroničnih alkoholičara.

Ključne riječi: HCC, atezolizumab, bevacizumab

HEPATOCELLULAR CARCINOMA, FUTURE PERSPECTIVE

DINO BELIĆ¹, Luka Perić^{1,2}, Ilijan Tomaš^{1,2}, Tatjana Ladenhauser¹

dino.belic@kbco.hr

¹ University Hospital Centre Osijek

• Department of Oncology

² University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer. It begins as malignantly transformed and uncontrollably proliferating hepatocyte cells. The development of HCC in individuals with liver cirrhosis, chronic hepatitis B or C infection, alcohol use and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has a known etiology. Diagnosing HCC, along with its treatment, has so far created a great effort for oncologists. Inoperable liver cancers have a poor survival rate, which can be attributed to late diagnosis, advanced disease, and the patient's habits. The combination of atezolizumab with bevacizumab opens new possibilities for patients with HCC.

Methods: The Department of Oncology at University hospital Osijek conducted a retrospective study. Patients with inoperable HCC who received the combination of atezolizumab and bevacizumab between November 2022 and August 2023 were included in the study.

Results: 17 patients had their data examined; 15 (88.24%) of them were men, and 2 (11.76%) were women. Their average age at diagnosis was 69.4 years. 15 patients had metastatic disease when they were diagnosed, with metastases in the liver present in 8 of those patients. Etiology of HCC development: in one patient (5.88%) chronic hepatitis B infection, in one chronic hepatitis C infection, in one NAFLD and five (29.41 %) with recognized chronic alcoholism. The average duration of treatment until August 2023 is 22 weeks, with the fact that in six (35.29%) patients the disease progressed, and the treatment was discontinued, the average duration of their therapy was 18.5 weeks.

Conclusion: We can see from the study how closely our data tracks global data. Compared to other treatments, patients with inoperable hepatocellular carcinoma who receive atezolizumab and bevacizumab have higher survival rates. According to data for the Slavonija and Baranja region, male patients and chronic alcoholics have a higher incidence rate of HCC.

Keywords: HCC, atezolizumab, bevacizumab

FAZNI KUT KAO PROGNOŠTIČKI ČIMBENIK KOD METASTATSKOG KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA

HANA LUČEV¹, Gordan Adžić¹, Domina Kekez¹, Lea Toula¹, Ivo Dilber², Irma Goršić¹, Nikša Librenjak¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹

hana.lucev@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

Uvod: Rak debelog crijeva zauzima treće mjesto po učestalosti te drugo po smrtnosti na svijetu. Unatoč brojnim dostupnim terapijskim opcijama, prognoza u uznapredovaloj fazi bolesti ostaje nepovoljna zbog čega je nužan razvoj pouzdanih prognostičkih čimbenika. Značajan broj bolesnika s tumorima probavnog sustava je izložen malnutriciji, kako zbog biologije same bolesti, tako i zbog nuspojava liječenja. Malnutricija utječe na organizam mijenjajući ukupni metabolizam i sastav organizma, uključujući i promjene na staničnim membranama. Promjene stanične membrane se mogu objektivirati mjerenjem bioelektrične impedancije te faznog kuta. Niže vrijednosti faznog kuta ukazuju na staničnu smrt ili kompromitaciju integriteta stanične membrane, dok više vrijednosti ukazuju na očuvan integritet stanične membrane. U ovom prospektivnom istraživanju je ispitivana uloga faznog kuta kao neovisnog prognostičkog čimbenika preživljenja do progresije bolesti (PFS) kod bolesnika s uznapredovalim rakom debelog crijeva.

Metode: Tijekom prospektivne studije od 1.1.2020. do 31.12.2021. korištena je bioimpedancijska vaga za mjerenje faznog kuta bolesnika oboljelih od metastatskog kolorektalnog karcinoma koji su liječeni u KBC-u Zagreb, uz praćenje ishoda do 31.12.2022. Ukupno je praćeno 112 bolesnika.

Rezultati: Nakon stratifikacije po dobi, spolu, lokaciji tumora, vrsti prvolinijske terapije, prethodnom adjuvantnom liječenju, vremenu do progresije, broju organa zahvaćenim metastazama te RAS/BRAF statusu, prema multivarijantnoj analizi koristeći Coxovu regresiju, vrijednost faznog kuta je bila jedini statistički značajan prognostički čimbenik (HR 0,538, 95% CI 0,36-0,805, $p < 0.003$).

Zaključak: Fazni kut je neovisan prognostički čimbenik o duljini trajanja prvolinijskog liječenja metastatskog raka debelog crijeva. To je usporedivo sa sličnim rezultatima koji su dobiveni u drugim studijama koje su istraživale fazni kut u malignim i nemalignim stanjima. Potrebna su dodatna istraživanja za određivanje točne “cut-off” vrijednosti.

Ključne riječi: fazni kut, PFS, karcinom kolona

PHASE ANGLE AS A PROGNOSTIC FACTOR IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

HANA LUČEV¹, Gordan Adžić¹, Domina Kekez¹, Lea Toula¹, Ivo Dilber², Irma Goršić¹, Nikša Librenjak¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹

hana.lucev@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² General Hospital Zadar

• Department of Oncology and Nuclear Medicine

Introduction: Colorectal cancer ranks third in terms of incidence and second in mortality worldwide. Despite the availability of numerous therapeutic options, the prognosis for advanced-stage disease remains unfavorable, emphasizing the necessity of developing reliable prognostic factors. A significant number of patients with gastrointestinal tumors experience malnutrition, both due to the disease's biology and treatment-related side effects. Malnutrition affects the body by altering overall metabolism and composition, including changes in cell membranes. Changes in cell membranes can be objectively measured through bioelectrical impedance and phase angle. Lower phase angle values indicate cell death or compromised cell membrane integrity, while higher values suggest preserved cell membrane integrity. This prospective study investigated the role of phase angle as an independent prognostic factor for progression-free survival (PFS) in patients with advanced colorectal cancer.

Methods: During a prospective study conducted from January 1, 2020, to December 31, 2021, a bioimpedance scale was used to measure the phase angle of patients with metastatic colorectal cancer treated at the University Hospital Centre Zagreb, with outcomes monitored until December 31, 2022. A total of 112 patients were included in the study.

Results: After stratification by age, gender, tumor's location, type of first-line therapy, prior adjuvant treatment, time to progression, number of organs with metastases, and RAS/BRAF status, multivariate analysis using Cox regression revealed that the phase angle value was the only statistically significant prognostic factor (HR 0.538, 95% CI 0.36-0.805, $p < 0.003$).

Conclusion: The phase angle is an independent predictive factor for the duration of first-line treatment in metastatic colorectal cancer. This is consistent with similar results obtained in other studies that investigated the phase angle in malignant and non-malignant conditions. Further research is needed to determine the exact “cut-off” value.

Keywords: phase angle, PFS, colorectal cancer

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ EKSPRESIJE ANDROGENIH RECEPTORA U KARCINOMU DOJKE S METASTAZAMA U LIMFNIM ČVOROVIMA ČUVARIMA

Tihana Klarica Gembic¹, Tamara Gulić², Damir Grebić³, Domagoj Kustić¹, Jasna Nekić¹, SARA BILIĆ KNEŽEVIĆ⁴

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinički zavod za nuklearnu medicinu*

² Sveučilište u Rijeci

• *Medicinski fakultet*

³ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za kirurgiju*

⁴ Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

Uvod: Androgeni receptori (AR) imaju važnu ulogu u patogenezi karcinoma dojke. Cilj naše studije je istražiti utjecaj ekspresije AR na petogodišnje ukupno preživljenje i preživljenje bez recidiva bolesti, kao i njihovu ulogu prediktora dodatnih aksilarnih metastaza u pacijentica s ranim stadijem karcinoma dojke i pozitivnim limfnim čvorovima čuvarima.

Metode: U studiju je retrospektivno uključeno 107 žena s invazivnim karcinomom dojke kojima je od 2007. do 2016. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka učinjen operacijski zahvat na dojci, biopsija limfnog čvora čuvara te aksilarna disekcija. Tkivne mikroareje su izrađene uzimanjem tkivnih cilindara širine 2 mm iz originalne parafinske kocke svake pacijentice. Ekspresija AR je određena metodom imunohistokemije te su tumori s $\geq 10\%$ obojanih jezgara definirani kao AR-pozitivni.

Rezultati: Pozitivna ekspresija AR nađena je u 71,03% cijele ispitivane skupine, od kojih je 81,58% imalo i ekspresiju estrogenskih receptora. U petogodišnjem praćenju nakon kirurškog zahvata, 28 pacijentica je preminulo (26,17%), a 22 (20,56%) su imale recidiv bolesti, od kojih je 4 (18,18%) imalo samo lokalni recidiv, 13 (59,09%) samo udaljeni i 5 (22,73%) kombinirani. Prema broju metastatskih sjela, 12 (54,55%) pacijentica je bilo s jednim, 2 (9,09%) s dva, 4 (18,18%) s tri te 4 (18,18%) s četiri ili više od četiri različita metastatska sjela. Kost i pluća bila su najčešća mjesta metastaza. Pacijentice s pozitivnom ekspresijom AR imali su bolje petogodišnje preživljenje bez recidiva bolesti, a relativni rizik za recidiv bio je veći za AR-negativne nego za AR-pozitivne pacijentice (RR 2,45; CI 1,19–5,06; $P=0,015$). Ekspresija AR nije imala utjecaja na ukupno preživljenje. U univarijantnoj analizi, AR nisu značajno povezani s dodatnim aksilarnim metastazama (OR 1,01; CI 0,44–2,33; $P=0,988$).

Zaključak: Pozitivna ekspresija AR je u korelaciji s boljom prognozom i preživljenjem te se može koristiti kao dodatni biomarker u praćenju pacijentica s karcinomom dojke.

Cljučne riječi: androgeni receptori, karcinom dojke, preživljenje

PROGNOSTIC ROLE OF ANDROGEN RECEPTORS IN SENTINEL LYMPH NODE POSITIVE BREAST CANCER

Tihana Klarica Gembic¹, Tamara Gulić², Damir Grebić³, Domagoj Kustić¹, Jasna Nekić¹, SARA BILIĆ KNEŽEVIĆ⁴

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Nuclear Medicine*

² University of Rijeka

• *School of Medicine*

³ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Surgery*

⁴ General Hospital Zadar

• *Department of Oncology and Nuclear Medicine*

Introduction: Androgen receptors (AR) play an important role in the pathogenesis of breast cancer (BC). The aim of our study is to evaluate the impact of AR expression on 5-year overall and disease-specific free survival (OS and DFS, respectively), as well as their predictive role of additional axillary lymph node (ALN) burden in early-stage BC patients with sentinel lymph node involvement.

Methods: We retrospectively enrolled 107 women with invasive BC who underwent breast surgery, sentinel lymph node biopsy, and ALN dissection between 2007 and 2016 at our clinical hospital. Tissue microarrays were assembled with two 2-mm-diameter cores obtained from formalin-fixed paraffin-embedded tumor specimens from each patient. AR expression was evaluated immunohistochemically, and tumors with $\geq 10\%$ nuclear-stained cells were defined as AR-positive.

Results: Positive AR expression was found in 71.03% of the entire cohort. Of these, 81.58% were estrogen positive. Within 5 years after surgery, 28 patients (26.17%) died, and 22 (20.56%) experienced recurrences, of which 4 (18.18%) were locoregional only, 13 (59.09%) distant only, and 5 (22.73%) combined. Patients with one, two, three, and four or more than four different metastatic sites involved were 12 (54.55%), 2 (9.09%), 4 (18.8%), and 4 (18.18%), respectively. Bones and lungs were the most common metastatic sites. AR-positive patients had better 5-year DFS, and the relative risk for recurrence was greater for AR-negative than AR-positive patients (RR 2.45; CI 1.19–5.06; $P=0.015$). AR expression had no impact on OS. In the univariate analysis, AR was not significantly associated with additional ALN burden (OR 1.01; CI 0.44–2.33; $P=0.988$).

Conclusion: AR-positive expression correlates with better prognosis and could be used as an additional biomarker in follow-up of BC patients.

Keywords: androgen receptors, breast cancer, survival

ČIMBENICI RIZIKA POJAVNOSTI METASTAZA U LIMFNIM ČVOROVIMA NEČUVARIMA U RANOM STADIJU KARCINOMA DOJKE

Tihana Klarica Gembic¹, Damir Grebic², Tamara Gulic³, Domagoj Kustic¹, Jasna Nekić¹, SARA BILIĆ KNEŽEVIĆ⁴

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinički zavod za nuklearnu medicinu

²Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za kirurgiju

³Sveučilište u Rijeci
• Medicinski fakultet

⁴Opća bolnica Zadar
• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

Uvod: Biopsija limfnog čvora čuvara (SLNB) je opće prihvaćeni standard liječenja ranog stadija karcinoma dojke s klinički negativnim aksilarnim limfnim čvorovima. Većina pacijentica s pozitivnim SLN, nema metastaze u limfnim čvorovima nečuvanima (nSLN) te ne bi imale koristi od izvođenja aksilarne disekcije. Cilj ove studije je istražiti čimbenike rizika za pojavnost metastaza u nSLN u pacijentica s karcinomom dojke i zahvaćenim SLN, kao i prognostičku ulogu metastaza u nSLN u petogodišnjem ukupnom preživljenju, preživljenju bez lokoregionalnog recidiva bolesti, preživljenju bez udaljenih metastaza i preživljenju bez recidiva bolesti.

Metode: Retrospektivno smo uključili 275 pacijentica s invazivnim karcinomom dojke u ranom studiju kojima je u našoj instituciji od 2007. do 2016. godine učinjen operativni zahvat na dojci, SLNB i aksilarna disekcija. Prethodno SLNB, svakoj pacijentici je učinjena SLN limfoscintigrafija koristeći [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid. Sve pacijentice su imale barem jedan pozitivan SLN.

Rezultati: Od 275 pacijentica, 96 (34,91%) imalo je metastaze u nSLN. Rezultati multivarijabilne analize pokazali su da su ekstranodalna ekstenzija u SLN (OR 5,60; CI 2,66–11,77; $P<0,001$), histološki gradus (OR 2,08; CI 1,19–3,64; $P=0,010$), veličina tumora (OR 1,38; CI 1,02–1,86; $P=0,037$) i veličina metastaza u SLN (OR 1,11; CI 1,05–1,17; $P<0,001$) nezavisni čimbenici rizika za metastaze u nSLN. Pacijentice s metastazama u nSLN imali su lošije petogodišnje ukupno preživljenje ($P<0,001$), preživljenje bez lokoregionalnog recidiva bolesti ($P=0,038$), preživljenje bez udaljenih metastaza ($P<0,001$) i preživljenje bez recidiva bolesti ($P<0,001$).

Zaključak: Ekstranodalna ekstenzija u SLN, histološki gradus, veličina tumora i veličina metastaza u SLN povezani su s visokim rizikom pojavnosti metastaza u nSLN, što značajno utječe na preživljenje ovih pacijentica. Predlažemo da se ovi čimbenici rizika uzmu u obzir prilikom planiranja liječenja i praćenja pacijentica s karcinomom dojke.

Gljučne riječi: karcinom dojke, metastaze u limfnim čvorovima, prognoza

DETERMINANTS FOR NON-SENTINEL LYMPH NODE METASTASIS IN EARLY-STAGE BREAST CANCER

Tihana Klarica Gembic¹, Damir Grebić², Tamara Gulić², Domagoj Kustić¹, Jasna Nekić¹, SARA BILIĆ KNEŽEVIĆ⁴

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Nuclear Medicine

² University Hospital Centre Rijeka

• Department of Surgery

³ University of Rijeka

• School of Medicine

⁴ General Hospital Zadar

• Department of Oncology and Nuclear Medicine

Introduction: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become an established standard of care in the management of early-stage clinically node-negative breast cancer (BC). Most SLN-positive BC patients do not have additional axillary lymph node (ALN) metastasis and would not benefit from further ALN dissection (ALND). This study aims to identify the risk factors for non-SLN metastasis in BC patients with limited SLN involvement, as well as the prognostic role of non-SLN metastasis on 5-year overall, locoregional recurrence-free, distant recurrence-free, and disease-specific-free survival (OS, LRFS, DRFS, and DFS, respectively).

Methods: We retrospectively included 275 patients with early-stage invasive BC with positive SLNB followed by ALND at our institution between 2007 and 2016. Preceding SLNB, each patient underwent SLN scintigraphy using [^{99m}Tc] Tc-nanocolloid.

Results: Of 275 patients, 96 (34.91%) had non-SLN metastasis. The results of the multivariate analysis showed that extra nodal extension (ENE) in SLN (OR 5.60, CI 2.66–11.77, $P < 0.001$), histological grade (OR 2.08, CI 1.19–3.64, $P = 0.010$), tumor size (OR 1.38, CI 1.02–1.86, $P = 0.037$) and size of SLN metastasis (OR 1.11, CI 1.05–1.17, $P < 0.001$) were the independent risk factors for non-SLN metastasis. Patients with non-SLN metastasis had worse 5-year OS ($P < 0.001$), LRFS ($P = 0.038$), DRFS ($P < 0.001$), and DFS ($P < 0.001$), respectively.

Conclusion: ENE in SLN, histological grade, tumor size, and size of SLN metastasis were associated with a high risk of non-SLN metastasis, which has a significant impact on BC survival. Therefore, we suggest considering these factors in BC treatment planning and follow-up.

Keywords: breast cancer, lymph node metastasis, prognosis

MEDULOBLASTOM MALOG MOZGA U ODRASLIH: SERIJE SLUČAJEVA

DAMIR VUČINIĆ^{1,2}, Dag Zahirović¹, Đeni Smilović Radojčić³, Jasna Marušić^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

damir.vucinic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

³ Klinički bolnički centar Rijeka

• Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja

Uvod: Meduloblastom (MB) je najčešći zloćudni tumor središnjeg živčanog sustava u djece. Izrazito je rijedak među odraslima, čineći samo 0,4–1% neoplazmi središnjeg živčanog sustava u toj dobnoj skupini. MB se najčešće razvija u tkivu hemisfera malog mozga te je češći kod odraslih muškaraca. Iako kirurgija i radioterapija imaju važnu ulogu u liječenju meduloblastoma, iskustva u adjuvantnom liječenju kemoterapijom su predmet istraživanja. Postoje četiri molekularne podskupine MB s prognostičkom vrijednošću: WNT, eng. *sonic hedgehog* (SHH), skupina 3 i skupina 4.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj 33-godišnjeg muškarca, 49-godišnjeg muškarca i 25-godišnje žene koji su se javili u našu ustanovu s dijagnozom meduloblastoma. Nakon operacije, WNT aktivirani tumor je verificiran u oba muška pacijenta. Postoperativni MR u 33-godišnjeg bolesnika potvrdio je sumnju na rezidualnu bolest.

Oba bolesnika nastavljaju liječenje kraniospinalnom radioterapijom, ukupnom dozom (TD) 36 Gy područja kraniospinalne osi s „boost“ dozom do TD 50,4 Gy nad područje stražnje lubanjske jame. Nakon kirurškog liječenja ženskoj pacijentici je dijagnosticiran meduloblastom, SHH molekularne podskupine. MR i punkcija cerebrospinalne tekućine otklanjaju sumnju na rezidualnu bolest. Liječenje je nastavljeno radioterapijom kraniospinalne osovine, TD 23,4 Gy. Također, planirana je „boost“ doza na stražnju lubanjsku jamu do TD 54 Gy. U svih bolesnika, liječenje će biti nastavljeno adjuvantnom kemoterapijom prema smjernicama Španjolskog društva za medicinsku onkologiju (SEOM) – Packerov protokol.

Zaključak: MB treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu tumora stražnje jame. MB, kod odraslih osoba, je rijedak i vrlo heterogen tumor uz dobru prognozu. Dok kraniospinalna radioterapija poboljšava preživljenje, postoje kontroverze oko uloge kemoterapije u liječenju MB odraslih.

Ključne riječi: tumori središnjeg živčanog sustava, meduloblastom, radioterapija

ADULT MEDULLOBLASTOMA: A CASE SERIES

DAMIR VUČINIĆ^{1,2}, Dag Zahirović¹, Đeni Smilović Radojčić³, Jasna Marušić^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

damir.vucinic@gmail.com

¹University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

²University of Rijeka
• School of Medicine

³University Hospital Centre Rijeka
• Department of Medical Physics and Radiation Protection

Introduction: Medulloblastoma (MB) is the most common central nervous system malignancy in children; however, it is extremely uncommon among adults, comprising only 0.4–1% of CNS neoplasms in adults. MB is located in the cerebellar hemispheres and exhibits a male predominance in the adult population. Although surgery and radiotherapy play important role in treatment of medulloblastoma in adults, addition of chemotherapy is controversial. There are four molecular subgroups of MB with prognostic value: WNT, sonic hedgehog (SHH), group 3, and group 4.

Case Report: We report the case of a 33-year-old man, 49-year-old man, and 25-year-old-female who presented to our institution with diagnosis of medulloblastoma. After the surgery, WNT activated tumor was verified in both male patients. Postoperative MR in a 33-year-old patient verifies suspicion of residual disease. Both patients continue treatment with craniospinal radiotherapy, total dose (TD) 36 Gy of the craniospinal axis with a boost dose to a TD 50.4 Gy to the area of the posterior cranial fossa. After surgical treatment, the female patient was diagnosed with medulloblastoma, SHH group. MRI and cerebrospinal fluid puncture remove the suspicion of residual disease. Treatment continued with radiotherapy of the craniospinal axis, TD 23.4 Gy. Also, a boost dose to the posterior cranial fossa up to TD 54 Gy is planned. In all patients, treatment will continue with adjuvant chemotherapy according to the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) guidelines – Packer regimen.

Conclusion: MB should be included in the differential diagnosis of posterior fossa tumor. Adult MB is rare and very heterogeneous tumor, but it has a good prognosis. While craniospinal radiation therapy improves survival, there is controversy about the role of chemotherapy in managing adult MB.

Keywords: Central nervous system malignancy, Medulloblastoma, Radiotherapy

IZOSTANAK SEROKONVERZIJE U COVID-19 INFEKCIJI TIJEKOM NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE ZA HER-2 POZITIVNI KARCINOM DOJKE I NAKON TERAPIJE ODRŽAVANJA OBINUTUZUMABOM ZA FOLIKULARNI LIMFOM

KLARA BARDAČ¹, Sandra Bašić-Kinda², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

klara.bardac@yahoo.com

¹ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za unutarnje bolesti

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Uvod: Obinutuzumab je monoklonsko protutijelo koje se veže na CD20 molekule na površini humanih B limfocita. Ova protutijela potiču vezanje efektorskih stanica imunološkog sustava za njihovu Fc regiju što potiče njihovu aktivaciju i uništavanje B limfocita pomoću fagocitoze i citotoksičnosti neovisne o protutijelima (ADCC). Trenutno se obinutuzumab koristi u liječenju folikularnog limfoma i kronične limfocitne leukemije.

Prikaz slučaja: Pacijentica u dobi od 74 godine završila je u srpnju 2020. godine terapiju održavanja obinutuzumabom uslijed liječenja folikularnog limfoma. Kontrolne PET-CT snimke potvrdile su potpunu metaboličku remisiju, ali otkrivena je nova neoplazma: HER-2 pozitivan invazivni karcinom dojke. Pacijentica je podvrgnuta neoadjuvantnoj kemoterapiji u rujnu 2020. godine, ali nakon samo tri ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida, bilo je neophodno prekinuti terapiju zbog hitne hospitalizacije u studenom iste godine. Naime, pacijentica je primljena zbog noćnih subfebriliteta (37–38 °C) i opće slabosti tijekom protekla dva tjedna. Nije imala respiratornih tegoba niti bol u prsima. Rezultat PCR testiranja na COVID-19 infekciju bio je negativan, a u krvnoj slici primijećeni su povišen CRP, leukocitoza i trombocitoza. CT toraksa pokazao je uzorak intersticijske pneumonije te je započeta antibiotska terapija koja nije dovela do poboljšanja kliničke slike. Na ponovljenom testiranju na COVID-19 infekciju dobiven je pozitivan nalaz te je pacijentica, uslijed izrazite hipogamaglobulinemije, podvrgnuta terapiji intravenskim imunoglobulinima što je dovelo do izlječenja od infekcije.

Nakon oporavka, pacijentica je nastavila onkološko liječenje, ovoga puta kombinacijom paklitaksela i dualnom anti-HER2 terapijom – pertuzumabom i trastuzumabom. Međutim, terapija je prekinuta zbog ponovne pneumonije uzrokovane COVID-19 infekcijom. Nakon desetodnevnog hospitalnog liječenja, pacijentica je napokon preboljela infekciju.

Zaključak: Uzrok rekurentnih COVID-19 infekcija kod pacijentice koje su dovele do teških kliničkih oblika pneumonije bila je izrazita deplecija B limfocita uslijed prethodne terapije obinutuzumabom. Naime, ovo protutijelo veže se neselektivno, kako na maligne, tako i na zdrave B limfocite, čime je njihova funkcija proizvodnje protutijela znatno narušena.

Ključne riječi: COVID-19, imunosupresija, obinutuzumab

LACK OF SEROCONVERSION IN COVID-19 INFECTION DURING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR HER-2 POSITIVE BREAST CARCINOMA AND FOLLOWING MAINTENANCE THERAPY WITH OBINUTUZUMAB FOR FOLLICULAR LYMPHOMA

KLARA BARDAČ¹, Sandra Bašić-Kinda², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

klara.bardac@yahoo.com

¹University of Zagreb
• *School of Medicine*

²University Hospital Centre Zagreb
• *Department of Internal Medicine*

³University Hospital Centre Zagreb
• *Department of Oncology*

Introduction: Obinutuzumab is a monoclonal antibody which binds to CD20 molecules at the surface of human B lymphocytes. These antibodies initiate binding of immune effector cells to their Fc portion, with consequent induction of B lymphocyte destruction by antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and phagocytosis. Nowadays, obinutuzumab is used in treatment for follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

Case Report: Female patient, age 74, finished her maintenance therapy with obinutuzumab for follicular lymphoma in July 2020. Control PET-CT scans confirmed the complete metabolic remission of lymphoma, but the new tumor was discovered: HER-2 overexpressed invasive breast carcinoma. She underwent neoadjuvant chemotherapy in September 2020, but after just three cycles of doxorubicin and cyclophosphamide, it was abruptly discontinued due to urgent hospitalization in November 2020. Apparently, last two weeks she had extreme fatigue and night fevers (37–38 °C). Chest pain and cough were absent. She was tested negative for COVID-19 infection on PCR test and had elevated CRP, leukocytosis, and thrombocytosis. The thoracic CT scan showed the pattern of interstitial pneumonia, and the antibiotic therapy was started, but without any effect. Finally, on repeated test she was tested positive for COVID-19 infection. Due to severe hypogammaglobulinemia, she was treated with intravenous immunoglobulins, which helped her combat the infection.

After recovery, she continued chemotherapy, now a combination of paclitaxel with dual anti-HER2 therapy of pertuzumab and trastuzumab. However, she had to withdraw from the therapy again because of confirmed new COVID-19 infection with the diagnosis of recurrent pneumonia. After a 10-day treatment at the hospital, the patient finally overcame the infection.

Conclusion: The cause of this woman's recurrent COVID-19 infections with severe form of pneumonia was strong B-lymphocyte depletion caused by obinutuzumab therapy. Apparently, this antibody does not only bind to malignant, but also to healthy B-lymphocytes whose function is then strongly impaired.

Keywords: COVID-19, immunosuppression, obinutuzumab

ANALIZA RETROPERITONEALNIH LIMFADENEKTOMIJA KOD NESEMINOMA U PETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU – KBC ZAGREB

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Ivana Matanić², Ivan Vičić³, Šime Bušelić³, Iva Kukul Gjergjaj⁴, Anđela Nadinić⁵, Milena Gnjidić³, Marija Gamulin³, Zrna Antunac Golubić³, Ana Koši Kunac³, Borislav Belev³, Nikola Knežević⁶, Luka Penezić⁶, Tomislav Sambolić⁶, Željko Kaštelan⁶, Stela Bulimbašić⁷

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Opća bolnica Karlovac

• Odjel interne medicine, onkologije i hematologije

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

⁴ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju

⁵ Opća bolnica Šibenik

• Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije

⁶ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za urologiju

⁷ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

Uvod: U dobi između 15. do 34. godine života muškaraca, rak testisa najčešći je solidni tumor. Devedeset pet posto svih tumora testisa su zametni tumori, a prema histologiji dijelimo ih na seminome i neseminome. Ovaj solidni tumor ima visoku stopu izlječenja i u uznapredovaloj fazi bolesti. Kod parcijalnog odgovora na kemoterapiju koristi se retroperitonealna limfadenektomija.

Metode: Proveli smo petogodišnje retrospektivno istraživanje kojim smo analizirali podatke iz bolničkog informacijskog sustava za 48 bolesnika podvrgnutih retroperitonealnoj limfadenektomiji nakon kemoterapijskog liječenja neseminoma u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Analizirani su podaci od srpnja 2018. do lipnja 2023.g.

Rezultati: Orhidektomija je provedena u 85% bolesnika, a 4% je imalo ekstragonadalnu prezentaciju bolesti. U inicijalnom patohistološkom nalazu bilo je 52% miješanih tumora, 19% embrionalnih, 6% teratoma te 23 % ostalih histoloških tipova (embrionalni, koriokarciom, bez tumora, rijetki oblici tumora). Gledajući stadij bolesti najviše je bilo IIB stadija (23%), zatim IIIB (18%) te IIC, IIIA i IIIC stadija (po 10%). Najviše bolesnika (46%) bilo je dobre prognostičke skupine. Tumorski markeri prije kemoterapije bili su povišeni u 75%, a nakon provedene u 15%. Najčešći prvo linijski kemoterapijski protokol bio je PEB (65%). Nakon kemoterapije najčešće je došlo do parcijalnog odgovora nakon čega je uslijedila operacija, najčešće laparoskopska u 58% bolesnika. Nakon operativnog zahvata u 46 % bolesnika nisu nađene tumorske stanice, a u 31% se radilo o teratomu. Postoperativnu kemoterapiju primilo je 21% bolesnika.

Prema dostupnim podacima do lipnja 2023. živo je 83% bolesnika, 43% bolesnika je bez bolesti, 23% ima stabilnu bolest dok je 6% u progresiji.

Zaključak: Kod neseminoma postkemoterapijska retroperitonealna limfadenektomija u velikog broja bolesnika pridonosi mogućnosti potpunog izlječenja.

Ključne riječi: testis, orhidektomija, retroperitonealna limfadenektomija

ANALYSIS OF RETROPERITONEAL LYMPHADENECTOMIES IN NON-SEMINOMA IN A FIVE-YEARS PERIOD – UHC ZAGREB

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Ivana Matanić², Ivan Vičić³, Šime Bušelić³, Iva Kukulj Gjergjaj⁴, Anđela Nadinić⁵, Milena Gnjidić³, Marija Gamulin³, Zrna Antunac Golubić³, Ana Koši Kunac³, Borislav Belev³, Nikola Knežević⁶, Luka Penezić⁶, Tomislav Sambolić⁶, Željko Kaštelan⁶, Stela Bulimbašić⁷

martina.mladinovic@hotmail.com

¹General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

²General Hospital Karlovac

• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology

³University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

⁴University Hospital Centre Zagreb

• Clinical Department of Gynaecology and Obstetrics, Department of Gynaecologic Oncology

⁵General Hospital Šibenik

• Department of Hematology, Oncology, Allergology and Immunology

⁶University Hospital Centre Zagreb

• Department of Urology

⁷University hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

Introduction: Testicular cancer is the most common solid tumor in men between the ages of 15 and 34. Ninety-five percent of all testicular tumors are germ cell tumors (classified as seminomas and non-seminomas). They have a high cure rate even as an advanced disease. Retroperitoneal lymphadenectomy is a surgical method used after partial response to chemotherapy.

Methods: We conducted a five-year retrospective study in which we analyzed patient history data for 48 patients who underwent retroperitoneal lymphadenectomy after chemotherapy for non-seminomas at the University Hospital Centre Zagreb. Patients analyzed underwent surgery from July 2018 to June 2023.

Results: Orchidectomy was performed in 85% of patients, and 4% had an extragonadal presentation of the disease. In the initial pathohistological findings, 52% were mixed tumors, 19% embryonal, 6% teratoma, and 23% other histological types (embryonal, choriocarcinoma, no tumor, rare forms of tumor). Most patients were stage IIB (23%), followed by stage IIIB (18%) and stages IIC, IIIA, and IIIC (10% each) and most patients (46%) were in a good-prognosis group. Tumor markers before chemotherapy were elevated in 75% of patients and after chemotherapy in 15%. The most common first-line chemotherapy protocol was PEB (65 %). After chemotherapy most common outcome was a partial response. After first-line chemotherapy, all patients were treated surgically (58% laparoscopically). After the operation, no tumor cells were found in 46% of the patients, teratoma was found in 31%, embryonal carcinoma in 6%, and 8% were non-specific findings. Twenty-one percent of patients received postoperative chemotherapy. Until June 2023, 83% of patients were alive, 43% of patients are disease-free, 23% have stable disease, and 6% progressed.

Conclusion: Post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy of non-seminomas contributes significantly to a possibility of a cure for this type of cancer.

Keywords: testicular cancer, orchidectomy, retroperitoneal lymphadenectomy

PROCJENA UČINKA NEOADJUVANTNE KEMOTERAPIJE KARCINOMA DOJKE SONOELASTOGRAFIJOM POSMIČNOG VALA U USPOREDBI S PROCJENOM MAGNETSKOM REZONANCIJOM – PRELIMINARNI REZULTATI

ANTONIO BULUM¹, Eugen Divjak¹, Marta Bulum¹, Gordana Ivanac¹

antonio.bulum@gmail.com

¹ Klinička bolnica Dubrava

• Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Uvod: Cilj ovog istraživanja je analizirati rezultate učinka neoadjuvantne kemoterapije na karcinom dojke sonoelastografijom posmičnog vala. Zlatni standard za praćenje učinka neoadjuvantne kemoterapije na karcinom dojke je magnetska rezonancija. Primjenom B mod ultrazvuka u kombinaciji s elastografijom posmičnog vala moguće je analizirati elastična svojstva karcinoma dojke za koje je dosadašnjim istraživanjima utvrđeno da su različita u komparaciji s normalnim tkivima dojke. Sama elastična svojstva se mogu izraziti kvalitativno i kvantitativno, kvantitativni rezultati se dobivaju mjereći vrijednosti modula elastičnosti.

Metode: U istraživanje je dosad uključena 21 pacijentica se dijagnosticiranim karcinomom dojke koje su bile kandidati za liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom. Praćen je odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju s obje metode prije početka te po završetku terapije.

Rezultati: Prema dosadašnjim rezultatima ultrazvučni pregled dojke s primjenom elastografije posmičnog vala ima osjetljivost 100% i specifičnost 90% u praćenju odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju kod pacijentica sa karcinomom dojke komparativno sa magnetskom rezonancijom kao zlatnim standardom.

Zaključak: Odgovor na neoadjuvantnu kemoterapiju je moguće procijeniti promjenom vrijednosti modula elastičnosti karcinoma dojke te bi ultrazvučni pregled dojke s primjenom elastografije posmičnog vala mogao omogućiti da se ovom metodom prati učinak neoadjuvantne kemoterapije na karcinom dojke. U komparaciji sa magnetskom rezonancijom ultrazvuk s primjenom elastografije posmičnog vala je pristupačniji, jeftiniji i jednostavniji u primjeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi te ne zahtjeva primjenu paramagnetskog kontrastnog sredstva.

Ključne riječi: Ultrazvučna elastografija posmičnog vala, neoadjuvantna kemoterapija, karcinom dojke

ASSESSMENT OF BREAST CANCER RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY USING SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

ANTONIO BULUM¹, Eugen Divjak¹, Marta Bulum¹, Gordana Ivanac¹

antonio.bulum@gmail.com

¹ Dubrava University Hospital

• Clinical Department of Diagnostic and Interventional Radiology

Introduction: The aim of this study is to analyze the effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer by using shear wave ultrasound elastography. The golden standard for the assessment of the effects of neoadjuvant chemotherapy in patients diagnosed with breast cancer is magnetic resonance imaging. By using grayscale ultrasound in combination with shear wave elastography it is possible to assess the elastic properties of breast cancer and previous research has shown that they are different in comparison with normal breast tissues. The elastic properties of breast tissue can be expressed both qualitatively and quantitatively, quantitative results are obtained by measuring the values of the elastic modulus.

Methods: 21 female patients diagnosed with breast cancer who are candidates for treatment with neoadjuvant chemotherapy have been included in the study so far. The response to treatment has been assessed both prior to the start and after the completion of the neoadjuvant chemotherapy.

Results: According to the results so far, shear wave ultrasound elastography has a sensitivity of 100% and a specificity of 90% in the assessment of the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer compared to magnetic resonance imaging as the golden standard.

Conclusion: The response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy can be assessed by measuring the values of the elastic modulus of breast cancer using shear wave ultrasound elastography and a breast ultrasound

examination with shear wave elastography could be used to monitor the effect of neoadjuvant chemotherapy on breast carcinoma. In comparison with magnetic resonance imaging, shear wave ultrasound elastography is more accessible, cheaper, and simpler to use in everyday clinical practice and does not require the use of a paramagnetic contrast agents.

Keywords: shear wave elastography, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.

ISKUSTVA KBC-A ZAGREB S PRIMJENOM KEMOTERAPIJE PUTEM ELASTOMERNIH PUMPI

LEA TOULA¹, Gordan Adžić¹, Hana Lučev¹, Irma Goršić¹, Domina Kekez¹, Nikša Librenjak¹, Krešimir Blažičević¹, Borislav Belev¹, Davorin Herceg¹, Stjepko Pleština¹

leatoula44@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Uvod: Primjena kemoterapije putem ambulantnih infuzijskih pumpi predstavlja važan napredak u onkologiji jer omogućuje primjenu različitih vrsta kemoterapijskih protokola u kućnim uvjetima. Iako postoje određena ograničenja navedenog pristupa, primjena terapije u kućnim uvjetima znatno poboljšava kvalitetu života u bolesnika te smanjuje ukupni trošak skrbi. Elastomerske pumpe koje putem elastične konstrikcije polimera dovode do otpuštanja određenog volumena lijeka u unaprijed specificiranom vremenskom periodu su među najčešće korištenima.

Metode: Retrospektivno su prikupljeni podaci 36 bolesnika koji su kemoterapiju primali putem elastomernih pumpi u KBC-u Zagreb u periodu od 1.4.2023. do 1.9.2023. Prikupljeni su standardni demografski podaci, vrsta i broj primljenih protokola te nuspojave liječenja.

Rezultati: Od 36 bolesnika, 19 su bili muškarci, a 17 žene. Medijan dobi je iznosio 60 godina, najmlađi bolesnik je imao 26 godina, a najstariji 79. Većina pacijenata su bila iz Zagreba ili bliže okolice, s prosjekom udaljenosti od 13 kilometara od bolnice. Svi pacijenti su bili dobrog općeg stanja s ECOG rezultatom 0 ili 1 te su svi imali ugrađen port-a-cath. 29 bolesnika je imalo dijagnozu metastatskog kolorektalnog karcinoma, 2 metastatskog karcinoma jednjaka, a 1 metastatskog karcinoma gušterače. Navedeni bolesnici su primali 5-FU u kontinuiranoj infuziji kroz 40 sati u sklopu FOLFOX ili FOLFIRI protokola, dok je ostalih 4 bolesnika primalo trabektidin u kontinuiranoj infuziji kroz 24 sata u sklopu drugo linijskog liječenja sarkoma. Većina bolesnika je prethodne cikluse kemoterapije primila u hospitalnim uvjetima te nije primijećena razlika u učestalosti ili stupnju nuspojava. Samo je jedan bolesnik odustao od elastomerske pumpe zbog komplikacija osnovne bolesti. Nije bilo tehničkih komplikacija primjene – curenja kemoterapije ili poremećaja protoka.

Zaključak: Elastomerne pumpe predstavljaju odličnu alternativu konvencionalnoj primjeni kemoterapije. Uz omogućavanje pokretnosti i fleksibilnosti pacijentima, izbjegavanje hospitalizacije pridonosi smanjenju troškova zdravstvenog sustava. S obzirom da nema značajne razlike u djelotvornosti niti nuspojave, elastomerske pumpe bi mogle postati standard u primjeni kemoterapije u bliskoj budućnosti.

Ključne riječi: elastomerne pumpe, kemoterapija

UHC ZAGREB EXPERIENCE WITH CHEMOTHERAPY DELIVERED BY ELASTOMERIC PUMPS

LEA TOULA¹, Gordan Adžić¹, Hana Lučev¹, Irma Goršić¹, Domina Kekez¹, Nikša Librenjak¹, Krešimir Blažičević¹, Borislav Belev¹, Davorin Herceg¹, Stjepko Pleština¹

leatoula44@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Chemotherapy application through ambulatory infusion pumps represents a significant advancement. It allows the administration of various chemotherapy protocols in home setting. Although there are certain limitations to this approach, administering therapy at home greatly improves the quality of life and reduces the overall cost of care. Elastomeric pumps, which release a specific volume of medication over a pre-defined period through the elastic constriction of a polymer are the most commonly used.

Methods: Retrospective data were collected from 36 patients who received chemotherapy by elastomeric pumps at the UHC Zagreb during the period from 1.4.-1.9.2023. including standard demographic information, the type and number of administered protocols, as well as side effects.

Results: Out of 36 patients, 19 were male and 17 females. The median age was 60 years. Youngest patient had 26 years, whereas oldest had 79. All patients had good performance status (ECOG 0-1) and had port-a-cath implanted. 29 had metastatic colorectal cancer, 2 had metastatic esophageal cancer, and 1 had metastatic pancreatic cancer. These patients received 5-FU in continuous infusion over 40 hours as part of FOLFOX or FOLFIRI protocol, while the remaining 4 patients received trabectedin in continuous infusion over 24 hours as a part of second-line sarcoma treatment.

Most of the patients had received previous cycles of chemotherapy in a hospital setting, and there was no difference in the frequency or severity of side effects. Only one patient discontinued the use of the elastomeric pump due to complications related to the underlying illness. There were no technical complications in the administration, such as chemotherapy leakage or flow disruptions.

Conclusion: Elastomeric pumps represent an excellent alternative to conventional chemotherapy administration. Besides providing patients with mobility and flexibility, avoiding hospitalization contributes to reducing healthcare costs. Elastomeric pumps could become the standard in chemotherapy administration in the near future.

Keywords: elastomeric pumps, chemotherapy.

OMJER NEUTROFILA I LIMFOCITA KAO PREDIKTIVNI FAKTOR ZA RAZVITAK IMUNOLOŠKI POSREDOVANIH NUSPOJAVA

ANDRO DOLIĆ¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Karla Zekulić¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Ljubica Vazdar¹, Robert Šeparović^{1,2}

andro.dolic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

Uvod: U proteklom desetljeću inhibitori imunoloških kontrolnih točaka (ICI) postali su okosnica sustavnog antineoplastičnog liječenja različitih solidnih i hematoloških tumora. Imunološke kontrolne točke negativno reguliraju imunološku funkciju i predstavljaju ciljeve imunoterapije raka. Blokiranjem ovih molekula aktivira se imunološki sustav protiv raka, no postoji mogućnost razvitka ozbiljnih nuspojava povezanih s autoimunošću koje se ne javljaju s konvencionalnom kemoterapijom. Brojna istraživanja su se bavila pronalaskom prediktivnih faktora za razvoj imunološki posredovanih nuspojava. Među njima, nekolicina radova je izdvojila omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, NLR) uoči početka liječenja manji od 3 kao faktor rizika za pojavu imunološki posredovanih nuspojava.

Metode: Korišteni su podaci iz bolničkog informatičkog sustava pacijenata liječenih barem jednim ciklusom imunoterapije u Klinici za tumore u periodu od 2017. do prve polovice 2023. godine, neovisno o sijelu raka. Rezultati su prikazani metodama deskriptivne statistike.

Rezultati: Od 113 uključenih pacijenata njih 35 (31%) je imalo evidentirane nuspojave. 8 (23%) pacijenata je imalo nuspojave koje su zahtijevale prekid terapije. Najčešće opisivane nuspojave su bile kožne promjene, proljevi, jetrena lezija, tireoiditis i pneumonitis. Nuspojave su se najčešće javljale u pacijenata liječenih zbog karcinoma pluća (45% pacijenata s nuspojavama), dok su karcinom bubrega i melanom sljedeći po učestalosti. Medijan broja apliciranih ciklusa nakon kojeg su se nuspojave javile je bio 7. Od bolesnika s opisanim nuspojavama 40% ih je imalo inicijalni NLR niži od 3, dok ih je 60% imalo inicijalni NLR viši od 3. Kod pacijenata koji su imali nuspojave zbog kojih je učinjen prekid terapije prosječni inicijalni NLR je bio 3,85.

Zaključak: U učinjenoj analizi niže vrijednosti NLR-a nisu pokazale uvjerljivu korelaciju s učestalošću nuspojava. Potrebna su dodatna istraživanja, kontinuirano praćenje NLR tijekom liječenja imunoterapijom te usporedava suodnosa NLR s drugim karakteristikama pacijenata.

Ključne riječi: imunoterapija, NLR

NEUTROPHILE-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICTIVE FACTOR FOR DEVELOPMENT OF IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS

ANDRO DOLIĆ¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Karla Zekulić¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Ljubica Vazdar¹, Robert Šeparović^{1,2}

andro.dolic@gmail.com

¹University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

²University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

Introduction: In the last decade immune checkpoint inhibitors (ICIs) became the cornerstone treatment for several solid and hemathologic tumors. Immune checkpoints negatively regulate immune function and are constitute targets for cancer immunotherapy. Blocking these checkpoints activates immune reaction against cancer, but there is a risk of developing serious immune-related adverse events (irAEs), which do not occur with conventional chemotherapy. Numerous research tried to find predictive factors for development of irAE. Some researchers pointed out pre-treatment neutrophile-to-lymphocyte ratio (NLR) less than 3 as a risk factor for developing irAEs.

Methods: Hospital information system data were used for patients treated with at least one cycle of immunotherapy in University Hospital for Tumors Zagreb between 2017 and first half of 2023, regardless of primary cancer site. Results are presented using descriptive statistics.

Results: Of the 113 patients included, 35 (31%) had at least one adverse effect. 8 (23%) patients had irAE that required treatment discontinuation. Most common irAE were skin toxicity, colitis, hepatitis, thyroiditis, and pneumonitis. Adverse events occurred most often in patients treated for lung cancer (45%). Other sites with higher number of irAE were renal cancer and melanoma. Median number of cycles at which irAE occurred was 7. Among patients with irAE, 40% had pre-treatment NLR lower than 3, while 60% had NLR higher than 3 before starting treatment. Average NLR in patients with irAE was 3.85.

Conclusion: In our analysis lower NLR did not show adequate correlation with irAE frequency. Further research, continuous NLR monitoring and correlation with other patients' characteristics are necessary.

Keywords: immunotherapy, NLR

DUGO PREŽIVLJENJE BOLESNICE S SCLC I VIŠESTRUKIM MOŽDANIM PRESADNICAMA

SLAVICA ZUBČIĆ KRSTO¹, Iva Škifić², Anela Tolić³, Mirisa Tokić¹, Sara Bilić Knežević¹, Ivo Diber¹, Ivan Zrilić¹, Vesna Telesmanić Dobrić¹

zubcic.slavica@gmail.com

¹Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

²Klinička bolnica Dubrava

• Klinički zavod za patologiju

³Opća bolnica Zadar

• Odjel za kliničku radiologiju

Uvod: 10–20% bolesnika s mikrocelularnim karcinomom pluća već pri dijagnozi već imaju moždane presadnice. Prognoza ovih bolesnika je loša, sa kratkim medijanom preživljenja. Najčešće mjesto moždanih presadnica su frontalni režanj i mali mozak.

Prikaz slučaja: 65-godišnja bolesnica hospitalizirana je u svibnju 2019. zbog epileptičkih napadaja. Nalaz MRI mozga pokazao je supra i infratentorialno višestruke fokalne lezije, najveće u gornjem frontalnom girusu desno 17 mm i lijevoj strani malog mozga 20mm. RTG pluća je pokazao manje zasjenjenje desno apikalno. MSCT toraksa opisuje: na mjestu račvišta segmentalnih bronha za gornji desni režanj nodus 16 x13 mm, konglomerat limfnih čvorova uz desni glavni bronh i desnu plućnu arteriju 17mm.

Poslije neuspjelih pokušaja bronhoskopije i EBUS-a bolesnici je učinjena kraniotomija kojom je uklonjena lezija frontalnog režnja. Nalaz patologa pokazuje da se radi o metastazi slabo diferenciranog tumora Ki67 80%, p53+, GFAP negativan, IDH1 negativan, LCA negativan, TTF1 pozitivan, kromogranin A negativan, CD56 pozitivan – vjerojatno mikrocelularnog karcinoma pluća.

Bolesnici je aplicirano 6 ciklusa kemoterapije – PE protokol. Radiološkom obradom prati se redukcija tumora pluća, u mozgu stabilna bolest, provedeno je zračenje prsišta i mozga.

MR mozga 18 mjeseci po dijagnozi pokazuje samo jednu leziju lijevo infratentorijalno.

MR mozga 2023. pokazuje gliotičke promjene, posiradijacijsku leukoencefalopatiju. Ne detektira se malignih lezija. Bolesnica je ECOG-a 0, bez neuroloških tegoba.

Zaključak: Ovaj slučaj zanimljiv je zbog dva razloga. Bolest nije detektirana na RTG-u pluća, primarni tumor i konglomerat limfnih čvorova opisani su na CT-u. Ovo je rijetkost jer se SCLC uglavnom manifestira kao „bulky mass“ na RTG-u pluća. Također višestruke moždane presadnice su ekstremno rijetke kod bolesnika s malim primarnim tumorom bez hematogenih presadnica. Druga zanimljiva činjenica je preživljenje ove bolesnice. Medijan preživljenja bolesnika s moždanim metastazama danas se produljio, no ipak bolesnici koji su živi i 4 godine nakon dijagnoze SCLC-a s višestrukih moždanim presadnicama su ekstremno rijetki.

Cljučne riječi: SCLC, moždane presadnice

LONG FOLLOW UP OF A PATIENT WITH SMALL CELL LUNG CANCER AND BRAIN METASTASES

SLAVICA ZUBČIĆ KRSTO¹, Iva Škifić², Anela Tolić³, Mirisa Tokić¹, Sara Bilic Knežević¹, Ivo Diber¹, Ivan Zrilić¹, Vesna Telesmanić Dobrić¹

zubcic.slavica@gmail.com

¹ General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

² Dubrava University Hospital
• Department of Pathology

³ General Hospital Zadar
• Department of Radiology

Introduction: 10–20% of SCLC patients present with brain metastasis. Prognosis of these patients is poor, with short median survival. The most common sites for brain metastases are the frontal lobe and the cerebellum.

Case Report: 65-year-old female was hospitalized in May of 2019 because of seizures. MRI showed supra and infratentorial multiple focal lesions, largest lesion in superior right frontal gyrus 17 mm and in left cerebellum 20 mm. Chest X-ray showed minor inhomogeneous opacity in apex of right upper lobe, MSCT of thorax: on the place where segmental bronchi divide for right upper lobe nodus 16 x 13 mm was detected; conglomerate of lymph nodes near right main bronchus and right pulmonary artery was described, 17 mm. After unsuccessful attempts of fiberbronchoscopy and EBUS patient underwent craniotomy; lesion from frontal lobe was removed. Pathologist report was Ca microcellular. Chemotherapy was applied PE protocol 6cy. After chemotherapy radiological evaluation showed regression in size of tumor in lung, stabile disease in brain, radiotherapy was applied on thorax and brain. MRI 18 months after diagnosis showed only one lesion infratentorial left. MRI 2023 showed gliotic changes, post radiation leukoencephalopathy. No detectable malignant lesions. Patient is ECOG 0, without cognitive impairment.

Conclusion: The case is impressive in two ways. First, the primary tumor could not be detected on the chest x-ray; primary tumors and conglomerate of lymph nodes were described on CT. This is a rare condition because SCLC usually appears as a bulky mass on a chest radiograph. Also finding of multiple brain metastases with such small primary lesion and without hematogenous metastases is extremely rare. Second impressive fact is survival of this patient. Median survival for patients with brain metastases is improving; however, long-term survivors are rare, and those with multiple brain metastases of SCLC surviving more than 4 years are exceedingly rare.

Keywords: SCLC, brain metastases

FAZNI KUT KAO PREDIKTOR NUSPOJAVA KOD PACIJENATA LIJEČENIH KEMOTERAPIJOM

Ivona Badovinac¹, LAURA NOVAK¹, Jasna Marušić^{1,2}, Iva Skočilić^{1,2}, Lana Bolf Perić¹, Anita Beg¹, Nevena Polić¹, Damir Vučinić^{1,2}, Renata Dobrila-Dintinjana^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

laura.novak273@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za tumore*

² Sveučilište u Rijeci

• *Medicinski fakultet*

Uvod: Fazni kut je pokazatelj nutritivnog statusa pacijenta, a može imati primjenu kao prognostički marker kod terapije karcinoma. Povezanost između vrijednosti faznog kuta i pojavnosti nuspojava onkološkog liječenja predmet je novijih istraživanja.

Metode: Istraživanje je provedeno u Klinici za tumore KBC Rijeka u skupini od 51 pacijenta s planom kemoterapijskog liječenja. Inicijalno je provedeno mjerenje faznog kuta pomoću bioelektrične impedancije. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe u ovisnosti da li su razvili neke od sljedećih nuspojava: mučnina i povraćanje, osip, anemija, trombocitopenija i neutropenija. Nadalje, pacijenti su grupirani na osnovu vrste apliciranih citostatika.

Rezultati: U ispitivanih pacijenata utvrđena je aritmetička sredina faznog kuta $4,84 \pm SD 0,67$. U tijeku prva 3 mjeseca kemoterapije 15 (29%) pacijenata je razvilo mučninu i povraćanje, kod 7 (13%) je kliničkim pregledom verificiran osip. Također, verificirana je anemija kod 7 (13%) pacijenata, trombocitopenija kod 9 (18%) i neutropenija kod 13 (25%). Usporedbom vrijednosti faznog kuta u grupama pacijenata koji su imali nuspojave mučnine i povraćanja te osip u odnosu na one bez spomenutih nuspojava nije bilo statistički značajne razlike. ($p = 0,82$ i $p=0,89$).

Također, nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti faznog kuta kod grupa pacijenata s anemijom i neutropenijom u tijeku kemoterapije u odnosu na one bez istih. ($p= 0,65$ i $p=0,49$) Usporedbom vrijednosti faznog kuta u grupi pacijenata ($n=9$) koji su razvili trombocitopeniju u tijeku kemoterapije u odnosu na grupu ($n=42$) bez spomenute nuspojave utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$). Nije verificirana statistički značajna razlika u vrijednosti faznog kuta kod pacijenata grupiranih na osnovu apliciranog citostatika.

Zaključak: Naši rezultati ukazuju na mogućnost korištenja faznog kuta kao prediktora razvoja trombocitopenije kod pacijenata liječenih kemoterapijom. Potrebna su istraživanja na većem uzorku za potvrdu takvih zaključaka.

Ključne riječi: fazni kut, kemoterapija, trombocitopenija

PHASE ANGLE AS A PREDICTOR OF SIDE EFFECTS IN PATIENTS TREATED WITH CHEMOTHERAPY

Ivona Badovinac¹, LAURA NOVAK¹, Jasna Marušić^{1,2}, Iva Skočilić^{1,2}, Lana Bolf Perić¹, Anita Beg¹, Nevena Polić¹, Damir Vučinić^{1,2}, Renata Dobrila-Dintinjana^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

laura.novak273@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Radiotherapy and Oncology*

² University of Rijeka

• *School of Medicine*

Introduction: Phase angle is a predictor of nutritive status of patients, nevertheless it can be a prognostic toll in oncologic treatment. Correlation between phase angle and appearance of side effects in oncologic treatment is a topic of newly published research.

Methods: Research was conducted in Clinical Hospital Centre Rijeka on the Clinic for tumors among a group of 51 patient treated with chemotherapy. Initially, phase angle measurements were conducted by biometric impedance. Patients were divided into two groups depending on side effects of a given chemotherapy: nausea and vomiting, rash, anemia, thrombocytopenia, and neutropenia. Also, patients were grouped based on the given cytostatic medication.

Results: Among the selected patients the mean of phase angle was calculated $4.84 \pm SD 0.67$. During the first 3 months of a chemotherapy, 15 (29%) patients developed nausea and vomiting, 7 (13%) patients were clinically diagnosed with a rash. Furthermore, 7 (13%) patients developed anemia, 9 (18%) patients developed thrombocytopenia, and 13 (25%) developed neutropenia. There was no statistically significant difference between phase angles in the group of patients with nausea, vomiting and rash in comparison with phase angle in patients who did not develop those symptoms ($p = 0.82$ and $p=0.89$). There was no statistically significant difference between phase angle among the group of patients who developed anemia and neutropenia during the chemotherapy and those who did not developed mentioned hematological side effects. ($p= 0.65$ and $p=0.49$) Nevertheless, in comparison of phase angles in patients who developed thrombocytopenia ($n=9$) during chemotherapy and a group of patients who did not developed thrombocytopenia ($n=42$), there was statistically significant difference ($p < 0.001$). This study did not show statistically significant difference between phase angles among patients selected by the given cytostatic medication.

Conclusion: Our results showed the possibility of using the phase angle values as a predictor of development of thrombocytopenia in patients treated by chemotherapy. Further studies with greater sample of patients are needed to confirm these conclusions.

Keywords: phase angle, chemotherapy, thrombocytopenia

ADENOKARCINOM PROSTATE SA SARKOMATOIDNOM DIFERENCIJACIJOM: PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

IVONA JERKOVIĆ¹, Dag Zahirović¹, Eleonora Cini Tešar¹, Arnela Redžović¹, Jasna Marušić^{1,2}, Lana Bolf Perić¹, Iva Skočilić^{1,2}, Damir Vučinić^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

ivona.jerkovic051@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

Uvod: Progresija adenokarcinoma prostate u vidu sarkomatoidne diferencijacije je rijetka i agresivna forma karcinoma prostate. Literaturni podaci su oskudni, a spominje se incidencija manja od 1%. Hansel i suradnici su analizirali 42 pacijenta s navedenom histološkom dijagnozom te su potvrdili loše ishode ove grupe pacijenata koji su zabilježeni i u prethodnim manje brojnim serijama pacijenata npr. rizik od smrti unutar 1 godine od dijagnoze iznosio je 20%.

Prikaz slučaja: Naš bolesnik je 2019. godine započeo urološku obradu zbog nikturije. U anamnezi se ističe da je 2002. godine učinjena totalna tiroidektomija i terapija radioaktivnim jodom zbog karcinoma štitnjače. Obradom je ustanovljen visokorizični lokalizirani adenokarcinom prostate. Dijagnostičkom obradom nismo dokazali udaljene metastaze te je provedena radikalna radioterapija uz hormonalnu terapiju goserelinom u trajanju od dvije godine. Nakon 14 mjeseci od dovršetka hormonalne terapije dolazi do biokemijskog relapsa, uz izostanak radiološke potvrde diseminacije bolesti, stoga je ponovno uvedena terapija goserelinom. Nakon inicijalnog odgovora, dolazi do razvoja kastracijske rezistencije. Učinjen je PET-CT s kolinom kojim se ustvrdila diseminacija bolesti u zdjelične limfne čvorove te u ležište štitne žlijezde i vratne limfne čvorove obostrano. Kako je inicijalna citološka punkcija čvora u ležištu štitnjače postavila sumnju na recidiv karcinoma štitnjače učinjena je resekcija tumorskog čvora i obostrana disekcija II do V vratne regije. Patohistološka analiza potvrdila je metastatski adenokarcinom podrijetla prostate uz sarkomatoidnu diferencijaciju. Započeta je terapija enzalutamidom te je iz tumorskog tkiva zatraženo genomsko profiliranje kojim nije utvrđena BRCA mutacija. Pacijent još nije učinio prvu kontrolnu radiološku evaluaciju, ali ima dobar biokemijski odgovor.

Zaključak: Brojna pitanja o dijagnostičkom i terapijskom pristupu u ove skupine pacijenata su još uvijek neodgovorena. Cilj ovog rada bio je podsjetiti na moguću nepredvidivu prezentaciju rijetkih histoloških varijanti karcinoma prostate i naglasiti važnost individualnog pristupa pacijentu uz evaluaciju multidisciplinarnog tima u liječenju rijetkih varijanti tumora s oskudnim literaturnim podacima.

Ključne riječi: karcinom prostate, kastracijska rezistencija, sarkomatoidna diferencijacija

ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE WITH SARCOMATOUS DIFFERENTIATION: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

IVONA JERKOVIĆ¹, Dag Zahirović¹, Eleonora Cini Tešar¹, Arnela Redžović¹, Jasna Marušić^{1,2}, Lana Bolf Perić¹, Iva Skočilić^{1,2}, Damir Vučinić^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

ivona.jerkovic051@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

² University of Rijeka
• School of Medicine

Introduction: Prostate adenocarcinoma progression with sarcomatous differentiation is a very rare and aggressive form of prostate cancer. Literature data is scarce, and an incidence of less than 1% is described in the literature. Hansel et al. analyzed 42 patients with the above-mentioned histological diagnosis and confirmed the poor outcomes of this group of patients that were also recorded in previous, less numerous case series. For example, the risk of death within 1 year from diagnosis was around 20%.

Case Report: Our patient has begun urological work-up in 2019 at the age of 68 due to nocturia. In 2002 a total thyroidectomy was performed, followed by radioactive iodine therapy as part of thyroid cancer treatment. Urological examination revealed high-risk localized prostate adenocarcinoma. As metastatic spread was ruled out, radical radiotherapy was performed followed by 2-year hormonal therapy with goserelin. After 14 months from the completion of hormonal therapy, a biochemical relapse occurred with no evidence of distant dissemination. Therefore, goserelin therapy was reintroduced. After an initial good response, patient developed castration resistance. A PET-CT with choline was performed, which confirmed the spread of the disease in the pelvic lymph nodes, as well as in the thyroid gland bed and cervical lymph nodes on both sides. As the initial cytological finding of the nodule in the thyroid bed raised the suspicion of a recurrence of thyroid cancer, resection of the tumor nodule and bilateral dissection of the cervical lymph nodes (groups II-V) were performed. Pathohistological analysis confirmed metastatic adenocarcinoma originating from prostate cancer with sarcomatous differentiation. Enzalutamide therapy has been started, and genomic profiling was requested, which did not detect a BRCA mutation. By the time of the conclusion of this paper, the patient has not yet undergone the first radiological evaluation but has a good biochemical response.

Conclusion: Numerous questions about the diagnostic and therapeutic approach in these group of patients are still unanswered. The aim of this paper was to keep in mind the possibility of bizarre disease presentations of rare histological variants of prostate cancer and to emphasize the importance of an individual approach to the patient with the evaluation of a multidisciplinary team in the treatment of rare tumor variants with scarce literature data.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, sarcomatous differentiation

UTJECAJ MENOPAUZALNOG STATUSA NA ISHOD NEOADJUVANTNOG LIJEČENJA RANOG RAKA DOJKE

ANA KELEČIĆ¹, Katarina Čular¹, Dora Gudelj¹, Iva Kukul Gjergjaj², Lea Toula¹, Kristina Kanceljak¹, Marko Lovrić¹, Marija Križić¹, Marina Popović^{1,4}, Natalija Dedić Plavetić^{1,4}, Stela Bulimbašić^{3,4}, Marija Milković Periša^{3,4}, Irena Veliki Dalić³, Tajana Silovski^{1,4}

anakelecic1@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinički zavod za patologiju i citologiju

⁴ Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

Uvod: Neoadjuvantno liječenje (NAL) visokorizičnog ranog raka dojke (eBC) povećava vjerojatnost poštenog kirurškog zahvata, omogućuje procjenu terapijskog odgovora te pomaže pri odluci o adjuvantnom liječenju.

Iako NAL danas predstavlja standard u liječenju visoko rizičnog eBC, podaci o povezanosti menopausalnog statusa (MS) i ishoda NAL-a vrlo su ograničeni i oprečni. Cilj provedenog istraživanja bio je ustanoviti povezanost MS u trenutku postavljanja dijagnoze i učinkovitosti NAL-a u bolesnica s eBC na temelju postignute stope kompletnog patološkog odgovora (pCR).

Metode: Provedena je retrospektivna analiza, uz prethodno odobrenje etičkog povjerenstva, bolesnica s eBC liječenih NAL-om od 1.1.2019. do 31.12.2022. u KBC-u Zagreb. U svih bolesnica definiran je MS kao pre- ili postmenopausalni, surogatni podtip tumora (trostruko negativni – TNBC, HER2+, luminalni eBC) te je određen odgovor na NAL (pCR vs ne-pCR). χ^2 test korišten je za analizu povezanosti MS i stope pCR.

Rezultati: Nakon isključenja slučajeva s nepotpunim podacima, analizirano je ukupno 431 bolesnica s eBC, od toga 49,2% (212/431) premenopausalnih i 50,8% (219/431) postmenopausalnih. pCR je postignut u 34% (72/212) premenopausalnih i 32% (71/219) postmenopausalnih ($p=0,7346$). Od ukupnog broja bolesnica, 19% (80/431) ih je bolovalo od TNBC, 35% (151/431) od HER2+ i 46% (200/431) od luminalnog eBC. U skupini TNBC, 51% (23/45) premenopausalnih i 49% (17/35) postmenopausalnih bolesnica postiglo je pCR ($p=0,8228$). U skupini HER2+, 52% (36/69) premenopausalnih i 56% (46/82) postmenopausalnih postiglo je pCR ($p=0,6303$). Dok je u skupini luminalnog eBC 13% (13/96) premenopausalnih i 8% (8/102) postmenopausalnih bolesnica postiglo pCR ($p=0,2116$).

Zaključak: Uvidom u rezultate provedenog istraživanja nije nađeno statistički značajne povezanosti MS-a bolesnica u trenutku postavljanja dijagnoze eBC i stope pCR nakon provedenog NAL-a eBC, iako postoji numerička naznaka boljeg odgovora na NAL u premenopausalnih bolesnica s luminalnim eBC u odnosu na postmenopausalne.

Ključne riječi: rak dojke, neoadjuvantno liječenje, postmenopauza/premenopauza

IMPACT OF MENOPAUSAL STATUS ON NEOADJUVANT TREATMENT OUTCOME IN EARLY BREAST CANCER

ANA KELEČIĆ¹, Katarina Čular¹, Dora Gudelj¹, Iva Kukul Gjergjaj², Lea Toulia¹, Kristina Kanceljak¹, Marko Lovrić¹, Marija Križić¹, Marina Popović^{4,1}, Natalija Dedić Plavetić^{4,1}, Stela Bulimbašić^{4,3}, Marija Milković Periša^{4,3}, Irena Veliki Dalić³, Tajana Silovski^{4,1}

anakelecic1@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University Hospital Centre Zagreb

• Clinical Department of Gynaecology and Obstetrics, Department of Gynaecologic Oncology

³ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

⁴ University of Zagreb

• School of Medicine

Introduction: Neoadjuvant treatment (NAT) of high-risk early breast cancer (eBC) increases the likelihood of breast-conserving surgery, enables assessment of therapeutic response, and allows optimal adjuvant therapy decision-making. Although NAT represents a standard of care in high-risk eBC, literature data on the correlation between menopausal status (MS) and the effectiveness of NAT are limited and conflicting. The aim of the conducted study was to evaluate the correlation between MS at diagnosis and response to NAT in eBC patients based on the rate of complete pathological response (pCR).

Methods: A retrospective analysis of eBC patients treated with NAT between 01.01.2019 and 31.12.2022 at University Hospital Center Zagreb was conducted, with prior Ethics Committee approval. Among all included patients, MS was defined as pre- or postmenopausal. Surrogate tumor subtypes (triple negative – TNBC, HER2+, luminal eBC), as well as response to NAT (pCR vs non-pCR) were recorded. The χ^2 test was used to analyze the association between MS and pCR rate.

Results: After excluding those with incomplete data, 431 eBC patients were analysed. Of those 49.2% (212/431) were premenopausal and 50.8% (219/431) postmenopausal. pCR was achieved in 34% (72/212) of premenopausal vs 32% (71/219) of postmenopausal patients ($p=0.7346$). TNBC was confirmed in 19% (80/431), HER2+ in 35% (151/431), and luminal in 46% (200/431) patients. In the TNBC, 51% (23/45) of premenopausal

vs 49% (17/35) of postmenopausal achieved pCR ($p=0.8228$); in the HER2+, 52% (36/69) of premenopausal vs 56% (46/82) of postmenopausal achieved pCR ($p=0.6303$); while in the luminal, 13% (13/96) of premenopausal vs 8% (8/102) of postmenopausal patients achieved pCR ($p=0.2116$).

Conclusion: The study results showed no statistically significant correlation between the MS at diagnosis and the pCR rate after NAT. However, there is a numerical trend indicative of a better response to NAT in premenopausal luminal eBC patients compared to postmenopausal ones.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant treatment, postmenopause/premenopause

SARKOMI S CIC-PREUREDBOM GENA: PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA

JURICA VRBANEC¹, Ana Kelečić², Davorin Herceg², Krešimir Blažičević², Anita Breški³, Snježana Dotlić^{3,4}, Marija Milavić⁴, Luka Simetić²

jvrbanec@gmail.com

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

⁴ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

Uvod: Posljednja WHO klasifikacija tumora mekih tkiva i kosti u skupini nediferenciranih sarkoma okruglih stanica uz Ewingov sarkom izdvaja tri podtipa: s *CIC*-preuredbom, s *BCOR*-preuredbom i s fuzijom gena *EWSR1* bez *ETS* partnerskog gena. Sarkomi s *CIC*-preuredbom karakterizirani su fuzijom gena *CIC* i najčešće *DUX4* (95%), za razliku od Ewingovog sarkoma kod kojeg se nalazi genska fuzija *EWSR1* i nekog od *ETS* onkogeni. Karakterizira ih agresivno ponašanje s lošom prognozom, a većinom se dijagnosticiraju u mlađoj odrasloj dobi. Histopatološki nalaz uključuje okrugle, nediferencirane epiteloidne i vretenaste stanice s miksoidnim promjenama strome. Ekspresija CD99 može biti izražena mjestimično, a prisutna je i ekspresija WT-1 i ETV4.

Prikaz slučaja: Prezentiramo četiri pacijenta dijagnosticirana i liječena u KBC-u Zagreb. Prvoj pacijentici dijagnosticiran je inicijalno pleomorfni sarkom šake s metastazama na plućima. Liječenje je započeto amputacijom podlaktice, a nastavljeno AI kemoterapijskim protokolom i kasnije metastazektomijom pluća. Nakon povrata bolesti liječena je trabektedinom, pazopanibom te radioterapijom. Revizijom tumora dokazana je fuzija *CIC-DUX4*. Pojavom metastaza na mozgu pacijentica umire 26 mjeseci nakon dijagnoze. Drugi pacijent je u djetinjstvu liječen zbog neuroblastoma. U dobi od 20 godina dijagnosticiran mu je Wilmsov tumor (nefroblastom) te je liječen po ICE protokolu uz kasniju nefrektomiju i metastazektomiju pluća. Daljnje liječenje je obuhvatilo autotransplantaciju matičnim stanicama uz visokodoznu kemoterapiju te radioterapiju i konačno terapiju ciklofosamidom s etopozidom. Naknadno je NGS-om dokazana fuzija *CIC-DUX4*. Zbog progresije bolesti bolesnik umire 21 mjesec nakon dijagnoze. Trenutno su u liječenju dva pacijenta, 41-godišnja bolesnica sa sarkomom natkoljenice i 17-godišnji bolesnik sa sarkomom ruke, oboje s metastazama na plućima. Dijagnoze su potvrđene FISH analizom i oboje primaju VDC/IE protokol.

Zaključak: Navedena skupina sarkoma, prema našem iskustvu, kao i prema dostupnoj literaturi pokazala se zahtjevnom za dijagnosticiranje te izazovnom za liječenje. Radi se o rijetkim tumorima, bez smjernica za optimalno liječenje uz loše ishode doživljenja.

Ključne riječi: sarkom, *CIC*, liječenje

CIC-REARRANGED SARCOMAS: A CASE REPORT SERIES

JURICA VRBANEC¹, Ana Kelečić², Davorin Herceg², Krešimir Blažičević², Anita Breški³, Snježana Dotlić^{3,4}, Marija Milavić⁴, Luka Simetić¹

jvrbanec@gmail.com

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

²University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

³University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

⁴University of Zagreb

• School of Medicine

Introduction: The latest WHO classification of soft tissue and bone tumors in the group of undifferentiated small round cell sarcomas distinguishes three subtypes alongside Ewing's sarcoma: *CIC*-rearranged sarcomas, round cell sarcomas with *EWSR1*-non-*ETS* fusions and *BCOR*-rearranged sarcomas. *CIC*-rearranged sarcomas feature *CIC-DUX4* fusion (95%), unlike Ewing's sarcoma with *EWSR1-ETS* fusion. These tumors are aggressive, have poor prognosis, and often affect younger adults. Histopathology shows round, undifferentiated epithelioid and spindle cells with myxoid alterations in the stroma. Expression of CD99 may be observed sporadically, and expression of WT-1 and ETV4 is also present.

Case Report: We present four patients diagnosed and treated at UHC Zagreb. The first patient was initially diagnosed with pleomorphic sarcoma of the hand with lung metastases. She underwent forearm amputation followed by AI chemotherapy protocol, and later lung metastasectomy. On recurrence, she was treated with trabectedin, pazopanib, and radiotherapy. A revision of the tumor confirmed *CIC-DUX4* fusion. With the appearance of brain metastases, the patient died 26 months post-diagnosis. The second patient had childhood neuroblastoma and was diagnosed with Wilms' tumor (nephroblastoma) at the age of 20. He received ICE protocol treatment and later nephrectomy, and lung metastasectomy. Subsequent treatment involved stem cell autotransplant with high-dose chemotherapy, radiotherapy, and finally cyclophosphamide with etoposide. NGS later confirmed *CIC-DUX4* fusion. He died 21 months post-diagnosis from disease progression. Currently, treatment is ongoing for two patients: a 41-year-old female with sarcoma of the thigh and a 17-year-old male with sarcoma of the arm, both presenting with lung metastases. Diagnoses were confirmed by FISH analysis, and they are receiving the VDC/IE chemotherapy protocol.

Conclusion: According to both our clinical experience and available literature, this group of sarcomas has proven to be challenging for diagnosis and treatment. These tumors are rare, with no established guidelines for optimal treatment and poor survival outcomes.

Keywords: sarcoma, *CIC*, treatment

OD NESPECIFIČNOG MEZENTERITISA DO MEZOTELIOMA: DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI I DVOJBE

PETRA PUŽ BRITVIĆ¹, Ivana Tirić¹, Elizabeta Horvatić^{2,3}, Andreja Lukić Suknaić⁴, Vanja Posavec⁵, Tomislav Bruketa⁶

petra.puz.britvic@gmail.com

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

²Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• *Odjel za patologiju*

³Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek
• *Medicinski fakultet*

⁴Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• *Odjel za citologiju*

⁵Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica
• *Odjel za radiologiju*

⁶Klinički bolnički centar Zagreb
• *Klinika za kirurgiju*

Uvod: Peritonealni mezoteliom je rijetka neoplazma koja nastaje iz mezotelnih stanica peritonealne šupljine. Procijenjena incidencija kod muškaraca je 0,5 do 3 na milijun u godini dana, a kod žena od 0,2 do 2 na milijun u godini dana. Etiološkim čimbenicima peritonealnog mezotelioma osim izloženosti azbestu smatra se izloženost silikatu, zračenje torotrastom, izloženost simian virusu 40, kronični peritonitis i mutacija BRCA gena.

Prikaz slučaja: Šezdeset trogodišnji muškarac je hospitaliziran zbog nadutosti i slabosti. U posljednje tri godine u više navrata je obrađivan zbog intermitentnih bolova u abdomenu. Višekratno učinjenim MSCTom abdomena i zdjelice uz kontrast i MR abdomena opisivano je cirkumferentno zadebljanje stijenke aboralnog poprečnog i silaznog kolona, uz hiperemiju parakoličnog mezenterija. Prikazana su multipla trakasta i sitnodularna zamućenja velikog omentuma i peritonealnog masnog tkiva uz oskudno slobodne tekućine. Endoskopska obrada probavne cijevi učinjena u više navrata bila je urednog nalaza. Citološkom analizom ascitesa nije nađeno malignih stanica. Eksplorativnom laparatomijom makroskopski je utvrđen promjenjen omentum. Patohistološkom analizom uzorka omentuma dokazana je reaktivna hiperplazija mezotela. Isključena je tuberkuloza, Wippleova bolest kao i autoimuna etiologija upale. Zbog spontane rupture slezene je ponovno operiran. Iznova je uzet uzorak omentuma. Dva nezavisna patologa nakon imunohistokemijske obrade potvrdila su da je riječ o nespecifičnoj upali, a nalaz PHD slezene bio je uredan. Isključena je hematološka i virusna etiologija rupture. Nalazi široke laboratorijske obrade su čitavo vrijeme praćenja bili uredni, izuzev povišenih vrijednosti CRP u akutnim bolovima, normocitne anemije, trombocitoze i hipoproteinemije. MSCTom abdomena i zdjelice uz kontrast učinjenim tijekom posljednje hospitalizacije opisan je opsežan ascites i manji depozit uz gornji rub jetre. U laboratorijskim nalazima povišena CYFRA 21,1 (38 ng/ml). Nalaz citološke analize ascitesa upućivalo je na mezoteliom. Podvrgnut je kirurškom liječenju, proveden je HIPEC.

Zaključak: Maligni peritonealni mezoteliom je rijetka bolest koja predstavlja dijagnostički i terapijski izazov o kojoj treba razmišljati u slučaju kroničnog, nespecifičnog mezenteritisa.

Ključne riječi: nespecifični mezenteritis, ascites, mezoteliom

FROM NONSPECIFIC MESENTERITIS TO MESOTHELIOMA: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND DOUBTS

PETRA PUŽ BRITVIĆ¹, Ivana Tirić¹, Elizabeta Horvatić^{2,3}, Andreja Lukić Suknaić⁴, Vanja Posavec⁵, Tomislav Bruketa²

petra.puz.britvic@gmail.com

¹ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Gastroenterology, Oncology and Hematology

² General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Pathology

³ University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

⁴ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Cytology

⁵ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Radiology

⁶ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Surgery

Introduction: Peritoneal mesothelioma is a rare neoplasm that arises from the mesothelial cells of the peritoneal cavity. The estimated incidence in men is 0.5 to 3 and in women from 0.2 to 2 per million per year. Etiological factors of peritoneal mesothelioma other than exposure to asbestos is considered exposure to silicate, ventilation torotrastom, exposure to simian virus 40, chronic peritonitis and BRCA gene mutation.

Case Report: A 63-year-old man was hospitalized due to bloating and weakness. Over the past three years, he underwent several treatments for intermittent abdominal pain. Repeated abdominal and pelvic contrast enhanced MSCT and abdominal MRI scans described thickening of the aboral transverse and descending colon wall, along with hyperemia of the paracolic mesentery. Multiple banded and small nodular opacities were observed in the greater omentum and peritoneal fat tissue, with minimal free fluid. Endoscopic examination of the gastrointestinal tract performed on multiple occasions showed normal results. Cytological analysis of ascites did not reveal any malignant cells. Exploratory laparotomy revealed macroscopically altered omentum. Pathohistological analysis of the omental sample confirmed reactive mesothelial hyperplasia. Tuberculosis, Whipple's disease, and autoimmune etiology of inflammation were excluded. Due to spontaneous spleen rupture, he underwent another operation. The omentum sample was taken again. After immunohistochemical processing pathologists confirmed non-specific inflammation, and the spleen findings were normal. Extensive laboratory work-up results remained normal during the follow-up period, except for elevated CRP levels during acute pain, normocytic anemia, thrombocytosis, and hypoproteinemia. The last contrast enhanced MSCT described extensive ascites and a small deposit along the upper liver edge. Laboratory findings showed elevated CYFRA 21.1 (38 ng/ml). Cytological analysis indicating mesothelioma. The patient underwent surgical treatment, HIPEC was performed.

Conclusion: Malignant peritoneal mesothelioma is a rare disease that presents a diagnostic and therapeutic challenge that should be considered in the case of chronic, nonspecific mesenteritis.

Keywords: non-specific mesenteritis, mesothelioma, ascites

RAK PLUĆA U ISTARSKOJ ŽUPANIJI

TAMARA MICIĆ¹, Petra Popović¹, Dragan Trivanović¹

tamaramicic@gmail.com

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

Uvod: Rak pluća je prema podacima registra za rak za 2020. godinu najčešća maligna bolest u Istarskoj županiji sa ukupno 197 novooboljelih. Istovremeno županija sa ukupnim brojem stanovnika od 207.939 prema popisu stanovništva iz 2021. godine bilježi značajnu smrtnost od 132 preminula od raka pluća (podaci iz 2020. godine).

Metode: Sveobuhvatna analiza obolijevanja od raka pluća kao i podvrsta bolesti do sada nije učinjena. Osobito je važan period potencijalno zbujujuće COVID-19 pandemije čije su posljedice dodatno kasno otkrivanje

ove bolesti i otežani pristup zdravstvenoj skrbi. Cilj ovog multidisciplinarnog istraživanja je prospektivno praćenje od perioda prvog dijagnosticiranog covid pacijenta. Potrebno je utvrditi i postoje li razlike u ukupnom preživljenju kod ovih bolesnika ovisno i o čitavom nizu drugih čimbenika od čega dio podataka pokazujemo u ovoj analizi.

Rezultati: Ovo praćenje od 2019. godine do danas obuhvatilo je 326 bolesnika (muškarci 62,6%) kod kojih su osim čimbenika uspješnosti liječenja praćeni i status prediktivnih mutacija kao i niz epidemioloških podataka. Prvi rezultati ukazuju na određenu iznenađujuću distribuciju novooboljelih vezano za gradove i geološki podijeljene regije istarske županije što se ne može objasniti eventualnim odlaskom na liječenje u druge institucije jer su razlike izražene u povećanom broju novooboljelih u odnosu na očekivane prema popisu stanovništva u nekim gradovima i regijama.

Zaključak: Obzirom da su razlozi vjerojatno složeni samo razjašnjenje se planira uključivanjem ishodima liječenja čije konačne rezultate očekujemo tijekom narednih nekoliko godina obzirom na sve dulje preživljenje oboljelih od raka pluća i novih pristupa liječenju.

Ključne riječi: rak pluća, epidemiologija raka, Istra

LUNG CANCER IN ISTRIAN COUNTY

TAMARA MICIĆ¹, Petra Popović¹, Dragan Trivanović¹

tamaramicic@gmail.com

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

Introduction: According to data from the cancer registry for 2020, lung cancer is the most common malignant disease in the County of Istria with a total of 197 new cases. At the same time, the county with a total population of 207,939 according to the 2021 census recorded a significant mortality rate of 132 deaths from lung cancer (data from 2020).

Methods: A comprehensive analysis of the incidence of lung cancer as well as the subtype of the disease has not been done so far. The period of potential confounding of the COVID-19 pandemic is particularly important, the consequences of which are additional late detection of this disease and difficult access to health care. The goal of this multidisciplinary research is prospective monitoring from the period of the first diagnosed COVID-19 patient. It is also necessary to determine whether there are differences in overall survival in these patients depending on a whole series of other factors, part of which we show in this analysis.

Results: This prospective study from 2019 to today included 326 patients (men, 62.6%) in whom, in addition to treatment success factors, the status of predictive mutations as well as a series of epidemiological data were monitored. The first results indicate a certain surprising distribution of new patients related to cities and the geological division of the region of Istria County, which cannot be explained by a possible trip to other institutions for treatment, as the differences are expressed in the increased number of new patients compared to the expected according to the population census in some cities and regions.

Conclusion: Due to complexity the final results are planned by including treatment outcomes, which we expect over the next few years, considering the longer survival of lung cancer patients and new treatment approaches.

Keywords: lung cancer, cancer epidemiology, Istria

ODNOS TRG (TUMOR REGRESSION GRADE) NA MAGNETSKOJ REZONANCI SA PATOLOŠKI KOMPLETNIM ODGOVORM (PCR) KOD PACIJENATA S RAKOM REKTUMA LIJEČENIH TOTALNOM NEOADJUVANTNOM TERAPIJOM (TNT) U KLINICI ZA TUMORE U ZAGREBU TIJEKOM 2022. GODINE

KARLA ZEKULIĆ¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Jurica Vrbanec², Andro Dolić¹, Lea Ledinsky¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Ljubica Vazdar¹, Ana Tečić Vuger¹, Robert Šeparović^{1,3}

karla.mircevski@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

³ Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

Uvod: Kod približno jedne trećine pacijenata s rakom rektuma dijagnoza se postavi u fazi lokalno uznapredovale bolesti. Kombinacija kemoterapije, radioterapije i operativnog liječenja je zlatni standard liječenja kod tih pacijenata. Totalna neoadjuvantna kemoradioterapija je jedna od opcija neoadjuvantnog liječenja. Cilj našeg istraživanja je bio ispitati može li stupanj regresije tumora opisan na MR-u po provedenom TNT (MR-TRG) predvidjeti patološki kompletni odgovor (pCR).

Metode: Analizirano je 36 pacijenata od toga 75% muškaraca i 25% žena. Kod svih se pacijenata inicijalno radilo o stadiju III bolesti. Analizirali smo nalaze MR-a prema kojima se radilo o potpunom odgovoru (TRG-1) te testirali pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV), negativnu prediktivnu vrijednost (NPV), osjetljivost i specifičnost u odnosu na patološki kompletni odgovor (pCR).

Rezultati: Potpuna regresija nakon provedenog TNT opisana je kod 42% pacijenata, dok je kod 14% pacijenata opisan patološki kompletni odgovor. Potrebno je izuzeti dva pacijenta (5,5%) kod kojih je nakon postizanja radiološki potpune regresije nastavljeno praćenje. Prema tome, osjetljivost je bila 83,33%, specifičnost 68,75%, PPV 25%, NPV 97,06%

Zaključak: pCR se ne može predvidjeti sa dovoljnom preciznošću pomoću MR-TRG.

Glavne riječi: totalna neoadjuvantna terapija (TNT), magnetna rezonanca (MR), kompletni patološki odgovor (pCR)

CORRELATION OF MAGNETIC RESONANCE TUMOR REGRESSION GRADE (MR-TRG) WITH PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE (PCR) IN PATIENTS TREATED WITH TOTAL NEOADJUVANT THERAPY (TNT) FOR RECTAL CANCER IN UNIVERSITY HOSPITAL FOR TUMORS ZAGREB IN YEAR 2022

KARLA ZEKULIĆ¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Jurica Vrbanec², Andro Dolić¹, Lea Ledinsky¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Ljubica Vazdar¹, Ana Tečić Vuger¹, Robert Šeparović^{1,3}

karla.mircevski@gmail.com

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

³ University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

Introduction: Approximately one-third of rectal cancer patients are diagnosed in locally advanced stage. Combination of chemotherapy, radiotherapy and surgery is the standard of care for this population of patients. Total neoadjuvant chemoradiotherapy is one of the options of neoadjuvant treatment. The aim of our study was examining the ability of MR-based imaging (MR-TRG) to predict pathologic complete response (pCR) after the completion of total neoadjuvant chemoradiotherapy.

Methods: Total 36 patients were evaluated of whom 75% were male and 25% female. All the treated patients were in stage III of their disease before the initiation of their treatment. MRI images were reviewed for complete response according to MR-TRG, which was tested for positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), sensitivity, and specificity with pCR.

Results: In 42% of the studied patients complete clinical regression (MR-TRG 1) was described according to MRI after completion of neoadjuvant treatment and in 14% of the treated patients complete pathological response was verified. Two (5.5%) of the patients who had complete clinical regression were not operated on. Sensitivity was 83.33%, specificity 68.75%; PPV 25%, NPV 97.06%.

Conclusion: MR-based determinations of pCR are limited in rectal cancer undergoing TNT.

Keywords: total neoadjuvant therapy (TNT), magnetic resonance (MR), pathologic complete response (pCR)

SINDROM PREKLAPANJA MIJASTENIJA/MIOZITIS/MIOKARDITIS: RIJETKA NUSPOJAVA IMUNOTERAPIJE: PRIKAZ SLUČAJA

ŠIME BUŠELIĆ¹, Milena Gnjidić¹

simebuselic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Uvod: Inhibitori imunskih kontrolnih točaka predstavljaju značajan napredak u liječenju raznih zloćudnih bolesti. Interferirajući s tumorskom blokadom citotoksičnih T-limfocita, ovi lijekovi dovode do sistemske aktivacije imunološkog sustava, što može uzrokovati različite autoimune poremećaje, uglavnom zahvaćajući endokrini sustav, jetru i probavni trakt. Neurološki imunosno-posredovani neželjeni učinci su rijetka pojava te su opisani u 1% – 6% pacijenata liječenih imunoterapijom, pri čemu je periferni živčani sustav, uključujući neuro-mišićnu vezu i poprečno-prugasti mišić, zahvaćen češće od središnjeg. Ovdje je opisan slučaj pacijenta koji je rano u tijeku liječenja razvio sindrom preklapanja mijastenije, miozitisa i miokarditisa, uz teži klinički tijek i potrebu za zbrinjavanjem u jedinici intenzivne skrbi.

Prikaz slučaja: Kod 70-godišnjeg bolesnika s anamnezom hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije i fibrilacije atriya postavljena je dijagnoza karcinoma mokraćnog mjehura s neuroendokrinom diferencijacijom i obostranim plućnim metastazama. Provedeno je prvo linijsko liječenje s 6 ciklusa kemoterapije temeljene na cisplatinu. Kontrolnom obradom ustanovi se parcijalni odgovor te se indicira nastavak liječenja avelumabom (anti-PD-L1) kao terapijom održavanja uz stereotaksijsku radio-ablaciju plućne lezije u progresiji. Nakon 2 ciklusa avelumaba hospitaliziran je u vanjskoj ustanovi zbog zaduhe. Postavljena je sumnja na imunosno-posredovani miokarditis te je započeto liječenje steroidima u visokoj dozi. Nedugo po otpustu javlja se u hitnu službu KBC-a Zagreb zbog izrazite slabosti, ptoze, dvoslika, otežanog govora i gutanja. Zbog prijetećeg respiratornog zamora primljen je u jedinicu intenzivnog liječenja. S obzirom na kliničku sliku i sumnju na razvoj mijasteničke krize, u terapiju su, uz steroid i piridostigmin, uvedeni i intravenski imunoglobulini. Uskoro je intubiran zbog potrebe mehaničke ventilacije. Zbog slabog učinka dotadašnjeg liječenja, uključujući i ponavljane plazmafereze, primijenjen je rituksimab na što dolazi do djelomičnog oporavka mišićne funkcije uz mogućnost samostalnog disanja.

Zaključak: Neuromišićni poremećaji rijetke su, ali potencijalno fatalne nuspojave imunoterapije. Rano prepoznavanje, primjena optimalne imunosupresivne terapije uz potporne mjere i multidisciplinarni pristup su ključni u njihovom zbrinjavanju.

Ključne riječi: imunoterapija, neurološka toksičnost, sindrom preklapanja

MYASTHENIA/ MYOSITIS/ MYOCARDITIS OVERLAP SYNDROME: A RARE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT – CASE REPORT

ŠIME BUŠELIĆ¹, Milena Gnjidić¹

simebuselic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Immune-checkpoint inhibitors represent a significant advance in the treatment of various malignant diseases. Interfering with tumoral blockade of cytotoxic T-lymphocytes, these drugs lead to systemic activation of the immune system, which can cause autoimmune disorders mainly affecting the endocrine system, liver, and digestive tract. Neurologic immune-related adverse events are rare, being described in 1% – 6% of patients treated with immunotherapy, with the peripheral nervous system, including neuromuscular junction and striated muscle, being affected more often than the central. Here is reported the case of a patient who developed a myasthenia/myositis/myocarditis overlap syndrome early during treatment, with severe clinical course and the need for ICU admission.

Case Report: A 70-year-old male with a history of cardiovascular comorbidity was diagnosed with bladder cancer with neuroendocrine differentiation and lung metastases. First-line cisplatin-based chemotherapy was administered. Partial response was observed and the continuation of treatment with avelumab (anti-PD-L1) as maintenance was indicated, with stereotactic radio-ablation of the lung lesion in progression. After 2 cycles patient was hospitalized in an outside institution because of dyspnea. Immune-related myocarditis was suspected, and high-dose steroid was initiated. Shortly after discharge, he reported to the UHC Zagreb Emergency department due to severe weakness, ptosis, diplopia, difficulty speaking and swallowing. Impending respiratory muscle fatigue required admission to the intensive care unit. Considering suspected myasthenic crisis, intravenous immunoglobulin was administered, in addition to steroids and pyridostigmine. Soon he was intubated due to the need for mechanical ventilation. Because of the poor effectiveness of previous treatment, including repeated plasmapheresis, rituximab was administered, which resulted in a partial recovery of muscle function with the possibility of non-assisted breathing.

Conclusion: Neuromuscular disorders are rare but potentially fatal adverse events of immunotherapy. Early recognition, optimal immunosuppression with supportive measures and a multidisciplinary approach are crucial to their management.

Keywords: immunotherapy, neurologic toxicity, overlap syndrome

MONOTERAPIJA PEMBROLIZUMABOM KAO TERAPIJSKA OPCIJA KOD METASTATSKOG KARCINOMA ŽELUCA – PRIKAZ SLUČAJA

KRISTINA KANCELJAK¹, Gordan Adžić¹, Domina Kekez¹, Nikša Librenjak¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹, Irma Goršić¹

kanceljak.kristina@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Uvod: Rak želuca peti je vodeći uzrok raka u svijetu. Nedavne su studije pokazale da inhibitori kontrolnih točaka (ICIs) produljuju preživljenje kod uznapredovalog karcinoma želuca (aGC) s visokom mikrosatelitskom nestabilnosti/neaktivnim genima za popravak oštećene DNK (MSI-H/dMMR). MSI-visoki status opažen je u oko 9–10% bolesnika s karcinomom želuca, sa smanjenjem prevalencije na manje od 5% u uznapredovalom stadiju. Stoga su ICIs sada uključeni u NCCN i ESMO smjernice za liječenje pacijenata s aGC-om. Imunoterapija za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca još ne postoji u Hrvatskoj kao standard liječenja.

Prikaz slučaja: 65-ogodišnji muškarac razvio je nelagodu u trbuhu krajem 2021. godine. Inicijalnom obradom, obavljenom u vanjskoj ustanovi, potvrđen je adenokarcinom želuca bez udaljenih metastaza. Učinjena je D2 gastrektomija. Patološki nalaz utvrdio je HER2-negativan, slabo diferencirani adenokarcinom želuca bez perineuralne (PNI) i perivaskularne (PVI) invazije, stadija pT4bN2. Kod bolesnika je provedeno 7 ciklusa adjuvantne kemoterapije (CapOx protokol). Zadnji je ciklus izostavljen zbog nepodnošljivosti terapije. Naredni radi-

ološki i laboratorijski nalazi pokazali su progresiju bolesti intraabdominalno, medijastinalno i u lijevim retroklovikularnim limfnim čvorovima. Stoga je učinjeno sveobuhvatno gensko profiliranje koje je otkrilo visoki MSI status s visokim opterećenjem broja mutacija (engl. *high tumor mutation burden*, TMB). Nadalje, imunohistochemijska analiza PD-L1 pokazala je kombinirani pozitivni rezultat (engl. *Combined Positive Score*, CPS) 30. Budući da je pacijent već primio kemoterapiju na bazi platine, na multidisciplinarnom timu (MDT) odlučeno je daljnje liječenje monoterapijom pembrolizumabom. Nakon 3 mjeseca (4 ciklusa) liječenja učinjena je reevaluacija bolesti kojom se utvrdio djelomični odgovor. Bolesnik je ECOG FS 0 bez nuspojava imunoterapije. MDT je indicirao nastavak liječenja pembrolizumabom tijekom 3 mjeseca (dodatnih 5 ciklusa).

Zaključak: Ovaj slučaj pokazuje da monoterapija pembrolizumabom ima dobar odgovor u bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim karcinomom želuca s visokim MSI-jem uz dobru podnošljivost terapije. ICIs bi se trebali uključiti u standard skrbi za ovaj profil bolesnika u Hrvatskoj.

Ključne riječi: karcinom želuca, imunoterapija, pembrolizumab

PEMBROLIZUMAB MONOTHERAPY AS A CHOICE OF THERAPY IN METASTATIC GASTRIC CANCER – CASE REPORT

KRISTINA KANCELJAK¹, Gordan Adžić¹, Domina Kekez¹, Nikša Librenjak¹, Juraj Prejac¹, Stjepko Pleština¹, Irma Goršić¹

kanceljak.kristina@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Gastric cancer is the fifth leading cause of cancer worldwide. In recent studies, checkpoint inhibitors (ICIs) have prolonged survival in advanced gastric cancer (aGC) who are microsatellite instability high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) tumors. MSI-high status is observed in about 9–10% of patients with gastric cancer, with a decreasing prevalence to less than 5% in the advanced setting. Hence, ICIs are now incorporated into NCCN and ESMO guidelines for treatment of aGC patients. Immunotherapy for aGC does not exist as a standard of care in Croatia yet.

Case Report: 65-year-old man developed abdominal discomfort at the end of 2021. Initial workup, performed at an outside institution, confirmed gastric adenocarcinoma without distant metastases. D2 gastrectomy was performed. Pathology report found a HER2-negative, poorly differentiated stomach adenocarcinoma without perineural (PNI) or perivascular (PVI) invasion, staged as pT4bN2. The patient underwent 7 cycles of adjuvant chemotherapy (CapOx protocol). The last cycle was omitted due to intolerance of therapy. Next radiologic and laboratory findings showed the progression of the disease intraabdominally, mediastinally and in the left retroclavicular lymph nodes. Therefore, comprehensive genomic profiling was done that detected MSI-H status with a high tumor mutational burden (TMB). Furthermore, PD-L1 immunohistochemistry analysis showed Combined Positive Score (CPS) 30. Since the patient already received platinum-based chemotherapy, in a multidisciplinary team (MDT) meeting was decided to start monotherapy with pembrolizumab. After 3 months (4 cycles) of treatment, reevaluation was performed, and it showed partial response (PR). The patient is ECOG PS 0 without side effects of immunotherapy. MDT indicated continuation of pembrolizumab for 3 months (additional 5 cycles).

Conclusion: This case shows that pembrolizumab monotherapy has a good response in patients with previously treated MSI-H aGC with good tolerability of therapy. ICIs should be implemented as a standard of care in Croatia for this profile of patients.

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, pembrolizumab

ULOGA NEFREKTOMIJE U ERI IMUNOTERAPIJE – DVOGODIŠNJE ISKUSTVO S DVOJNOM IMUNOTERAPIJOM U LIJEČENJU METASTATSKOG SVJETLOSTANIČNOG RAKA BUBREGA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU ZAGREB

ANĐELA NADINIĆ¹, Iva Kukulj Gjergjaj², Martina Mladinović³, Ivana Matanić⁴, Ivan Vičić⁵, Šime Bušelić⁵, Zrna Antunac Golubić⁵, Milena Gnjidić⁵, Marija Gamulin⁵, Ana Koši Kunac⁵, Borislav Belev⁵, Stela Bulimbašić⁶

123nadinic@gmail.com

¹ Opća bolnica Šibenik

• *Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju*

³ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Odjel za onkologiju i hematologiju*

⁴ Opća bolnica Karlovac

• *Odjel interne medicine, onkologije i hematologije*

⁵ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

⁶ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinički zavod za patologiju i citologiju*

Uvod: Otkriće inhibitora kontrolnih točaka (ICIs) te njihova primjena u obliku dvojne imunoterapije označila je novo doba u liječenju metastatskog svjetlostaničnog raka bubrega. Dvojna imunoterapija nivolumab + ipilimumab preporučuje se u bolesnika srednje i loše prognostičke skupine. Iako je citoreduktivna nefrektomija imala važnu ulogu u ranijim erama liječenja metastatskog karcinoma bubrega, razvojem ciljane terapije, a potom i imunoterapije, njezina je uloga dovedena u pitanje.

Metode: U ovu retrospektivnu analizu uključeni su bolesnici liječeni dvojn timerapijom u KBC Zagreb u razdoblju od lipnja 2021. do lipnja 2023.

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati rezultate liječenja bolesnika s metastatskim rakom bubrega dvojn timerapijom te ispitati povezanost nefrektomije s preživljenjem naših bolesnika.

Rezultati: U promatranom dvogodišnjem intervalu ukupno 45 bolesnika liječeno je dvojn timerapijom, od kojih je 68% (N=31) muškaraca i 32% (N=14) žena, medijana starosti 62 godine. Većina bolesnika, njih 75% (N=34) pripadalo je srednjoj, dok je njih 25% (N=11) pripadalo lošoj prognostičkoj skupini. Kod 57% (N=26) bolesnika učinjena je nefrektomija.

U promatranom intervalu dobar odgovor na terapiju prati se kod 71% (N=32) bolesnika, dok je kod 28% (N=13%) došlo do progresije bolesti, a 24% (N=11) imalo je smrtni ishod.

Bolesnici kojima je učinjena nefrektomija, imali su prosječno preživljenje od 23,8 mjeseci, naspram 17,8 mjeseci kod onih kojima nije učinjena nefrektomija, što nije bilo statistički značajno (p=0,06). U promatranjoj populaciji prosječno preživljenje bilo je 21,7 mjeseci.

Zaključak: U našem dvogodišnjem iskustvu s dvojn timerapijom u liječenju metastatskog svjetlostaničnog raka bubrega nije dokazana korist nefrektomije u ukupnom preživljenju bolesnika. S obzirom na mali uzorak te kratki period praćenja potrebna su istraživanja na većem broju ispitanika i kroz dulji vremenski period kako bismo dobili reprezentativnije rezultate.

Ključne riječi: Dvojna imunoterapija, nefrektomija

THE ROLE OF NEPHRECTOMY IN THE ERA OF IMMUNOTHERAPY: A TWO-YEAR EXPERIENCE WITH DUAL IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC CLEAR CELL RENAL CARCINOMA (CCRCC) AT UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

ANĐELA NADINIĆ¹, Iva Kukul Gjergjaj², Martina Mladinović³, Ivana Matanić⁴, Ivan Vičić⁵, Šime Bušelić⁵, Zrna Antunac Golubić⁵,
Milena Gnjidić⁵, Marija Gamulin⁵, Ana Koši Kunac⁵, Borislav Belev⁵, Stela Bulimbašić⁶

123nadinic@gmail.com

¹General Hospital Šibenik

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

²University Hospital Centre Zagreb

• *Clinical Department of Gynaecology and Obstetrics, Department of Gynaecologic Oncology*

³General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Department of Oncology and Hematology*

⁴General Hospital Karlovac

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

⁵University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Oncology*

⁶University Hospital Centre Zagreb

• *Department of Pathology and Cytology*

Introduction: The discovery of checkpoint inhibitors (ICIs) and their use in the form of dual immunotherapy has marked a new era in the treatment of metastatic ccRCC. The combination of two ICIs nivolumab + ipilimumab is recommended in patients with an intermediate and poor risk group. Despite the important role of nephrectomy in the earlier eras of metastatic ccRCC treatment, the development of targeted therapy followed by immunotherapy, has questioned its role.

Methods: This retrospective analysis included patients treated with dual immunotherapy at University Hospital Center Zagreb from June 2021 to June 2023. The aim of this study was to present the treatment outcomes of patients with metastatic ccRCC treated with dual immunotherapy and analyze the relation of nephrectomy with the overall survival of our patients.

Results: In the observed two-year interval, 45 patients were treated with immunotherapy, of which 68% (N=31) were men, and 32% (N=14) were women with a median age of 62 years. Most patients, 75% (N=34), belonged to the intermediate, while 25% (N=11) belonged to the poor risk group. Nephrectomy was performed in 57% (N=26) of patients. In the observed interval, 71% (N=32) of patients had good response to the therapy, while 28% (N=13) had disease progression, and 24% (N=11) of patients died. Patients who underwent nephrectomy had an average survival of 23.8 months, compared to 17.8 months in those who didn't undergo nephrectomy, which wasn't statistically significant (p=0.06). In the observed population, the average survival was 21.7 months.

Conclusion: In our two-year experience with dual immunotherapy in the treatment of metastatic ccRCC, no benefit of nephrectomy to the patient's overall survival was found. Considering the small sample size of this study and short follow-up, further research is needed with a larger number of participants over a longer period so we could obtain more representative results.

PREVENCIJA SARKOPENIJE U BOLESNIKA S KARCINOMOM PROSTATE I DOJKE – PROSPEKTIVNA, RANDOMIZIRANA STUDIJA

IVONA BADOVINAC¹, Laura Novak¹, Eleonora Cini Tešar¹, Jasna Marušić^{1,2}, Iva Skočilić^{1,2}, Anita Beg¹, Nevena Polić^{1,2},
Damir Vučinić^{1,2}, Renata Dobrila-Dintinjana^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

ivona.badovinac@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

Uvod: Karcinomi dojke i prostate maligna su oboljenja s porastom incidencije. Oboljeli su u dvije trećine slučajeva dijagnosticirani u lokaliziranom stadiju bolesti s povoljnom prognozom. U dugoročnom su praćenju, a starenjem skloniji, uz senilnu sarkopeniju, razvoju sarkopenije uslijed liječenja hormonskom terapijom. Mogućnost prevencije razvoja sarkopenije enteralnim pripravcima koji sadrže kolagen-hidrolizat predmet je novijih istraživanja.

Metode: Istraživanje je provedeno u Klinici za tumore KBC Rijeka na skupini od 82 pacijenta starijih od 70 godina oboljelih od karcinoma dojke i prostate s lokaliziranim stadijem bolesti. U studiji se istražuje utjecaj kolagen-hidrolizata, kao sastojka Fresubin 3,2 kCal enteralnog pripravka, na parametre sarkopenije (ispitivanih BIA vagom) i fazni kut nakon tri mjeseca konzumacije pripravka. Formirane su dvije skupine ispitanika na temelju suradljivosti prema MMSA scoreu.

Rezultati: Uspoređujući rezultate analiziranih parametara između skupine koja je uzimala Fresubin 3,2 kCal te skupine koja to nije činila u periodu od tri mjeseca postoji statistički značajna razlika u prosječnoj mišićnoj masi ($p=0,04$) te prosječnoj skeletnoj mišićnoj masi ($p=0,05$). Srednja vrijednost prosječne mišićne mase kod pacijenata prije uzimanja Fresubin 3,2 kCal je iznosio $67,3 \pm SD 6$ te nakon tri mjeseca konzumacije on iznosi $71,3 \pm SD 3,2$, dok su srednje vrijednosti prosječne skeletne mišićne mase s inicijalnih $34,2 \pm SD 5,5$ porasle na $37,6 \pm SD 4,2$. Vrijednosti faznog kuta su nakon tri mjeseca uzimanja Fresubin 3,2 kCal također bile u porastu, no nije bilo statistički značajne razlike.

Zaključak: Nije verificirana statistički značajna razlika vrijednosti faznog kuta kod pacijenata s obzirom na uzimanje enteralnih pripravaka s kolagen-hidrolizatom, no verificira se statistički značajna razlika mišićne mase. Naši rezultati ukazuju na mogućnost prevencije sarkopenije konzumacijom kolagen hidrolizata. Produljenjem istraživanja te povećanjem broja ispitanika parametri će se reevaluirati.

Ključne riječi: kolagen hidrolizat, fazni kut, sarkopenija

SARCOPENIA PREVENTION IN PROSTATE AND BREAST CANCER PATIENTS – PROSPECTIVE, RANDOMIZED STUDY

IVONA BADOVINAC¹, Laura Novak¹, Eleonora Cini Tešar¹, Jasna Marušić^{1,2}, Iva Skočilić^{1,2}, Anita Beg¹, Nevena Polić^{1,2},
Damir Vučinić^{1,2}, Renata Dobrila-Dintinjana^{1,2}, Ivana Mikolašević^{1,2}

ivona.badovinac@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

² University of Rijeka

• School of Medicine

Introduction: Prostate and breast cancer are malignant diseases with an incidence growth. They are diagnosed in localized stage with a favorable prognosis in two thirds of the patients and therefore in a long term follow up and except age sarcopenia, are in great risk of sarcopenia development due to the hormonal therapy. The possibility of enteral preparation usage that contain collagen-hydrolysate is being analyzed in recent studies.

Methods: The study has been conducted in The Cancer Clinic of the CHC of Rijeka on 82 patients older than 70 with a localized breast or prostate cancer. The influence of collagen-hydrolysate, as a component of the Fresubin 3.2 kCal enteral preparation, on parameters of sarcopenia (analyzed by BIA scale) and phase angle after

three months consumption has been analyzed. Two groups are formed based on compliance through MMSA score.

Results: There is a statistically significant difference between groups in terms of average muscle mass ($p=0.04$) and average skeletal muscle mass ($p=0.05$). Mean of the average muscle mass in patients that have consumed Fresubin 3.2 kCal was $67.3 \pm SD 6$ initially and $71.3 \pm SD 3.2$ after three months and the values of the average skeletal muscle mass have risen from $34.2 \pm SD 5.5$ initially to $37.6 \pm SD 4.2$. The phase angle values have also risen in the same period, but the result was not statistically significant.

Conclusion: There has not been a statistically significant result in phase angle dynamics in patients that consumed enteral preparation with collagen-hydrolysate, unlike in muscle mass dynamics. Our results indicate a possibility of sarcopenia prevention via collagen-hydrolysate consumption. The parameters will be reevaluated with the extension of the study and the enlargement of patient groups.

Keywords: collagen-hydrolysate, phase angle, sarcopenia

BOLESNICE S HER2-POZITIVNIM RAKOM DOJKE I MOŽDANIM METASTAZAMA U TIJEKU PRVE LINIJE LIJEČENJA: "REAL-WORLD" PODACI IZ KBC ZAGREB

MARIJA KRIŽIĆ¹, Tajana Silovski^{1,2}, Marina Popović^{2,1}, Natalija Dedić Plavetić^{1,2}

mkrizic13@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

Uvod: U HER2-pozitivnom podtipu raka dojke (RD), metastaze na mozgu (MM) pojavljuju se u trećine bolesnica i smatraju nepovoljnim prognostičkim čimbenikom. Bolesnice s MM često su podzastupljene u randomiziranim kliničkim studijama. Stoga je učinkovitost liječenja u stvarnoj kliničkoj praksi uglavnom nepoznata.

Metode: Provedena je retrospektivna analiza kliničkih karakteristika i ishoda HER2-pozitivnih bolesnica s MM u tijeku prve linije liječenja. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo. Od ukupno 132 bolesnice koje su započele prvu liniju dvojne anti-HER2 terapije u razdoblju od listopada 2015. do svibnja 2022. godine u KBC-u Zagreb, identificirane su 33 bolesnice s MM. Statistička analiza učinjena je pomoću programa IBM SPSS verzija 21.

Rezultati: Osam bolesnica (24,3%) je imalo MM u vrijeme dijagnoze metastatske bolesti, a kod 25 (75,7%) je zabilježena progresija u mozak u tijeku prve linije liječenja. Sve bolesnice primile su dvojni antiHER2 terapiju s pertuzumabom i trastuzumabom u prvoj liniji liječenja. Od svih bolesnica koje su liječene drugom linijom liječenja ($N=11$, 33,3%), većina ih je dobila T-DM1 ($N=9$, 81,8%). Samo tri bolesnice (9,1%) liječene su trećom linijom liječenja. Većina bolesnica liječena je s WBRT (prema eng. "whole brain radiation therapy") kao lokalnom terapijom MM ($N=19$, 57,6%), SBRT (prema eng. "stereotactic body radiation therapy") je primilo 9 bolesnica (27,3%), a 3 bolesnice su liječene multi-modalnim pristupom (operativni zahvat + radioterapija). Ukupno, 16 bolesnica (48,5%) je umrlo do trenutka analize podataka. Medijan praćenja je bio 51 mjesec. Medijan ukupnog preživljenja za bolesnice s MM je bio 53 mjeseca, a za bolesnice bez MM u tijeku prve linije bio je 58 mjeseci, bez statističke značajne razlike ($p=0,757$).

Zaključak: Ova retrospektivna analiza potvrdila je održanu učinkovitost dvojne antiHER2 terapije u bolesnica s MM. Kako bismo poboljšali ishode HER2-pozitivnih bolesnica s MM, moramo osigurati širu dostupnost novih ciljanih sustavnih terapija u drugoj i kasnijim linijama u kombinaciji s optimalnim lokalnim liječenjem.

Ključne riječi: HER2-pozitivni rak dojke, moždane metastaze

HER2-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS WITH BRAIN METASTASES DURING FIRST-LINE THERAPY: REAL-WORLD DATA FROM UHC ZAGREB

MARIJA KRIŽIĆ¹, Tajana Silovski^{1,2}, Marina Popović^{2,1}, Natalija Dedić Plavetić^{1,2}

mkrizic13@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University of Zagreb

• School of Medicine

Introduction: In the HER2-positive breast cancer (BC) subtype, brain metastases (BM) occur in up to one-third of patients and are considered an adverse prognostic factor. Patients with BM are often underrepresented in randomized clinical trials. Therefore, the effectiveness of treatment in real-world clinical practice remains largely unknown.

Methods: A retrospective analysis of the patient characteristics, treatment patterns, and survival outcomes of HER2-positive BC patients with BM during the first-line therapy was conducted. The Ethics Committee approved the study. In a total cohort of 132 patients who started first-line dual antiHER2 therapy from October 2015 through May 2022 at UHC Zagreb, 33 patients with BM were identified. Statistical analysis was performed with IBM SPSS version 21.

Results: Eight patients (24.3%) had BM at the baseline, and 25 (75.7%) progressed in the brain during first-line treatment. All patients received dual antiHER2 therapy with pertuzumab and trastuzumab as the first-line therapy. Among patients who received the second line of treatment (N=11, 33.3%), the majority were administered TDM1 (N=9, 81.8%). Only 3 patients (9.1%) received third-line therapy. Most patients received WBRT as a local therapy of BM (N=19, 57.6%), SBRT received 9 (27.3%) patients, and 3 patients (9.1%) received multi-modality treatment (surgery + radiation therapy). Overall, 16 patients (48.5%) have died at data lock. The median follow-up time was 51 months. Median OS was 53 months in patients with BM, and in patients who did not develop BM during first-line therapy, median OS was 58 months, without statistically significant difference (p=0.757).

Conclusion: This retrospective analysis confirmed the sustained efficacy of dual antiHER2 therapy in patients with BM. To improve the outcomes of HER2-positive BC patients with BM, we need to ensure wider availability of novel targeted systemic therapies in second and subsequent lines combined with optimal local treatment.

Keywords: HER2-positive breast cancer, brain metastases

ZNAČAJ IMUNOHISTOKEMIJSKOG ODREĐIVANJA PD-L1 STATUSA U ODLUCI O LIJEČENJU UROTELNOG KARCINOMA

STELA BULIMBAŠIĆ¹, Laura Karabaić², Marija Gamulin³, Milena Gnjidić², Borislav Belev³, Zrna Antunac Golubić³, Ana Koši Kunac³, Marijana Ćorić¹

sbulimba@kbc-zagreb.hr

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Farmaceutsko-biokemijski fakultet

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

Uvod: Urotelni karcinom (UC) čini 90% tumora bubrežne nakapnice, mokraćovoda i mokraćnog mjehura. Kod uznapredovale bolesti u liječenju se primjenjuje kemoterapija, inhibitori PD-1/PD-L1 imunostimulacijske kontrolne točke i potporno liječenje.

Metode: Rad prikazuje karakteristike 97 pacijenata kojima je u razdoblju 3/2019 – 8/2022 u KBC Zagreb određivan PD-L1 status protutijelom SP142, obavezan je za selekciju pacijenata pogodnih za primanje atezolizumaba u prvoj liniji liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog UC.

Rezultati: Većinu pacijenata činili su muškarci (71,13%). Pacijenti su bili dobi od 38 do 85 godina (medijan 70). Mokraćni mjehur je bio najčešće primarno sijelo UC, nađen u 61 (62,89%) pacijenata; slijede nakapnica

bubrega u 22 (22,68%) te mokraćovod u 8 (8,25%) pacijenata. Kod 55 (56,70%) pacijenata UC je bio lokalno uznapredovao, a kod 36 (37,11%) su nađene udaljene metastaze. U 7 od 22 (31,82%) pacijenata s primarnim sijenom u nakapnici bubrega je nađen PD-L1 pozitivan karcinom, dok je kod lokalizacije u mokraćovodu, mokraćnom mjehuru i kod multiplih sijenala oko polovice karcinoma PD-L1 pozitivno. Atezolizumab u prvoj liniji liječenja primilo je 6 (6,67%) pacijenata, a imunoterapiju u kasnijim linijama liječenja 40 (44,44%) pacijenata (atezolizumab i nivolumab u omjeru 2,45:1). U prvoj liniji najčešće je primijenjeno liječenje cisplatinom (51 pacijenata; 56,67%) i karboplatinom (12 pacijenata; 13,33%). Za 11 (11,34%) pacijenata nisu bile dostupne informacije o ishodu; 7 (8,13%) pacijenata je stabilno bez progresije i bez dodatne terapije nakon primarnog kirurškog liječenja; 30 (34,88%) je stabilno na terapiji ili nakon nje, dok je kod 49 (56,97%) pacijenata zabilježena progresija bolesti, smrtni ishod ili su izgubljeni iz praćenja u fazi značajne progresije.

Zaključak: Imunohistokemijsko određivanje PD-L1 statusa pokazalo se korisno za manji broj pacijenata kojima je omogućena primjena imunoterapije u prvoj liniji liječenja, dok je vrijednost ove metode ograničena za pacijente koji su primali imunoterapiju u kasnijim linijama liječenja.

Cljučne riječi: urotelni karcinom, imunoterapija

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF PD-L1 STATUS IN SELECTION OF TREATMENT FOR UROTHELIAL CANCER

STELA BULIMBAŠIĆ¹, Laura Karabaić², Marija Gamulin³, Milena Gnjidić³, Borislav Belev³, Zrna Antunac Golubić³, Ana Koši Kunac³, Marijana Čorić¹

sbulimba@kbc-zagreb.hr

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Pathology and Cytology

²University of Zagreb
• Faculty of Pharmacy and Biochemistry

³University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Urothelial carcinoma (UC) accounts for 90% of cancers in renal pelvis, ureter and bladder. Treatment options in advanced disease include chemotherapy, immunotherapy (PD-1/ PD-L1 checkpoint inhibitors) and supportive care.

Methods: This study included 97 patients with locally advanced and metastatic UC tested with PD-L1 Ventana SP142 assay, between 03/2019 and 08/2022 at University Hospital Centre Zagreb. The test was required for selection of patients with PD-L1 positive tumors, eligible for the first-line treatment with atezolizumab.

Results: Most patients were male (69; 71.13%), with age range 38–85 years (median 70). Urinary bladder was the most common primary site of UC, found in 61 (62.89%) patients; followed by renal pelvis (22; 22.68%) and ureter (8; 8.25%). 55 (56.70%) patients had locally advanced carcinoma, while 36 (37.11%) had metastatic disease. PD-L1 positive UC was detected in 7 of 22 (31.82%) cases of renal pelvis UC, while those arising from ureter, bladder and in multiple sites were PD-L1 positive in roughly half of cases. 6 (6.67%) patients received atezolizumab as a first-line therapy, and 40 (44.44%) patients received immunotherapy in a second or third-line setting (atezolizumab and nivolumab ratio 2.45:1). Most patients received cisplatin-based (51; 56.67%) and carboplatin-based chemotherapy (12; 13.33%) as a first-line treatment. For 11 (11.34%) patients there were no follow-up data; 7 (8.13%) patients after primary surgery show no progression without additional therapy; 30 (34.88%) patients are stable on/after therapy, while 49 (56.97%) patients experienced progression, were lost during severe progression, or died of disease.

Conclusion: Immunohistochemical determination of PD-L1 status proved to be useful for a selection of small number of patients eligible for a first-line therapy with atezolizumab, while usefulness was limited for majority of patients who received immunotherapy in a second or third-line setting.

Keywords: urothelial cancer, immunotherapy

MIJELODISPLASTIČNI SINDROM DIJAGNOSTICIRAN TIJEKOM LIJEČENJA HR POZITIVNOG, HER2 NEGATIVNOG METASTATSKOG RAKA DOJKE RIBOCIKLIBOM

Elena Cahun¹, TONY RUMORA¹, Matea Bilić-Pavlinović¹, Laura Barta¹, Tihana Friščić Mutić², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

rumora.tony@gmail.com

¹ Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

² Opća bolnica Karlovac
• Odjel interne medicine, onkologije i hematologije

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

Uvod: Mijelodisplastični sindromi skupina su različitih poremećaja ranih mijeloidnih progenitorskih stanica u kojima koštana srž stvara displastične krvne stanice različitih loza. Najčešće se dijagnosticiraju u starijoj životnoj dobi te se klinički dijele na primarni MDS – nepoznate etiologije i sekundarni – jasne etiopatogeneze koja je često povezana s prethodnim onkološkim liječenjem.

Prikaz slučaja: Prikazujemo sedamdeset jednogodišnju bolesnicu kojoj je inicijalno u dobi od 58 godina postavljena dijagnoza ranog, hormonski ovisnog, HER2 negativnog raka dojke visoke proliferacije (ER 100%, PR 0%, Ki-67 49%). Bolesnica je bila liječena kirurški i onkološki te je redovito kontrolirana. Više od dvije godine po završetku adjuvantne antihormonalne terapije dolazi do progresije bolesti u kosti. Započeto je liječenje prvom linijom za metastatski hormonski pozitivni, HER2 negativni rak dojke inhibitorom aromataze letrozolom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorom ribociklibom. Pet godina nakon početka liječenja ribociklibom u laboratorijskim nalazima verificirana je pancitopenija u sklopu koje je zabilježena i makrocitna anemija što je potaklo sumnju na razvoj sekundarnog oblika MDS-a što je naknadno potvrđeno analizom koštane srži. U svrhu liječenja novonastalog mijelodisplastičnog sindroma u terapiju je uveden 5-azacitidin uz sada reduciranu dozu ribocikliba za liječenje primarne bolesti dojke.

Zaključak: Trenutačno nema dovoljno dugog praćenja u registracijskim studijama, kako za ranije započete studije liječenja s CDKi u uznapredovaloj bolesti, tako niti za recentnije studije u ranom raku dojke. Iz razloga relativno kratkog praćenja nema dovoljno podataka o kasnoj toksičnosti navedene terapije te su potrebna daljnja istraživanja temeljena na dugotrajnoj primjeni i pažljivo bilježenje toksičnosti liječenja CDK4/6 inhibitorima.

Ključne riječi: mijelodisplastični sindrom; CDK inhibitori; karcinom dojke

MYELODISPLASTIC SYNDROME DIAGNOSED DURING RIBOCICLIB THERAPY FOR HR POSITIVE, HER2 NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER

Elena Cahun¹, TONY RUMORA¹, Matea Bilić-Pavlinović¹, Laura Barta¹, Tihana Friščić Mutić², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

rumora.tony@gmail.com

¹ University of Zagreb
• School of Medicine

² General Hospital Karlovac
• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology

³ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

Introduction: Myelodysplastic syndromes can be defined as a group of different disorders involving early myeloid progenitor cells, in which bone marrow produces dysplastic blood cells of various lineages. They are most diagnosed in older patients and are clinically divided into primary MDS of unknown etiology and secondary MDS with a clear etiopathogenesis often associated with previous oncological treatments.

Case Report: We present a seventy-one-year-old female, who was initially diagnosed with hormone-dependent, HER2 negative, highly proliferative (estrogen receptor ER 100%, progesteron receptor PR 0%, Ki-67 49%), early breast cancer at the age of 58. The patient underwent surgical and oncological treatments and was regularly

followed-up. More than two years after finishing adjuvant endocrine therapy, bone metastases occurred. First line treatment, aromatase inhibitor therapy (letrozole) in combination with CDK 4/6 inhibitor ribociclib, was initiated. Five years after the beginning of ribociclib treatment, laboratory findings revealed pancytopenia including macrocytic anemia, raising suspicion of the secondary MDS development, which was confirmed by bone marrow analysis. To address the newly diagnosed myelodysplastic syndrome, 5-azacitidine treatment was commenced together with continuation of reduced dose of ribociclib for metastatic breast cancer control.

Conclusion: Currently, there is not enough long-term follow-up in registration studies, both for earlier initiated treatment studies with CDK inhibitors in advanced disease and for more recent studies in early breast cancer. Due to the relatively short follow-up, there is insufficient data on the late toxicity of the mentioned therapy and further research based on long-term use and careful monitoring of toxicity with CDK4/6 inhibitors is necessary.

Keywords: myelodysplastic syndrome; CDK inhibitors; breast cancer

AVELUMAB KAO TERAPIJA ODRŽAVANJA U UZNAPREDOVALOM UROTELNOM KARCINOMU – HRVATSKA ISKUSTVA

ANTONELA NJAVRO¹, Mirela Kekić¹, Jure Murgić¹, Marijana Jazvić¹, Marija Gamulin^{2,3}, Milena Gnjidić², Ivo Dilber⁴, Slavica Zubčić Krišto⁴, Maja Drežnjak Madunić⁵, Mirela Šambić Penč⁵, Matea Balen⁶, Anamarija Kovač Peić⁶, Tomislav Omrčen^{7,8}, Anuška Budisavljević⁹, Lana Jajac Bručić¹⁰, Dag Zahirović¹¹, Ana Fröbe^{1,12}

antonela.njavro@kbcsm.hr

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

³ Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁴ Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

⁵ Klinički bolnički centar Osijek

• *Zavod za onkologiju*

⁶ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Odjel za onkologiju i hematologiju*

⁷ Klinički bolnički centar Split

• *Klinika za onkologiju i radioterapiju*

⁸ Sveučilište u Splitu

• *Medicinski fakultet*

⁹ Opća bolnica Pula

• *Odjel za internističku onkologiju s hematologijom*

¹⁰ Opća bolnica Šibenik

• *Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju*

¹¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za tumore*

¹² Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

Uvod: Terapija održavanja avelumabom u bolesnika koji nisu progredirali na kemoterapiju baziranu na platinu čini standardnu prvu liniju liječenja uznapređovalog urotelnog karcinoma (uUK). Cilj ovog istraživanja bio je opisati kliničke osobine bolesnika i ishode liječenja avelumabom u terapiji održavanja uUK u hrvatskoj onkološkoj praksi.

Metode: Proveli smo retrospektivno kohortno istraživanje u koje smo uključili 9 hrvatskih onkoloških ustanova u kojima se liječe bolesnici sa uUK. Na taj način identificirani su svi bolesnici koji su liječeni avelumabom u RH. Anonimizirani podaci su skupno analizirani. Izračunata je ukupna stopa odgovora, medijan preživljenja bez progresije bolesti, kao i medijan ukupnog preživljenja.

Rezultati: Identificirali smo ukupno 67 bolesnika sa uUK koji su liječeni avelumabom u terapiji održavanja. Njih 13 (19%) imalo je miješanu histološku sliku, medijan dobi kod početka terapije avelumabom bio je 68

godina, 18% sa primarnim sijelom u gornjem uro-traktu, 65% izvedbenog statusa ECOG 0, 27% je liječeno kemoterapijom na bazi cisplatine, 19% je imalo jetrene metastaze. Odgovori nakon kemoterapije su bili sljedeći: kompletni odgovor 5%, parcijalni odgovor 66%, stabilna bolest 29%. 47 (70%) bolesnika bilo je dostupno za analizu ukupne stope odgovora na terapiju održavanja avelumabom koja iznosi 26%. Kompletnih odgovora bilo je 4%, parcijalnih 21%, stabilne bolesti 47%, dok je progresija kao najbolji odgovor zabilježena u 28% za analizu dostupnih bolesnika. Medijan praćenja je 5 mjeseci (95% CI 4-16), medijan preživljenja bez progresije bolesti 14 mjeseci (95% CI 7-15), dok medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut. Incidencija gradusa 2 imunoterapijom uvjetovanih nuspojava bila je 16%, a gradusa 3 3%.

Zaključak: Rani podaci praćenja učinkovitosti avelumaba u hrvatskoj onkološkoj praksi u terapiji održavanja uUK ukazuju na nisku prevalenciju cisplatine, visoku stopu odgovora na avelumab (veća nego u JAVELIN Bladder 100 studiji) te nižu stopu imunoterapijom uvjetovanih nuspojava. Potrebno je daljnje praćenje da bi se objektivno ocijenili drugi onkološki ishodi.

Ključne riječi: avelumab, urotelni karcinom

AVELUMAB AS MAINTENANCE AFTER PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED UROTHELIAL CANCER (AUC) – CROATIAN EXPERIENCE

ANTONELA NJAVRO¹, Mirela Kekić¹, Jure Murgić¹, Marijana Jazvić¹, Marija Gamulin^{2,3}, Milena Gnjidić², Ivo Dilber⁴, Slavica Zubčić Krišto⁴, Maja Drežnjak Madunić⁵, Mirela Šambić Penc⁵, Matea Balen⁶, Anamarija Kovač Peić⁶, Tomislav Omrčen^{7,8}, Anuška Budisavljević⁹, Lana Jajac Bručić¹⁰, Dag Zahirović¹¹, Ana Fröbe^{1,12}

antonela.njavro@kbcsm.hr

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

² University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

³ University of Zagreb
• School of Medicine

⁴ General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

⁵ University Hospital Centre Osijek
• Department of Oncology

⁶ General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod
• Department of Oncology and Hematology

⁷ University Hospital Centre Split
• Department of Oncology and Radiotherapy

⁸ University of Split
• School of Medicine

⁹ General Hospital Pula
• Department of Medical Oncology and Hematology

¹⁰ General Hospital Šibenik
• Department of Hematology, Oncology, Allergology and Immunology
• Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju

¹¹ University Hospital Centre Rijeka
• Klinika za tumore

¹² University of Zagreb
• School of Dental Medicine

Introduction: Introduction: Platinum-based chemotherapy followed by avelumab switch maintenance in non-progressors is the standard of care first line (1L) treatment for aUC. In this study, we describe clinical characteristics and outcomes in a ‘real-world’ cohort of Croatian patients treated with avelumab maintenance for aUC.

Methods: In this retrospective cohort study, we included patients from 9 Croatian institutions who received maintenance avelumab after platinum-based chemotherapy for aUC. Anonymized data were jointly analyzed. We calculated overall response rate, as well as progression-free survival and median overall survival.

Results: We identified 67 patients with aUC treated with avelumab within Croatian oncology network (19% had mixed urothelial cancer) with median age at avelumab initiation 68, 18% upper tract primary, 27% prior cisplatin, 19% liver metastasis and 65% ECOG PS 0 at time of chemotherapy initiation. Following chemotherapy, we observed complete response in 5%, partial response in 66%, and stable disease in 29% of patients, respectively. 47 patients (70%) were available for response assessment. Overall response rate with avelumab maintenance was 26% (complete response [CR] for 4%, partial response [PR] for 21%), stable disease (SD) 47%; progression as best response was noted in 28% of patients. Median follow-up time was 5 months (95%CI 4-16), median progression-free survival 14 months (95%CI 4-16), while median overall survival was not reached. 16% of grade 2 and 3% of grade 3 immunotherapy-related side-effects were observed, respectively.

Conclusion: Early 'real world' outcomes with avelumab maintenance in Croatian patients with aUC revealed low prevalence of cisplatin-based chemotherapy, relatively high overall response rate (higher than in JavelinBladder100 trial) and lower incidence of immunotherapy-related side-effects. Longer follow-up is needed to objectively assess mature oncologic outcomes.

Keywords: avelumab, urothelial cancer



NOVE METODE PROBIRA ZA RANO OTKRIVANJE RAKA KOLOREKTUMA

New screening methods for early colorectal cancer detection

EMIL VRKLJAN¹, Igor Petrović^{2,3}, Petar Matošević^{2,3}, Ivan Romić², Goran Pavlek², Tomislav Bubalo², Jurica Žedelj²,
Ivan Šeparović², Josip Mavrek², Tea Banić⁴, Hrvoje Silovski^{2,3}

emil.the.travian@gmail.com

¹Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije

• *Hitna medicina*

²Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za kirurgiju*

³Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁴Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije

• *Hitna medicina*

SAŽETAK: Kolorektalni rak (CRC) predstavlja treću najučestaliju te drugu najsmrtonosniju zloćudnu bolest u svijetu s većom učestalošću u razvijenim zemljama. U Hrvatskoj je CRC drugi po učestalosti u žena, a treći najčešći rak u muškaraca. Godišnje se zabilježi oko 3400 novodijagnosticiranih slučajeva, a od istog umre 2100 bolesnika, što ga nakon raka pluća čini najsmrtonosnijom zloćudnom bolešću u Hrvatskoj. Sekundarna prevencija CRC-a sastoji se od mjera kojima je cilj smanjiti teške posljedice ove bolesti. Dio sekundarne prevencije jest probir koji podrazumijeva rano i pravovremeno otkrivanje bolesti. Koristi se s ciljem otkrivanja bolesti u što ranijem stadiju, a ponekad i prije početka bolesti. Otkrivanjem raka u ranom stadiju može se smanjiti težina bolesti i smrtnost.

Testovi probira (*screening*) moraju ispunjavati određene uvjete kao što su jednostavnost i sigurnost, dovoljna osjetljivost i specifičnost, ekonomska učinkovitost te mogućnost daljnjeg djelovanja u slučaju pozitivnosti testa. Bolest mora biti precizno definirana, poznate incidencije, a nastanak i razvoj bolesti spor. Nužno je omogućiti jednakost postupanja za zdrave i oboljele, a granične vrijednosti moraju bit jasno definirane i poznate.

U probiru CRC-a danas se koriste različiti testovi. Postoje testovi iz stolice, endoskopske pretrage, radiološke pretrage te testovi krvnih markera. Svaki test ima svoje prednosti i nedostatke. Za probir je bitno odabrati ne samo test koji je najbolji s najvećom osjetljivošću i specifičnošću, već onaj za koji će se najveći dio populacije biti voljan odazvati uz prihvatljive ostale osobine.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, prevencija, testovi probira raka

ABSTRACT: Colorectal cancer (CRC) is the third most common and the second deadliest cancer in the world with higher frequency in developed countries. In Croatia, CRC is the second most common cancer in women, and the third most common in men. With about 3,400 newly diagnosed cases and 2,100 deaths, CRC is after lung cancer, the second deadliest malignant disease in Croatia. Secondary prevention of CRC consists of measures aimed to reduce serious consequences of this disease. Screening is part of secondary prevention used for early and timely detection of the disease. It is used for detection of disease at an earlier stage, and sometimes before the onset of the disease. Detecting cancer at an early stage can reduce the severity and mortality of the disease.

Screening tests must meet certain criteria such as simplicity and safety, sufficient sensitivity and specificity, cost-effectiveness, and the possibility of further action in the event of a positive test.

The screened disease must be precisely defined, the incidence must be known, and the onset of the disease must be slow. It is necessary to allow equity of procedures and to clearly define cut-off values for healthy and sick individuals.

Various tests are nowadays used for CRC screening. There are stool tests, endoscopic procedures, radiological imaging, and blood marker tests. Each test has its own number of advantages and disadvantages. For screening, it is important to choose not only the test with the highest sensitivity and specificity, but also the one for which the largest part of the population will be willing to adhere to with acceptable technical characteristics.

Keywords: colorectal cancer, prevention, cancer screening tests

Uvod

Učestalost zloćudnih bolesti kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj je porastu. Rak kolorektuma (debelog crijeva i rektuma) zauzima treće mjesto po učestalosti u svijetu. Njegova incidencija varira ovisno o geografskoj lokaciji te različito pogađa populaciju ovisno o njenoj starosti i udjelu žena i muškaraca, ovaj rak u Republici Hrvatskoj ima visoku incidenciju i u žena i u muškaraca.^{1,2} Spomenute činjenice rak kolorektuma čine zanimljivim predmetom istraživanja na lokalnoj i globalnoj razini. U borbi sa zloćudnim bolestima, najvažniju ulogu ima prevencija. Poznato je da se prevencija može podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu. U ovom radu najviše pozornosti posvećeno je metodama sekundarne prevencije kolorektalnog karcinoma, točnije metodama probira. Svrha ovog rada je sustavno prikazati metode probira koje se danas koriste, usporediti njihove prednosti i nedostatke kako bi se pokušalo dati uvid u mogući prostor za poboljšanje ranog i pravovremenog otkrivanja raka debelog crijeva u svrhu smanjenja osobito teških posljedica ove bolesti, što i jest svrha sekundarne prevencije.

Rasprava

Provedeno je pretraživanje literature izvedena pomoću Pubmed-a, web stranice relevantnih kompanija poput Cochrane, WHO, UpToDate te relevantni udžbenici.

Prevencija neke bolesti može se podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu. Zadaća primarne prevencije je smanjiti rizik nastanka bolesti. Smanjenje izrazito teških posljedica bolesti, zadaća je sekundarne prevencije, dok je cilj tercijarne prevencije smanjiti onesposobljenost te napredak komplikacija i posljedica bolesti.

Uzimajući u obzir primarnu prevenciju CRC-a bitno je znati da postoje određeni rizični i zaštitni čimbenici. Generalni princip primarne prevencije trebao bi se sastojati od smanjenja rizičnih i povećanja protektivnih faktora. Neki od rizičnih faktora za pojavu CRC-a su konzumacija crvenog mesa i mesnih prerađevina, konzumacija alkohola, povišen BMI i pušenje, dok zaštitni čimbenici podrazumijevaju konzumaciju cjelovitih žitarica, hrane bogate vlaknima, mliječnih proizvoda, acetilsalicilne kiseline i hormonsku nadomjesnu terapiju.³

Posebnost CRC-a je u njegovom sporom napredovanju. Za prelazak iz normalnog epitela debelog crijeva u adenom potrebno je više godina, pa i desetljeća. Teorija nastanka raka iz adenoma objašnjava i ukazuje na mogućnost otkrivanja i odstranjenja polipa kolonoskopijom, što CRC čini izvrsnom metom za sekundarnu prevenciju i probir. Sekundarna prevencija obuhvaća skup intervencija koje imaju za cilj dovesti do otkrića i kontrole zloćudnih bolesti dok su lokalizirane, a sastoji se od probira, ranog otkrivanja i učinkovitog zbrinjavanja.⁴ U Hrvatskoj od 2007. trenutno postoji Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog i završnog crijeva koji obuhvaća oba spola u dobi od 50 do 74 godine.⁵

Rizični faktori za nastanak raka debelog crijeva, također utječu i na preživljenje bolesnika s rakom. Stoga se kao moguće metode tercijarne prevencije, sa ciljem produljenja preživljenja, podrazumijevaju smanjenje pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola, adekvatan unos vitamina D, povećanje fizičke aktivnosti i korištenje acetilsalicilne kiseline.³

Postoje različiti testovi koji se koriste u svrhu ranog otkrivanja CRC – testovi temeljeni na analizi stolice (engl. *stool-based tests*) opcije su probira za CRC, postoji ih nekoliko vrsta. Oni otkrivaju tumore kolorektuma relevantne za probir. Od ovih testova očekuje se smanjenje incidencije i mortaliteta na temelju ranog otkrivanja CRC-a, ali i visoko rizičnih polipa.

Fekalni imunokemijski test (engl. *Fecal immunochemical test*, FIT) na krv izravno mjeri hemoglobin u stolici. Test se vrši na malom uzorku stolice koji je prikupio ispitanik. Učestalost testiranja je različita, u Sjedinjenim Američkim Državama vrši se na godišnjoj bazi, dok se u nekim drugim državama provodi svake dvije ili tri godine. Jedna od povoljnosti FIT-a jest u činjenici nema potrebe za prilagođavanjem prehrane i uzimanja lijekova poput acetilsalicilne kiseline prije testiranja. Meta-analiza ovog testa na temelju rezultata devetnaest studija je pokazala da mu je senzitivnost 79%, a specifičnost 94%, što ga čini umjereno osjetljivim te visoko specifičnim. Prednost u odnosu na test na okultno krvarenje u stolici jest veća senzitivnost FIT-a u detekciji CRC-a i adenoma te činjenici da zahtjeva samo jedan ili dva uzorka stolice, uz potencijal za veću stopu odaziva stanovništva. Pojedini autori, stoga izričito preporučuju na temelju visoko-kvalitetnih dokaza korištenje FIT-a umjesto testa na okultno krvarenje u stolici. FIT pozitivno utječe na očekivano trajanje života u odnosu na ne korištenje probira. Kao nedostatak se navodi da FIT detektira distalne neoplazme većom osjetljivošću nego proksimalne te može biti pozitivan zbog krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta.⁶

Test na okultno krvarenje u stolici temeljen na gvajaku (eng. *Guaiac-based fecal occult blood test*, gFOBT) može smanjiti smrtnost od CRC-a. Način prikupljanja uzorka za gFOBT je takav da osoba mora uzeti dva uzorka stolice iz tri uzastopna pražnjenja crijeva. Uzete uzorke potrebno je namazati na šest panela. Kriteriji za preporuku

na daljnju obradu razlikuju se među programima probira, iako u većini programa je potreban jedan pozitivan panel, dok je u nekima potrebno pet od šest pozitivnih panela. Prije provođenja testa, ispitanicima se preporuča restrikcija unosa određene vrste hrane poput crvenog mesa, dok druge studije to ne preporučuju. Kako je pseudo-peroksidazna aktivnost hema inhibirana niskim razinama askorbinske kiseline, moguće je da velike doze vitamina C uzrokuju lažno negativne nalaze gFOBT-a te bi unos vitamina C trebalo smanjiti na 250 mg dnevno tri dana prije testiranja. Antikoagulantna i antiagregacijska terapija snižava pozitivnu prediktivnu vrijednost gFOBT-a za uznapredovale neoplazije debelog crijeva. Neinvazivnost, manjak potrebe za čišćenjem crijeva ili sedacije te mogućnost obavljanja testa kod kuće, prednosti su kojim se odlikuje ovaj oblik probira. Neki nedostaci gFOBT-a su potreba za testiranjem svake godine, kolekcija uzoraka je dulja u usporedbi s FIT-om te je u slučaju pozitivnog nalaza potrebno napraviti kolonoskopiju. Visoko kvalitetni dokazi ukazuju da gFOBT-ovi smanjuju smrtnost od CRC-a. U jednoj meta-analizi relativan rizik za mortalitet od CRC-a iznosi 0.86 u odnosu na rizik bez ikakva probira. Cochraneova analiza šezdeset i tri studije s gotovo četiri milijuna pojedinaca pokazala je da u teoriji ako u probiru gFOBT-om sudjeluje 10,000 ljudi, a 100 ih ima CRC, 61 osoba od tih 100 neće biti prepoznata da ima rak što je mnogo više od 24 neprepoznatih kod probira FIT-om. Osjetljivost gFOBT-a značajno je niža za adenomatozne polipe nego za CRC, iako je specifičnost blago povišena. Također se ne preporuča uzimanje uzoraka tijekom digitorektalnog pregleda, rezultati često budu netočni zbog mogućih mikrotrauma.^{7,8} Od 2007. godine u Hrvatskoj se provodi nacionalni program probira za rano otkrivanje raka kolorektuma za koji se koristi gFOBT. Građani dobivaju test u pošti, namijenjen je svima od 50. – 74. godine. Od 2007. do 2011. godine 210,239 (19.9%) od 1.056,694 pozvanih je vratilo pošiljku. Od toha je 12,477 nalaza bilo je pozitivno, što je 6.9% te je u 8,451 pacijenata učinjena kolonoskopija. Probirom je pronađen CRC u 472 pacijenta te 3329 polipa koji su uklonjeni. Najviše polipa pronađeno je u lijevom dijelu debelog crijeva.⁵ Ovaj program kao i velika većina programa probira u ostatku svijeta ciljaju populaciju s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a. Osobe kojima je već uklonjen jedan ili više polipa, koje su već kirurški liječene zbog CRC-a, s pozitivnom obiteljskom anamnezom, s akromegalijom, s IBD-om, koje imaju nasljedne bolesti i genetske mutacije te osobe koje su imale uterosigmoidostomiju predstavljaju visokorizične skupine kojima je potreban poseban pristup u odnosu na ostalu populaciju.

DNK test iz stolice (eng. *Multitarget stool DNA tests with fecal immunochemical testing*, MT-sDNA) je jedna od mogućih metoda probira za CRC. Test se sastoji od nekoliko komponenti, odnosno od nekoliko testova; kvantitativne molekularne probe za KRAS mutaciju, tehnike za testiranje metilacija (npr. aberantni NDRG4 i BMP3), β-aktin i FIT. KRAS mutacije jednostavno je dokazati u stolici te je stoga upravo taj gen meta većine DNK testova iz stolice. Epitelne stanice konstantno se odvajaju u lumen crijeva, kako od zdravog epitela crijeva tako i od zloćudno promijenjenih masa. Završavaju u stolici, a tehnikom polimerizirajuće lančane reakcije moguće je odvojiti ljudsku od bakterijske DNK.

Interval testiranja trebao bi biti svakih godinu do svake tri godine. Za razliku od ranije opisanih testova, za MT-sDNA ispitanici prikupljaju cijelu stolicu nakon jednog pražnjenja. Budući za testiranje nije potreban samo uzorak, već cijela stolica postupak je kompleksniji te u usporedbi s FIT-om troškovi testiranja MT-sDNA rastu i do dvadeset puta. Prednosti ovog oblika probira su testiranje kod kuće, nedostatak potrebe za restrikcijom unosa hrane i lijekova, nije potrebno koristiti laksative, sedaciju ili izostajati od kuće.²⁵ U jednom istraživanju kod osoba prosječnog rizika za razvoj CRC-a MT-sDNA otkrio je značajno više karcinoma od FIT-a, ali je imao i puno više lažno pozitivnih rezultata. Tako je osjetljivost, koja je najvažnija karakteristika za probir, u otkrivanju CRC-a kod MT-sDNA iznosila 92,3%, a za FIT 73,8%, a za prekancerozne lezije 42,4% za MT-sDNA te 23% za FIT. Broj osoba kojih je bilo potrebno u probiru da bi se otkrio jedan rak za kolonoskopiju je iznosio 154, za MT-sDNA 166, a za FIT 208.⁹

Kolonoskopija je uvelike priznata kao zlatni standard za otkrivanje CRC-a i adenomatoznih polipa. Indicirana je nakon pozitivnih manje invazivnih testova probira, ali se također može koristiti kao primarna metoda probira. Moderni kolonoskopi imaju mogućnost prikaza debelog crijeva cijelom dužinom, lokalizacije lezije, biopsije te uklanjanja potencijalno prekanceroznih lezije. Prije provođenja kolonoskopije ispitanik mora biti adekvatno informiran i pripremljen. Nakon digitorektalnog pregleda slijedi insercija kolonoskopa do cekuma te se obraća pozornost na ulaz u ileum. Potom se cijev polako i oprezno povlači natrag prema rektumu, pri čemu je moguće vizualizirati, ako postoje, polipe, suspektne karcinome, kolitis, vaskularne lezije te divertikule. Potrebno je opisati morfologiju, veličinu i lokaciju polipa te kako bi se poboljšala dijagnoza u obzir uzeti i povećanje te ekscidirati ili bioprirati polipe. Kod sumnje na rak, takve lezije je nužno locirati i bioprirati te tetovirati s indijskom tintom, osim nižeg rektuma i cekuma te nastaviti do cekuma ako je to moguće. Prednost kolonoskopije u odnosu na prethodno nabrojane metode probira jest to što je ona konačan test za otkrivanje prekanceroznih lezija poput adenoma te CRC-a, ima visoku osjetljivost i prihvatljivu specifičnost. Nedostatak kolonoskopije je u nužnosti restrikcije unosa hrane te procesa čišćenja crijeva za koje je potrebno koristiti laksative. Često se kolo-

noskopski pregledi provode u sedaciji što konzumira dodatne resurse. Kolonoskopija je ozbiljan zahvat koji sa sobom nosi rizik od komplikacija povezanih sa sedacijom, s pripremom (čišćenjem) crijeva, krvarenjem, perforacijom, koagulacijskim sindromom nakon polipektomije, infekcijom te plinskom eksplozijom. Komplikacije su rijetke, no ozbiljne komplikacije događaju u 2.8 na 1000 kolonoskopija, a preko 85% ih se događa tijekom polipektomije. Istraživanja su pokazala su da je mortalitet povezan s kolonoskopijom oko 0,007%. Starija dob, muški spol, prethodna polipektomija te kolonoskopija koju izvodi endoskopičar s malim brojem zahvata neovisni su čimbenici rizika za perforaciju ili krvarenje povezano s kolonoskopijom. Još jedan nedostatak kolonoskopije kao metode probira je ograničenost dostupnosti koja ovisi o specijalnoj opremi, edukaciji liječnika te cijeni. Kolonoskopija se preporuča svakih 10 godina za većinu osoba s prosječnim rizikom nastanka CRC-a. Probir kolonoskopijom povezan je sa smanjenom incidencijom i mortalitetom od CRC-a. Od svih testova za probir CRC-a, kolonoskopija ima najveću osjetljivost za CRC i adenomatozne polipe. Nakon uspješno obavljene kolonoskopije, prije iduće ponovne pretrage nije potrebno raditi testove bazirane na stolici. Također, ako je rezultat kolonoskopije uredan i pacijentu je preporučen probir, on je indiciran tek deset godina nakon učinjene kolonoskopije. Zanimljivo je da unatoč mnogim drugim društvima, iako je preporučena kao probir u nekim državama Europe i Sjedinjenim Američkim Državama, za kolonoskopiju ne postoji randomizirana studija koja nudi odgovor na pitanje kolike su zaista njene koristi. Trenutno traje The NordICC studija koja će pokušati u narednim godinama dati konačan odgovor na to pitanje. Velika prospektivna kohortna studija na gotovo 90,000 sudionika potvrdila je nakon 22 godine praćenja da kolonoskopija smanjuje smrtnost od CRC-a za 68%. Unatoč tome što se ostali testovi za probir CRC-a uspoređuju s kolonoskopijom, ona također može propustiti dijagnosticirati neke lezije. 2022. godine objavljena je studija iz Poljske, Norveške i Švedske u kojoj se pokazalo da je rizik od CRC-a bio smanjen za 18% u osoba koje su se odazvale na kolonoskopiju u odnosu na osobe bez probira u 10 godina. Također od 28220 pozvanih, na kolonoskopiju se odazvalo njih 11843 (42%). Malen odaziv na kolonoskopiju također se može smatrati jednim od nedostataka ovakve vrste sekundarne prevencije CRC-a.^{10–12}

Fleksibilna sigmoidoskopija još je jedna od metoda probira za CRC. Endoskopski je zahvat koji omogućava prikaz i obradu donje polovice lumena debelog crijeva. Osim standardnim sigmoidoskopom od šezdeset centimetara mogu se koristiti i drugi endoskopski uređaji kao što su kolonoskop i pedijatrijski kolonoskop. Sigmoidoskop seže od rektuma do lijenalne fleksure te je kao i kolonoskop u mogućnosti je odstraniti polipe i napraviti biopsiju. Čišćenje crijeva potrebno je kako bi se adekvatno učinila sigmoidoskopija. Iako se to može činiti kao nedostatak ove vrste probira u odnosu na testove iz stolice, opseg čišćenja manji je nego za kolonoskopiju i neke radiološke metode probira. Vrš se pomoću klistira s ili bez oralnog uzimanja magnezijeva citrata, a za sam zahvat sigmoidoskopije nije potrebna sedacija. Sigmoidoskopija značajno smanjuje incidenciju i smrtnost uzrokovanu CRC-om u distalnom dijelu kolona, ali ne i za proksimalno smještene CRC-e. U žena, zbog moguće učestalije pojavnosti CRC-a u desnom kolonu, izgleda da sigmoidoskopija gotovo uopće ne smanjuje incidenciju i mortalitet. Najopasnija komplikacija sigmoidoskopije je perforacija crijeva, uz rizik dvostruko manji u odnosu na kolonoskopiju. U prilog koristi sigmoidoskopije kao metode sekundarne prevencije govori činjenica da je u Velikoj Britaniji program probira sigmoidoskopijom smanjio mortalitet od CRC-a za 41%, a incidenciju za 35% uz kontinuiranu zaštitu od smrti i dijagnoze CRC-a s trajanjem minimalno sedamnaest godina. Jedna meta-analiza pokazala je da probir baziran na fleksibilnoj sigmoidoskopiji smanjuje za 18% relativni rizik CRC incidencije, za 33% incidenciju lijevostranog CRC-a te 28% smanjenje mortaliteta od CRC-a. Iako se spominje mogućnost metode probira kao kombinacija fleksibilne sigmoidoskopije i gFOBT-a, nije se pokazalo da je ta kombinacija učinkovitija od samostalne sigmoidoskopije. U odnosu gFOBT – fleksibilna sigmoidoskopija, ne postoji jakih dokaza da jedna ili druga vrsta probira smanjuju smrtnosti od CRC-a više ili manje jedna od druge. Sigmoidoskopija je u jednom istraživanju pokazala veću dijagnostičku učinkovitost u odnosu na gFOBT i FIT. Fleksibilna sigmoidoskopija preporuča se svakih pet godina.^{13,14}

Endoskopija video kapsulom odnosno kolonoskopija kapsulom (engl. *capsule colonoscopy*, CC), podrazumijeva da ispitanik proguta kapsulu koja u sebi sadrži malu kameru. Tijekom prolaska kapsule crijevom, kamera fotografira lumen i stijenku crijeva. Za pretragu je potrebno temeljito pripremiti crijeva u smislu čišćenja. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *United States Food And Drugs Administration*, FDA) nije odobrila CC kao metodu probira u osoba s prosječnim rizikom, ali je odobrila CC u pacijenata u kojih se kolonoskopija nije mogla učiniti u cijelosti ili za one koji se smatraju lošim kandidatima za kolonoskopiju ili sedaciju. Prednost ovog testa je u neinvazivnosti same pretrage gdje se dobiva prikaz crijeva, a izbjegavaju se rizici kolonoskopije, dok su nedostaci potreba za temeljitom pripremom crijeva prije same pretrage te činjenica da osobe koje su pozitivne moraju obaviti kolonoskopiju, a uz to i ponovo proći proces pripreme crijeva odnosno čišćenje. U studiji na 884 bolesnika utvrđeno je za

adenome veće od 6 mm osjetljivost CC od 88%, a specifičnost od 82%. Za sesilne nazubljene polipe i hiperplastične polipe, postojalo je 26% i 37% lažno negativnih nalaza. Također, u 9% pacijenata nije se uspjela izvesti pretraga zbog neadekvatnog čišćenja ili prebrzog prolaska kapsule, što je također jedan od nedostataka ovog testa.¹⁵

Kompjuterizirana tomografska kolonografija (eng. *Computed tomography colonography*, CTC) je slikovna pretraga cijelog kolona i rektuma koja se često naziva i virtualnom kolonoskopijom te je minimalno invazivna. Uz pomoć kompjuterizirane tomografije CTC omogućava dvodimenzionalne (2D) i trodimenzionalne (3D) prikaze crijeva. Integracija 2D i 3D tehnika omogućava pogodnosti kao što su detekcija polipa, otkrivanje lokacije i gustoće lezije. CTC ima puno veću osjetljivost za otkrivanje CRC-a te se lakše tolerira u odnosu na barijevnu klizmu. Danas je CTC metoda izbora za slikovni prikaz crijeva za gotovo sve indikacije. Prije samog zahvata potrebno je napraviti čišćenje crijeva laksativima. Nužno je upuhati zrak ili CO₂ u crijevo putem rektalnog katetera. CO₂ pacijenti lakše toleriraju. Veću distenziju crijeva i smanjenje peristaltike moguće je učiniti i pomoću intravenski primijenjenih lijekova kao što su glukagon ili skopolamin. Ispitanik mora držati dah trideset i dvije sekunde tijekom CT pregleda nakon čega je pretraga gotova. Također postoji mogućnost davanja kontrasta joda bolesnicima za koje se zna da imaju CRC kako bi se olakšalo određivanje stadija. Prednost ove metode jest u kratkoći trajanja zahvata, maloj invazivnosti, nedostatkom potrebe za sedacijom te bez potrebe za oporavkom od pretrage. Potreba za čišćenjem crijeva jedan je od nedostataka CTC-a, iako postoji opcija bez uzimanja laksativa gdje se uzimaju sredstva koja radiografski označavaju stolicu koju je onda moguće digitalno "ukloniti". Nažalost korištenje protokola bez laksativa značajno smanjuje senzitivnost CTC-a u usporedbi s kolonoskopijom. Ispitanike s nenormalnim nalazima na CTC-u svakako treba uputiti na kolonoskopiju. Postoje brojne relativne kontraindikacije za CTC kao što su: aktivne upale crijeva, simptomatske hernije koje sadrže crijevo, nedavni akutni divertikulitis ili nedavna operacija kolona i/ili rektuma, nedavna biopsija, polipektomija, mukozektomija, sumnja ili saznanje o perforaciji crijeva te opstrukcija crijeva. CTC sa sobom nosi moguće komplikacije povezane s čišćenjem crijeva, rizik perforacije crijeva, izlaganje zračenju, pojavu slučajnih izvancrijevničkih nalaza te druge komplikacije kao što je vazovagalna reakcija. Nije poznat utjecaj CTC-a na incidenciju i mortalitet od CRC-a jer za to ne postoje studije te nema adekvatnih dokaza. Rezultati sedam studija pokazali su da CTC (s čišćenjem) ima osjetljivost 73 – 98% i specifičnost 89 – 91% za adenome veličine 6 ili više milimetara što je u rangu kolonoskopije (osjetljivost 75 – 93%). Stopa otkrivanja sesilnih nazubljenih lezija visokog rizika pomoću CTC-a u jednoj studiji bila je značajno niža (0.8%) u odnosu na kolonoskopiju (4.3%). Iako CTC ima prihvatljivu osjetljivost i specifičnost za otkrivanje velikih polipa, puno je netočnija metoda u odnosu na kolonoskopiju za otkrivanje manjih polipa, tako je osjetljivost za polipe veličine 0 do 5 mm po rezultatima jedne meta-analize svega 56%. Tijekom CTC-a potrebno je obratiti pozornost na donji dio toraksa, abdomen i zdjelicu radi evaluacije struktura izvan crijeva. S obzirom da je samo mali dio nalaza izvan kolona klinički značajan. Probir CTC-om svakih 5 godina ima podjednak omjer koristi i nedostataka te dobitak na godinama života kao i kolonoskopija svakih 10 godina, FIT svake godine, sigmoidoskopija svakih 10 godina uz godišnji FIT za stanovništvo od 50 do 70 godina.^{16,17}

Krvni biljezi kao programi probira u svrhu ranog otkrivanja CRC obuhvaćaju testove poput Septin 9 i biomarkerskog testa sedam gena. Septin 9 – SEPT9 (eng. *The septin 9 gene*) gen je dijelom odgovoran za nastanak nekoliko vrsta raka. Za razliku od normalnih stanica debelog crijeva, u CRC-u SEPT9 je hipermetiliran i kao takav u DNA koja cirkulira u krvi predstavlja metu za probir Septin 9 testom.⁸⁹

Najveća prednost ovakvog testa je u pretpostavci da većini bolesnika više odgovara izvaditi krv u laboratoriju nego raditi postupke svih gore navedenih vrsta probira. Tako je u jednom istraživanju 172 osobe bila ponuđena kolonoskopija, 109 ih je odbilo kolonoskopiju, a 106 od njih je prihvatilo drugu metodu probira. 90 ispitanika odabralo je septin 9 test (83%), a samo njih 16 test stolice (15%). Neka istraživanja došla su do rezultata koji pokazuju da je senzitivnost ovog testa otprilike 72,9 – 74,8%, a specifičnost 81,9 – 87,4% u bolesnika s već poznatim nalazom kolonoskopije. Vrijednost za osjetljivost i specifičnost ovog testa u populaciji s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a nisu poznate. U usporedbi s FIT-om, Septin 9 testovi imaju manju osjetljivost i nemaju sposobnost pronalaženja uznapredovalih adenoma, isto tako metode probira koje već postoje isplativije su metode od Septin 9 testa. Nedovoljno visoka osjetljivost i manjak dokaza o učinku na mortalitet ovu metodu čini nepovoljnom za probir u primarnoj strategiji, ali može pomoći u osoba koje odbijaju probir drugim senzitivnijim metodama.

Biomarkerski test sedam gena (engl. *Seven-gene biomarker test*, 7GBT) je u saveznoj državi New York, SAD odobren kako bi se pronašli bolesnici s povećanim rizikom za CRC te ih se usmjerilo na redovne preglede s ciljem povećanja adherencije na regularni probir kolonoskopijom. Test funkcionira na principu analiziranja sedam gena iz izvađene krvi pacijenta (ANXA3, CLEC4D, LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1 i IL2RBP). Prednosti ove metode kao i kod Septin 9 testa su u činjenici da je za provođenje pretrage potrebno samo izvaditi krv bolesnika. Pomoću 7GBT pacijenti koji ne žele raditi ostale metode probira mogu dobiti informaciju o CRC

statusu koji ih može ponukati da naprave kolonoskopiju. Specifičnost testa je oko 77%, a osjetljivost oko 61%. Jedno istraživanje pokazalo je da ovi testovi imaju jednaku osjetljivost za otkrivanje desnostranih i lijevostranih CRC-a. Test 7GBT čini se kao metoda adekvatna za unapređenje učinkovitosti ostalih metoda probira, ali ne kao i samostalna metoda probira za CRC-a.¹⁸

Zaključak

Za optimalnu sekundarnu prevenciju CRC-a, ali i ostalih malignih bolesti potreban je sinergistički učinak kvalitetnog testa za probir i velikog odaziva populacije, uz mnoge druge važne faktore. Na globalnoj razini ne postoji jasni konsenzus o optimalnoj metodi probira što dodatno komplicira stvaranje adekvatne strategije za globalnu borbu protiv zloćudnih bolesti kao što je CRC.

Nasuprot endoskopskim metodama postoji opcija probira testovima iz stolice. Izdvajaju se FIT, gFOBT i DNK test iz stolice. Zajednička prednost im je što pacijent može slati uzorke od kuće, izbjegavaju rizike endoskopskih zahvata, ne uzimaju puno vremena te su dostupniji i jeftiniji. Obzirom na navedene prednosti ovakvog probira, očekivao bi se veliki odaziv, međutim u Hrvatskoj je odaziv na gFOBT 2009. bio ispod 20%.⁵ FIT u odnosu na gFOBT ima prednost u smislu veće osjetljivosti i specifičnosti te načina korištenja te se često ističu njegove prednosti u odnosu na gFOBT. DNK test iz stolice ima vrlo visoku senzitivnost, ali trenutno vrlo visoka cijena i način prikupljanja testa stvaraju prepreku za korištenje. U slučaju pozitivnosti testova iz stolice, ispitanici će biti upućeni na kolonoskopiju što onda generira ponovo sve probleme vezane za odaziv i rizike kolonoskopije.

CTC-a kao metode probira u otkrivanju CRC-a je komparabilna kolonoskopiji u smislu osjetljivosti i specifičnosti za otkrivanje većih adenoma, ali značajno inferiornija u smislu detekcije manjih adenoma. U slučaju pozitivnog nalaza kao i kod testova iz stolice, ispitanik će biti upućen na kolonoskopiju. Uz to CTC je metoda nosi određene rizike komplikacija.

Za budućnost se najuzbudljivijima čine testovi za otkrivanje markera postojanja CRC-a iz krvi koji bi mogli biti u svezi s dobrim odazivom, no danas još uvijek nedovoljno razvijeni. U ovom trenutku ipak ovakve metode bi se mogle smatrati samo dodatkom već postojećim, etabliranim metodama probira.

CRC je danas treća zloćudna bolest po učestalosti, a druga po smrtnosti u svijetu. Sekundarnu prevenciju ove zloćudne bolesti je stoga potrebno još uvijek unaprjeđivati čemu doprinose danas etablirani programi probira. Kolonoskopija uz sve svoje prednosti, uključujući mogućnost pristupa desnoj strani debelog crijeva ima veliku manu slabog odaziva. FIT danas, čini se, predstavlja najbolji kompromis između jednostavnosti, odaziva i osjetljivosti samog testa te ne čudi njegova popularnost kao metode probira. Testovi probira iz krvi kao što je Septin 9 još uvijek nisu dovoljno razvijeni kako bi zamijenili testove stolice, ali bi u budućnosti mogli predstavljati izvrsnu metodu probira s izrazito velikim odazivom.

LITERATURA / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj M i sur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022.
3. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer.* 2018;119(7):785–92.
4. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(6):1043–51.
5. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M, Stamenić V, Skoko Poljak D, Kramarić D i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007–2011). *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4300–7.
6. Ebner DW, Kisiel JB. Stool-Based Tests for Colorectal Cancer Screening: Performance Benchmarks Lead to High Expected Efficacy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(7):32.
7. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zauber AG et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jun 6;6(6):CD009276.
8. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 2010;55(6):1637–42.
9. Imperiale TF, Ransohoff DE, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287–97.
10. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2020;158(2):418–32.

11. Grupo de Trabajo de "Indicadores de calidad en endoscopia" de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Quality indicators in colonoscopy. The colonoscopy procedure. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018 ;110(5):316–26.
12. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K et al. NordICC Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med.* 2022 O;387(17):1547–56.
13. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E et al; NORCCAP Study Group†. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2018 ;168(11):775–82.
14. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10076):1299–311.
15. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017;153(1):307–23.
16. IJspeert JE, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Nio CY, Thomeer MG et al. CT-Colonography vs. Colonoscopy for Detection of High-Risk Sessile Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(4):516–22.
17. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;315(23):2595–609.
18. Lu P, Zhu X, Song Y, Luo Y, Lin J, Zhang J et al. Methylated Septin 9 as a Promising Biomarker in the Diagnosis and Recurrence Monitoring of Colorectal Cancer. *Dis Markers.* 2022 Jul 2;2022:7087885.

STEČENI NEDOSTATAK FAKTORA XIII U BOLESNIKA S KARCINOMOM NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA

Acquired factor XIII deficiency in a patient with cancer of unknown primary origin (CUP)

IVANA VUKOVAC ŠOKEC¹, Borislav Belev², Ivo Dilber³

i.vukovac-sokec@obkoprivnica.hr

¹ Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Odjel za gastroenterologiju, onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

³ Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

SAŽETAK: Stečeni nedostatak faktora XIII (FXIII) je vrlo rijedak poremećaj krvarenja, a u bolesnika s malignom bolešću je najčešće imunološki posredovan oblik. Prikazujemo slučaj bolesnika koji se prezentirao bolovima u nogama, pozitivnim meningealnim znakovima te retencijom urina i opstipacijom. Opsežnom obradom su utvrđeni multipli osteolitički sekundarizmi i intraduralna hemoragija na razini L3 ili L4 kralješka bez vidljivog primarnog sijela tumora. Učinjena je laminektomija, odstranjen hematoma, no naknadno je još 2 puta učinjena revizija operacije zbog recidiva krvarenja. Utvrđen je nedostatak FXIII te je uvedena supstitucija, a patohistološki nalaz biopirane koštane lezije je govorio u prilog anaplastičnom tumoru. Liječen je prema empirijskom protokolu za karcinom nepoznatog primarnog sijela (karboplatina/paklitaksel u 1. liniji te peroralni etopozid u 2. liniji) uz supstituciju FXIII. Prilikom svake evaluacije dolazi do radiološke i kliničke progresije bolesti uz brojne epizode opsežne hematurije, zbog čega na kraju i umire.

Ključne riječi: kemoterapija, tumor nepoznatog primarnog sijela, sklonost krvarenju, faktor XIII

ABSTRACT: Acquired factor XIII (FXIII) deficiency is a rare bleeding disorder which is most often immune-mediated among patients with malignant disease. Here we will show a patient who presented with pain in both legs, positive meningeal signs, urinary retention and obstipation. Extensive workup revealed multiple osteolytic lesions and intradural hemorrhage at the level of L3 and L4 vertebrae, but showed no signs of primary tumor. Laminectomy with haematoma evacuation was performed three times due to recurrent hemorrhage. FXIII deficiency was diagnosed and the patient started with substitution therapy. Lesion biopsy showed anaplastic tumor. Patient was treated with chemotherapy for cancer of unknown primary tumor (carboplatin and paclitaxel in 1st line and peroral etoposide in 2nd line) with FXIII substitution. Repeated radiologic evaluations showed disease progression and the patient eventually died of massive haematuria despite systemic treatment.

Keywords: chemotherapy, cancer of unknown primary, bleeding disorder, factor XIII

Uvod

Stečeni nedostatak faktora XIII (FXIII) je vrlo rijedak poremećaj krvarenja, a uzroci mogu biti imunološki ili neimunološki posredovani. Dakle, radi se o sekundarnom fenomenu kojem je u podlozi neka druga (sistemska) bolest. Imunološki posredovani nedostatak nastaje zbog razvoja autoantitijela (neutralizirajućih ili neneutralizirajućih) na epitope FXIII¹, a stanja u kojima se uglavnom pojavljuju su reumatoidni artritis, sistemski lupus, hematološke ili solidne neoplazme, kao i pojedini lijekovi poput izonijazida²⁻⁶. Najčešći neimunološki posredovani uzroci su smanjena sinteza i/ili povećana razgradnja FXIII, što se uglavnom nalazi u stanjima poput sepse, diseminirane intravaskularne koagulacije, upalne bolesti crijeva, plućne embolije, moždanog udara i tijekom odnosno nakon velikih operativnih zahvata⁷⁻¹¹. U većini slučajeva stečenog nedostatka radi se o neimunološki posredovanom uzroku i najčešće su asimptomatski¹². Za razliku od toga, imunološki posredovani slučajevi stečenog nedostatka FXIII često se prezentiraju spontanim ili odgođenim postoperativnim krvarenjima. U slučaju spontanih krvarenja najčešće je riječ o subkutanom ili intramuskularnom krvarenju u vidu ekhimoza i hematoma¹². Najčešći uzrok smrti takvih bolesnika je intrakranijalno krvarenje koje se pojavljuje u 13–18% bolesnika^{4,12-14} a povremeno i retroperitonealno ili intraperitonealno krvarenje^{4,14}.

Uglavnom se pojavljuje u starijih bolesnika s medijanom dobi od 70 godina, a može biti povezano sa solidnim neoplazmama i tada je najčešće imunološki posredovano^{4,15,16}. Na nedostatak FXIII bi se trebalo posumnjati u slučaju krvarenja kod bolesnika s urednim rutinskim koagulogramom i urednim vrijednostima trombocita, a dijagnoza se potvrđuje nakon provjere koncentracije FXIII^{17,18}.

Stečeni slučajevi nedostatka FXIII zbog inhibicije autoantitijelima su rijetki, opisano je samo stotinjak slučajeva, no incidencija im je u porastu, pogotovo u području Japana^{4,13}. S obzirom na visoku smrtnost zbog intrakranijalnog krvarenja vrlo je važno prepoznavanje ovog stanja^{4,6,19}.

Naš rad prikazuje stečeni nedostatak FXIII u bolesnika s karcinomom nepoznatog primarnog sijela, što do sada nije prikazano u literaturi. Također, naš bolesnik je poseban po tome što je imao prilično neočekivan tijekom hematoloških komplikacija u vidu spontanih krvarenja i pri značajno višoj aktivnosti FXIII nego što se to u literaturi opisuje. Navedeno je prilično rijetka pojava koja može imati visoku smrtnost te je važno posumnjati na nju u slučaju krvarenja kod bolesnika s urednim rutinskim koagulogramom i urednim vrijednostima trombocita.

Prikaz slučaja

Radi se o bolesniku starom 68 godina koji je prije 5 godina operirao melanom kože temporalno lijevo, a osim toga nije do sada teže bolovao. U obiteljskoj anamnezi nije imao poznatih malignih oboljenja. Dijagnostičku obradu je započeo zbog slabosti i bolova mišića natkoljenice prilikom hodanja. Tijekom obrade bolesnik je postao febrilan do 39°C uz glavobolju, fotofobiju, fonofobiju i kočenje šije te je primljen na Odjel za infektologiju zbog sumnje na meningitis. U sklopu obrade su učinjeni lumbalna punkcija kojom je dobiven sangvinozan likvor te MSCT glave i CT angiografija koji nisu pokazali patološkog supstrata. Započeta je empirijska terapija kortikosteroidima na što dolazi do poboljšanja kliničkog statusa uz perzistiranje bolova u leđima i glavobolje. Nakon tjedan dana hospitalizacije bolesnik razvija još izraženiju slabost nogu uz retenciju urina i opstipaciju, zbog čega je učinjen MSCT lumbosakralne kralježnice i mozga koji pokazuju sekundarne lezije u sakrumu, ili jačnim kostima te L3 do L5 kralješcima. Zbog sumnje na intraduralni tumor učinjena je laminektomija L3 i L4 kralježaka, pri čemu je pronađen tumorski proces slijepljen za okolne živce. Patohistološki se radilo o hematomu. Zbog perzistencije bolova u nogama i retencije urina učinjen je MR lumbosakralne kralježnice na kojem je vizualiziran intraduralni hematoma na mjestu ranijeg operativnog zahvata te je učinjena revizija uz uklanjanje intraduralnog hematoma. Nakon toga bolesnik je bio pokretan uz pomoć hodalice. Mjesec dana od otpusta bolesnik se ponovno hospitalizira zbog parapareze i inkontinencije te krvarenja na mjestu operativnog reza. Učinjen je MR LS kralježnice koji pokazuje kako je mjesto laminektomije ispunjeno hemoragičnom kolekcijom sa širenjem u epiduralni prostor. Učinjen je hitni operativni zahvat i evakuacija hematoma, no uz zaostali neurološki deficit u vidu parapareze. Zbog sumnje na koagulopatiju konzultiran je hematolog koji je obradom utvrdio manjak FXIII s prvotno zabilježenim vrijednostima od 0,28 kIU/L (referentni interval 0,70–1,40 kIU/L) uz uredne ostale parametre koagulacije. Pretpostavljeno je da se radi o stečenom nedostatku FXIII u sklopu paraneoplastičkog sindroma, nakon čega je odmah uveden u terapiju koncentrat koagulacijskog FXIII uz redovno praćenje njegove razine. Unatoč kontinuiranoj nadoknadi FXIII ne uspijevaju se postići zadovoljavajuće vrijednosti lijeka u krvi.

Tijek bolesti komplicirao se patološkom frakturom desnog acetabuluma, što je liječeno konzervativno. Učinjen je MSCT toraksa, abdomena i zdjelice kojim su bile vidljive multiple sitne nodozne lezije plućnog parenhima suspektne na sekundarizme te zona parcijalno vaskulariziranog tkiva dimenzija 5x4 cm posteriorno od L3 i L4 kralje-

žaka, diferencijalno dijagnostički postoperativni ožiljak ili hemoragična kolekcija. Također, bile su vidljive osteolitične lezije kralježaka L2 i L5, sakruma, ilijačnih te pubičnih kostiju obostrano promjera do 10 cm. Kontrolni MSCT mozga bio je uredan. Scintigrafija kostiju pokazala je brojne fokuse patološkog nakupljanja aktivnosti nespecifične etiologije atipične distribucije za neoplaziju. Pod kontrolom CT-a je učinjena biopsija mekotkivne lezije lijeve ilijačne kosti. Patohistološki se pronašla obilna nekroza uz oskudno vezivno tkivo, upalni infiltrat i nekoliko manjih krvnih žila. Imunohistokemijskim bojenjem zaključeno je da se radi o zloćudnom tumoru anaplastične morfologije koji tek dijelom pokazuje ekspresiju epitelnih biljega. Materijal je bio preoskudan da bi se moglo sa sigurnošću izjasniti o histogenezi tumora. Ponovljena je biopsija istog područja s ciljem dobivanja veće količine materijala koji bi bio dostatan za analizu, no dobiven je siti nalaz. U sklopu obrade su još učinjene biopsija prostate i kosti koje su bile uredne. Pregledom dermatologa nije pronađeno primarno sijelo tumora kože i vidljivih sluznica. Učinjenom endoskopskom obradom (bronhoskopija, gastroskopija i kolonoskopija) nije nađeno tumorskog procesa. Mikrobiološki brisevi nosa, ždrijela, minilavat bronha te hemokulture su bili negativni.

S obzirom na to da se niti jednom standardnom dijagnostičkom metodom nije uspjelo utvrditi primarno sijelo tumora u planu je bilo učiniti PET CT te razmotriti mogućnost uključenja u CUPISCO (*chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site*) studiju. S obzirom na to da je došlo do pogoršanja općeg stanja bolesnika, više nije odgovarao ključnim kriterijima za studiju te je bilo neophodno započeti čim prije s kemoterapijom po protokolu za CUP (*cancer of unknown primary origin*; karcinom nepoznatog primarnog sijela). Započeta je 1. linija kemoterapije po protokolu karboplatin+paklitaksel uz aplikaciju bisfosfonata i ostale kronične i suportivne terapije. Također, s obzirom na perzistirajuću nisku aktivnost FXIII primio je u nekoliko navrata nadoknadu FXIII. Bolesnik je primio ukupno 6 ciklusa navedene kemoterapije te je učinjena palijativna radioterapija zdjelice, nakon čega dolazi do kliničkog pogoršanja stanja bolesnika, a radiološki je vidljiva daljnja progresija bolesti. Unatoč redovitim kontrolama hematologa i nadoknadama koncentrata FXIII u nekoliko navrata je pregledan putem Hitne službe zbog makrohematurije. Obzirom na daljnje pogoršanje kliničkog stanja bolesnika koji je bio i dalje paraparetičan, inkontinentan uz epizode hematurije te prisutnu radiološku potvrdu progresije bolesti odlučilo se za terapiju peroralnim etopozidom. Navedenu terapiju je uzimao 2 mjeseca nakon čega je hospitaliziran zbog daljnje deterioracije stanja u vidu masivne hematurije s ugrušcima, pogoršanja bolova i opće slabosti. Učinjen je kontrolni MSCT koji sada pokazuje daljnju progresiju bolesti uz tumorsku infiltraciju rektuma i stijenke mokraćnog mjehura te prostate. Bolesnik je pregledan od strane urologa, postavljen je urinarni kateter uz trajno ispiranje. Zbog posthemoragijske anemije te sada i izražene trombocitopenije, sniženog protrombinskog vremena, produženog APTV-a i nadalje niske vrijednosti FXIII (uz i dalje uredne ostale parametre koagulacije kao i na početku prezentacije bolesti) višekratno je liječen supstitutima krvnih pripravaka (eritrociti, trombociti, SSP i FXIII). Zbog trombocitopenije učinjeno je imunohematološko ispitivanje koje nije ukazivalo na antiheparinska protutijela. S obzirom na perzistirajuću hematuriju i nepostizanja hemostaze učinjena je elektrokoagulacija mokraćnog mjehura i prostatične uretre nakon čega je i dalje prisutna refraktorna makrohematurija. U narednim danima dolazi do značajnog pogoršanja bolesti zbog čega nastavak daljnje sistavne terapije više nije bio indiciran te je bolesnik preminuo tjedan dana nakon što je hospitaliziran.

Rasprava

Postavljanje dijagnoze nedostatka FXIII je teško s obzirom na to da se njegov manjak ne reflektira na vrijednosti standardnih koagulacijskih testova (trombociti, PV, APTV, fibrinogen) koji su uglavnom urednih vrijednosti i u slučaju teškog nedostatka FXIII. Zbog svega navedenog vrlo je lako moguće da dio krvarenja nepoznatog uzroka zapravo ostaje neprepoznat kao posljedica ove relativno rijetke koagulopatije. Kako bi se postavila dijagnoza nedostatka FXIII neophodno je prvo odrediti koncentraciju FXIII, a zatim odrediti i eventualnu prisutnost inhibitornih protutijela na FXIII kako bi se moglo odrediti radi li se o imunološki ili neimunološki posredovanom nedostatku, što utječe na izbor terapijskog pristupa²⁰. Protutijela na alfa ili beta podjedinicu FXIII se mogu razviti u sklopu autoimunih bolesti, neoplazmi ili nakon konzumacije određenih lijekova²¹. Nema puno podataka o učestalosti ove koagulopatije kod bolesnika sa neoplazmama. Uglavnom se radi o prikazima slučajeva djece s hematološkim malignim oboljenjima ili solidnim tumorima poput neuroblastoma i rabdiosarkoma^{21,22}. Kod tih bolesnika klinička prezentacija je varirala od asimptomatskih bolesnika do životno ugrožavajućih krvarenja, pri čemu nije bilo jasne povezanosti između težine kliničke slike i razine nedostatka FXIII²². U domeni odraslih bolesnika opisani su pojedinačni prikazi slučajeva uz metastatski karcinom kolona²³, metastatski nesitnostanični karcinom pluća²⁴, nekoliko uz neoplazme kože i sluznica^{25–27} međutim do sada nije objavljen niti jedan slučaj sa karcinomom nepoznatog primarnog sijela i stečenim nedostatkom FXIII. Naš bolesnik je inicijalno prilikom recidivirajućeg krvarenja na mjestu postoperativnog reza imao uredan rutinski koagulogram

i sve koagulacijske faktore osim snižene aktivnosti FXIII na 28%. Prema literaturi smatra se da je razina aktivnosti od 3–10% dovoljna za prevenciju spontanijih krvarenja, a 30–50% za kontrolu hemostaze tijekom kirurških zahvata²⁸, no to se u našem slučaju u više navrata pokazalo drugačijim s obzirom na to da su se i kasnija spontana krvarenja u vidu hematurije pojavljivala i pri znatno višim vrijednostima FXIII od 37%. Iako je prilikom određivanja dijagnoze i odluke o terapiji neophodno odrediti eventualnu prisutnost inhibitornih protutijela na FXIII, kod našeg bolesnika to nije bilo moguće učiniti prilikom inicijalne dijagnoze zbog tehničkih razloga. Iako je supstitucija FXIII (ili transfuzija svježe smrznute plazme odnosno krioprecipitata ukoliko koncentrat FXIII nije dostupan) uglavnom dovoljno efikasna za kontrolu hemostaze čak i u slučaju prisutnosti inhibitora FXIII¹⁴, kod našeg bolesnika u kasnijim fazama liječenja to nije bilo dovoljno, a s obzirom na to da nismo imali podatak o postojanju inhibitornih protutijela, nismo se odlučili na terapiju imunosupresivima poput steroida, ciklofosfamidom i rituksimabom, što se preporučuje u slučaju imunološki posredovane deficijencije FXIII^{4,6,19}. Prema literaturi, ukoliko je postotak aktivnosti FXIII manji od 10%, najvjerojatniji uzrok je imunološki posredovana koagulopatija i bolesnik je skloniji razvoju težijih krvarenja, a aktivnost veća od toga se uglavnom povezuje s blažim krvarenjima koja su neimunološki posredovana. Kod bolesnika sa solidnim neoplazmama najčešći patofiziološki mehanizam je imunološki posredovan manjak faktora¹⁵. Naš bolesnik se svojim karakteristikama uglavnom ne uklapa u ovakav obrazac s obzirom na to da se radilo o značajno višoj aktivnosti FXIII od preko 37% i recidivirajućim krvarenjima (postoperativno i spontano) uz solidnu neoplazmu uz koju bi očekivali i prisutnost inhibitora FXIII, a samim time i puno manju aktivnost FXIII. Glavni terapijski cilj bi trebao biti liječenje osnovnog uzroka koagulopatije (maligna bolest u našem slučaju) pri čemu se očekuje porast vrijednosti FXIII kao odgovor na antitumorsku terapiju^{29,30}, što kod našeg bolesnika nije bio slučaj jer razina aktivnosti FXIII nije rasla nakon početka kemoterapije. To bi na prvi pogled bilo donekle i očekivano s obzirom na to da niti jedna linija liječenja nije pokazala klinički niti radiološki adekvatan odgovor na terapiju, no neki podaci iz studija vezanih uz hematološke malignome pokazuju da antitumorska terapija može biti efikasna u kontroli hemostaze i prije mjerljivog smanjenja tumorske mase³¹. Jedna studija na životinjama pokazala je da bi aktivnost FXIII mogla biti povezana sa sposobnošću metastaziranja. Konkretno, štakorima su injicirane stanice melanoma i karcinoma pluća, pri čemu je metastatski potencijal bio značajno manji kod onih koji su imali deficit FXIII³², što se pokazalo potpuno obrnutim nego u slučaju našeg bolesnika. Zanimljivo je spomenuti i studiju koja je istraživala aktivnost FXIII kod 11 asimptomatskih bolesnika s karcinomom dojke te se pokazalo da je njegova aktivnost znatno snižena u tumorskom tkivu u usporedbi sa zdravim tkivom dojke³³. Pred kraj samog liječenja bolesnika u laboratorijskim nalazima su, osim nedostatka FXIII, bile vidljive i trombocitopenija, produljen APTV te hipofibrinogenemija, vjerovatno kao rezultat sada već teškog kombiniranog poremećaja koagulacije u sklopu uznapredovale maligne bolesti u vidu diseminirane intravaskularne koagulacije ali i same toksičnosti onkološke terapije. Posljedica svega je bila protrahirana hematurija koju je bilo nemoguće kontrolirati unatoč svim poduzetim medikamentoznim i urološkim postupcima.

Zaključak

Krvarenje je rijetko no povremeno se pojavljuje kao paraneoplastička pojava, rjeđe no sklonost zgrušavanju. Mjerenje vrijednosti FXIII se vrlo rijetko radi prilikom rutinskog koagulograma kod bolesnika s malignom bolešću, a njegov nedostatak u praksi možda nije toliko rijedak koliko neprepoznat. Važno je imati na umu mogući nedostatak FXIII kod razjašnjenja etiologije nepoznatog uzroka krvarenja kod bolesnika s urednim rutinskim koagulogramom i urednim vrijednostima trombocita s obzirom na veliki rizik ozbiljnog krvarenja pa čak i smrti. Stoga je u praksi bitno anamnestički posumnjati na mogući deficit, a time i sklonost komplikaciji u vidu krvarenja. Također, nije zanemariva ni činjenica da su bolesnici s onkološkom dijagnozom često podvrgavani raznim kirurškim zahvatima koji čak i u slučaju blažeg nedostatka FXIII nose veliki rizik postoperativnog krvarenja.

LITERATURA / REFERENCES

1. Lorand L, Velasco PT, Rinne JR, Amare M, Miller LK, Zucker ML. Autoimmune antibody (IgG Kansas) against the fibrin stabilizing factor (factor XIII) system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988 Jan 1;85(1):232–6.
2. Lim W, Moffat K, Hayward CPM. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Jun 1;2(6):1017–9.
3. Ahmad F, Solymoss S, Poon MC, Berube C, Sullivan AK. Characterization of an acquired IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 1996 Jun 1;93(3):700–3.
4. Ichinose A. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev*. 2017;31(1):37–45.

5. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 1;116(4):772–4.
6. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Acquired FXIII inhibitors: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2012 36:1. 2012 Oct 14;36(1):109–14.
7. Seitz R, Leugner F, Katschinski M, Immel A, Kraus M, Egbring R, et al. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Factor XIII, Inflammation and Haemostasis. *Digestion*. 1994;55(6):361–7.
8. Kohler HP, Ariëns RAS, Catto AJ, Carter AM, Miller GJ, Cooper JA i sur. Factor XIII A-subunit concentration predicts outcome in stroke subjects and vascular outcome in healthy, middle-aged men. *Br J Haematol*. 2002;118(3):825–32.
9. Kucher N, Schroeder V, Kohler HP. Role of blood coagulation factor XIII in patients with acute pulmonary embolism. Correlation of factor XIII antigen levels with pulmonary occlusion rate, fibrinogen, D-dimer, and clot firmness. *Thromb Haemost*. 2003 Sep 1;90(3):434–8.
10. Prenzel F, Pfäffle R, Thiele F, Schuster V. Decreased factor XIII activity during severe Henoch-Schoenlein purpura – Does it play a role? *Klin Padiatr*. 2006 May;218(3):174–6.
11. Zeerleder S, Schroeder V, Lämmle B, Wuillemin WA, Hack CE, Kohler HP. Factor XIII in severe sepsis and septic shock. *Thromb Res*. 2007;119(3):311–8.
12. Muszbek L, Katona É. Diagnosis and Management of Congenital and Acquired FXIII Deficiencies. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jun 1;42(4):429–39.
13. Luo YY, Zhang GS. Acquired factor XIII inhibitor: clinical features, treatment, fibrin structure and epitope determination. *Haemophilia*. 2011 May 1;17(3):393–8.
14. Boehlen F, Casini A, Chizzolini C, Mansouri B, Kohler HP, Schroeder V i sur. Acquired factor XIII deficiency: A therapeutic challenge. *Thromb Haemost*. 2013 Jan 10;109(3):479–87.
15. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 1;116(4):772–4.
16. Yan MTS, Rydz N, Goodyear D, Sholzberg M. Acquired factor XIII deficiency: A review. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018;57(6):724–30.
17. Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev*. 2016;30(6):461–75.
18. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariëns RAS, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(7):1404–6.
19. Tone KJ, James TE, Fergusson DA, Timmouth A, Tay J, Avey MT, et al. Acquired Factor XIII Inhibitor in Hospitalized and Perioperative Patients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Transfus Med Rev*. 2016;30(3):123–31.
20. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: Challenges and tools. *Int J Lab Hematol*. 2018 Feb 1;40(1):3–11.
21. Shi DY, Wang SJ. Advances of coagulation factor XIII. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2017 Jan 20;130(2):219–23.
22. Wiegner V, Andres O, Schlegel PG, Deinlein F, Eyrich M, Sturm A. Hyperfibrinolysis and acquired factor XIII deficiency in newly diagnosed pediatric malignancies. *Haematologica*. 2013 Aug 1; 98(8):e90.
23. Schumacher C, Bauer C, de Wilde S, Paulus P. Paraneoplastic factor XIII deficiency in a pregnant female with colon cancer: a case report. *Minerva Ginecol*. 1999 Oct;51(10):409–12.
24. Mendes AS, Dias M, Morais S, Romão R, Teixeira B, Pedrosa C, et al. Acquired Factor XIII Deficiency in a Patient with Metastatic Lung Cancer. *Clinical Oncology Research and Reports*. 2022;3(1):01–3.
25. Fusconi M, Ciofalo A, Greco A, Pulice G, Macci M, Mariotti M, et al. Solitary Fibrous Tumor of the Oral Cavity: Case Report and Pathologic Consideration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008 Mar 1. 66(3):530–4.
26. Abenoza P, Lillemoë T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol*. 1993 Oct 1;15(5):429–34.
27. Quatresooz P, Paquet P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Molecular mapping of factor XIIIa-enriched dendrocytes in the skin (review). *Int J Mol Med* 2008 Oct 1;22(4):403–9.
28. Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: Pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 1996; 22(5):419–25.
29. Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: A review. *Semin Thromb Hemost*. 1992;18(4):353–72.
30. Fiegl M, Weltermann A, Stindl R, Fonatsch C, Lechner K, Gisslinger H. Massive disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in alveolar rhabdomyosarcoma: case report and review of the literature. *Annals of Hematology* 1999 78:7.1999 Jul;78(7):335–8.
31. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012 Jan 1;156(1):24–36.
32. Palumbo JS, Barney KA, Blevins EA, Shaw MA, Mishra A, Flick MJ, et al. Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 May 1;6(5):812–9.
33. Jiang WG, Ablin R, Douglas-Jones A, Mansel RE. Expression of transglutaminases in human breast cancer and their possible clinical significance. *Oncol Rep*. 2003 Nov 1;10(6):2039–44.

RADIOAKTIVNI OBILJEŽIVAČ ⁶⁸GA-FAPI (INHIBITOR PROTEINA AKTIVIRANIH FIBROBLASTA) U POZITRONSKOM EMISIJSKOM TOMOGRAFSKOM (PET) OSLIKAVANJU SARKOMA MEKIH TKIVA (SMT)

DAVORIN HERCEG^{1,2}, Gordana Horvatić Herceg³

davorinh1@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

²Sveučilište u Zagrebu

• Stomatološki fakultet

³Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

SAŽETAK: Oslikavanje sarkoma mekih tkiva (SMT) temelji se na upotrebi magnetske rezonance (MR), a za određivanje stadija koristi se kompjutorizirana tomografija (CT). ⁶⁸Ga-FAPI (68-Galijem obilježen inhibitor proteina aktiviranih fibroblasta) nova je metoda u PET-CT dijagnostici SMT-a. Sarkomi od svih zloćudnih tumora imaju najviši maksimum standardiziranog preuzimanja radioaktivnosti (*SUVmax*) ⁶⁸Ga-FAPI-a, ali obzirom na veliki broj podvrsta SMT-a, *SUVmax* značajno varira. Ipak prema dosadašnjim rezultatima iz različitih studija, ⁶⁸Ga-FAPI može se koristiti kako u nediferenciranim sarkomima, tako i kod nekih podvrsta dobro diferenciranih sarkoma. ⁶⁸Ga-FAPI ispituje se i u liječenju SMT-a kao temelj nove radioteranostičke terapije: imamo iz studija,, zasad tek preliminarne rezultate, koji još nisu konkluzivni.

Ključne riječi: sarkomi, ⁶⁸Ga-FAPI

Uvod

Sarkomi mekih tkiva (SMT) su izrazito heterogena grupa zloćudnih tumora mezenhimalnog porijekla te ih se broji preko 50 različitih vrsta i podvrsta. Temelj liječenja metastatske bolesti SMT-a za većinu podvrsti, je kemoterapija temeljena na antraciklinima s medijanom ukupnog doživljenja do 12 mjeseci¹. Prije početka liječenja važno je sigurno i temeljito određivanje stadija. Za tu svrhu najčešće se upotrebljava kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Pozitronska emisijska tomografija s ¹⁸F-fluorodeoksiglukozom (¹⁸F-FDG-PET-CT) ima najbolju osjetljivost i točnost za otkrivanje udaljenih metastaza².

Rasprava

Za slikovni prikaz SMT-a posljednjih godina razvija se novi PET tragač koji se veže za protein aktiviranih fibroblasta (FAP-*fibroblast activation protein*). FAP-a je vrlo malo u normalnim fibroblastima, nešto ga se nađe u normalnom tkivu uterusa, pankreasu, koštanoj srži, ali najviše u aktiviranim fibroblastima za vrijeme procesa cijeljenja rana i u stromi zloćudnih tumora (karcinoma i SMT-a), odnosno nalazi se u tzv. tumorskim fibroblastima posebnih karakteristika (*carcinoma-associated fibroblast*). Oni u mikrookolišu tumora izlučuju različite čimbenike koji potiču tumorski rast i metastaziranje³. Funkcija FAP-a kao transmembranske serinske proteaze je cijepanje kolagena, koje počinje djelovati nakon što ga prethodno promijene matriks metaloproteinaze. FAP, također, može denaturirati α -2 antiplazmin (inhibitor plazmina). Njegova enzimatska aktivnost, ali i neke neenzimatske funkcije utječu na prilagodbu mikrookoliša tumora, angiogenezu, epitelno-mezenhimalnu transformaciju i imunosupresiju. FAP se stoga pojavljuje kao čimbenik loših kliničkih ishoda zloćudnih tumora^{4,5}.

U dijagnostici se koristi inhibitor proteina aktivatora fibroblasta obilježen radioaktivnim izotopom ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-FAPI – *fibroblast activation protein inhibitor*). FAPI se veže na FAP u stromi zloćudnih tumora i tako služi za njihovo oslikavanje. Kratochwil i sur.⁶ prvi su ispitivali FAPI kod različitih zloćudnih tumora, no sarkomi su imali najviši *SUVmax* (*maximum standardized uptake value*), no s velikom standardnom devijacijom izmjerenih vrijednosti što se može objasniti mnoštvom podvrsta SMT-a. Studija s dosad najvećim brojem bolesnika (324), koja je uključila 40% bolesnika sa sarkomima pokazala je da se kod sarkoma, ali i kod karcinoma pankreasa nalazi najveće apsolutno nakupljanje ⁶⁸Ga-FAPI.⁷ Prva objavljena studija koja ispituje ⁶⁸Ga-FAPI-PET isključivo u bolesnika sa sarkomima uspoređuje FAPI-PET nakupljanje s patohistološkom ekspresijom FAP-a u tumorima. U navednoj studiji našla se visoka pozitivna prediktivna vrijednost 100% i senzitivnost 96%, a usporedba dobro diferenciranih i slabo diferenciranih sarkoma nije bila moguća zbog premalih podgrupa⁸. Slijedi više studija koje pokazuju visoko nakupljanje FAPI kod različitih podvrsta SMT-a, ali i kod koštanih sarkoma: nediferenciranog

pleomorfno sarkoma, klasičnog osteosarkoma visokog gradusa, liposarkoma visokog gradusa, ali i kod dobro diferenciranih sarkoma. Od posebnog je značaja što se FAPI dobro nakuplja i kod rjeđih i posebnih podvrsta sarkoma poput solitarnog fibroznog tumora, kordomama i miksofibrosarkoma.⁹

Prema navedenim podacima čini se da će ⁶⁸Ga-FAPI-PET imati istaknutu ulogu u oslikavanju SMT-a, no svakako je važno da se time možda otvara mogućnost i radioteranostičke terapije (kombinacije oslikavanja i ciljanog radionuklidnog liječenja). Početne podatke nalazimo u studiji Fendler i sur.¹⁰ gdje se koristio ⁹⁰Y-FAPI-46 radioligand. U navedenoj studiji uključen je 21 bolesnik, od toga 16 s uznapredovalim sarkomima. Većina bolesnika s metastatskim sarkomima imala je prehodno tri i više linije liječenja i ECOG status 2 ili više. U 38% bolesnika postigla se kontrola bolesti, uz jedan parcijalni odgovor prema RECIST-u u bolesnika sa sarkomom. Postignut je medijan ukupnog doživljenja 10 mjeseci (4,4–15,5 mj). Od neželjenih događaja 3. stupnja dva bolesnika imali su trombocitopeniju.

Zaključak

U ovom trenutku otvara se novo dijagnostičko područje u oslikavanju SMT-a PET-CT-om. Obzirom na mnoštvo podvrsta SMT-a, očekuju se rezultati dodatnih istraživanja koji bi trebali potvrditi upotrebu ⁶⁸Ga-FAPI-PET-a kod različitih podvrsta SMT-a. Kako u području terapije SMT-a postoji izrazita potreba za otkrivanjem novih modaliteta liječenja od osobite su važnosti daljnja istraživanja FAPI-a kao temelja nove radioteranostičke terapije.

RADIOTRACER ⁶⁸GA-FAPI (ACTIVATED FIBROBLAST PROTEIN INHIBITOR) IN POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IMAGING OF SOFT TISSUE SARCOMA (STS)

DAVORIN HERCEG^{1,2}, Gordana Horvatić Herceg³

davorinh1@gmail.com

¹ University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

² University of Zagreb
• School of Dental Medicine

³ University Hospital Zagreb
• Department of Nuclear Medicine and Radiation Protection

ABSTRACT: Imaging of soft tissue sarcomas (STS) is based on the use of magnetic resonance (MR), and computed tomography (CT) is used for their staging. ⁶⁸Ga-FAPI (68-Gallium labeled protein inhibitor of activated fibroblasts) is a novel method in PET-CT diagnosis of STS. Sarcomas have the highest maximum standardized uptake (SUVmax) of ⁶⁸Ga-FAPI among all malignant tumors, which varies significantly due to the large number of subtypes of STS. However, according to previous results from various studies, ⁶⁸Ga-FAPI can be used both in undifferentiated sarcomas and in some subtypes of well-differentiated sarcomas. ⁶⁸Ga-FAPI is also being tested in the treatment of STS as the basis of a new radiotheranostic therapy: only preliminary and nonconclusive results have been published, so far.

Keywords: sarcom, ⁶⁸Ga-FAPI

Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are an extremely heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin; there are over 50 different subtypes. The mainstay of treatment for metastatic STS disease for most subtypes is chemotherapy based on antracyclines with a median overall survival of up to 12 months¹. Before starting treatment, safe and thorough staging is important. For this purpose, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are most often used. Positron emission tomography/computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG-PET/CT) had the best sensitivity and accuracy for detecting distant metastases².

Discussion

For the imaging of STS, in recent years, a PET tracer that binds to the fibroblast activation protein (FAP) has been developed. There is very little FAP in normal fibroblasts, some of it is found in normal tissue of the uterus, pancreas, bone marrow, but mostly in activated fibroblasts during the wound healing process and in the stroma

of malignant tumors (carcinoma and STS), namely, it is found in special type fibroblasts found in tumor stroma, with special characteristics (carcinoma-associated fibroblast). They secrete various factors in the tumor microenvironment that promote tumor growth and metastasis³. The function of FAP as a transmembrane serine protease is to cleave collagen after it has been previously modified by matrix metalloproteinases and it can also denature the plasmin inhibitor: α -2 antiplasmin. Its enzymatic activity, as well as some non-enzymatic functions, affect the adaptation of the tumor microenvironment, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transformation and immunosuppression. FAP therefore appears as a factor in poor clinical outcomes of malignant tumors^{4,5}.

Fibroblast activation protein inhibitor labeled with radioactive isotope ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-FAPI-fibroblast activation protein inhibitor) is used in diagnostics. FAPI binds to FAP in the stroma of malignant tumors and thus serves for their imaging. Kratochwil et al.⁶ were the first to examine FAPI in various malignant tumors, but sarcomas had the highest SUVmax (maximum standardized uptake value), but with a large standard deviation of the measured values, which can be explained by the multitude of subtypes of STS. The study with the largest number of patients so far (324), where 40% were patients with sarcomas, showed that the highest absolute uptake of ⁶⁸Ga-FAPI was found in sarcomas, but also in pancreatic cancer.⁷ The first published study examining ⁶⁸Ga-FAPI-PET exclusively in sarcoma compared FAPI-PET uptake with the pathohistological expression of FAP and found a high positive predictive value of 100% and a sensitivity of 96%. Comparison of well-differentiated and poorly differentiated sarcomas was not possible due to too small subgroups⁸. This is followed by several studies showing a high accumulation of FAPI in different subtypes of STS, but also in bone sarcomas: undifferentiated pleomorphic sarcoma, classic high-grade osteosarcoma, high-grade liposarcoma, but also well-differentiated sarcomas. It is of particular importance that FAPI accumulates well even in rarer and special subtypes of sarcoma, such as solitary fibrous tumor, chordoma, myxofibrosarcoma⁹.

According to the mentioned data, it seems that ⁶⁸FAPI-PET would have a more prominent role in the imaging of STS, but it is certainly important that it may also open up the possibility of radiotheranostic therapy (combination of imaging and targeted radionuclide treatment). Initial data can be found in the study by Fendler et al.¹⁰ where ⁹⁰Y-FAPI-46 radioligand was used. In this study, they had 21 patients, 16 of them with advanced sarcomas. The majority of patients with metastatic sarcomas had at least three or more lines of treatment and an ECOG status of 2 or more. Disease control was achieved in 38% of patients, with one partial response according to RECIST in a patient with sarcoma. The median overall survival was 10 months (4.4–15.5 months). Two patients had thrombocytopenia grade 3.

Conclusion

It can be concluded that a new diagnostic field is opening in PET-CT imaging of STS. Considering the multitude of subtypes of STS, more clinical studies are expected to confirm the use of ⁶⁸Ga-FAPI-PET in different subtypes of STS. Furthermore, the treatment of sarcoma is an area with unmet medical needs, therefore subsequent FAPI research as the basis of new theranostic therapy is of particular importance.

LITERATURA / REFERENCES

1. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *i sur.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GEN-TURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348–65.
2. Macpherson RE, Prata S, Tyrrell H, Khonsari M, Wilson S, Gibbons M, *i sur.* Retrospective audit of 957 consecutive (18)F-FDG PET-CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2018;8:9.
3. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(9):582–98.
4. Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):783–803.
5. Liu F, Qi L, Liu B, Liu J, Zhang H, Che D, *i sur.* Fibroblast activation protein expression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis. *Plos One.* 2015;10(3):1–18.
6. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahin L, Altman A, Mier W, *i sur.* ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(6):801–5.
7. Hirmas N, Hamacher R, Sraieb M, Ingenwerth M, Kessler L, Pabst KM, *i sur.* Fibroblast-activation protein PET and histopathology in a single-center database of 324 patients and 21 tumor entities. *J Nucl Med.* 2023;64:711–6.
8. Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, Bauer S, Dirksen U, Zarrad F, *i sur.* ⁶⁸Ga-FAPI as a diagnostic tool in sarcoma: data from the ⁶⁸Ga-FAPI PET prospective observational trial. *J Nucl Med.* 2022;63(1):89–95.
9. Kessler L. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI)-PET imaging in sarcoma. *PET Clin.* 2023;18:353–9.
10. Fendler WP, Pabst KM, Kessler L, Costa PF, Ferdinandus J, Weber M, *i sur.* Safety and Efficacy of ⁹⁰Y-FAPI-46 Radioligand Therapy in Patients with Advanced Sarcoma and Other Cancer Entities. *Clin Cancer Res.* 2022;28:4346–53.

ISHODI LIJEČENJA I ORGANIZACIJA ONKOLOŠKE SKRBI, KOMPARACIJA HRVATSKE I ZEMALJA U OKRUŽENJU

Treatment outcomes and organisation of oncology care, comparison of Croatia and surrounding countries

ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ¹, Renata Kelemenić-Dražin²

abudisavljevic@obpula.hr

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

² Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju

SAŽETAK: *Uvod:* Tijekom posljednja tri desetljeća smrtnost od raka u Europi pokazuje povoljne obrasce, koji su bili manje povoljni za većinu istočnih zemalja, uključujući i Hrvatsku. Ovim pregledom htjeli smo analizirati koji su čimbenici odgovorni za loše ishode liječenja raka u Hrvatskoj u odnosu na zemlje u okruženju. *Metode:* Analizirani su statistički podaci o raku u zemljama EU. Pri tome su korišteni podaci Državnog zavoda za statistiku, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Međunarodne agencije za istraživanje raka i Europske komisije. *Rezultati:* Faktori rizika značajno su zastupljeni u hrvatskoj populaciji, najveći je postotak pretilih ljudi u Europi, 64.8%, dok se po prevalenciji pušača u odrasloj populaciji nalazi na 5. mjestu, a parametri zagađenja zraka za 50% su viši u odnosu na europski prosjek. Stopa odgovora na *screening* mamografije u Hrvatskoj iznosi 63% (EU 66%). Preventivni pregledi za rano otkrivanje raka debelog crijeva u ruralnim sredinama imaju odaziv svega 17% (EU 30%). Hrvatska je po broju onkologa ispod prosjeka EU; tijekom 2020. godine bilo je 3,1 onkologa na 10000 stanovnika, što je 10% niže od prosjeka EU za 2015. godinu, dostupnih je linearnih akceleratora 0,4/100000 stanovnika, EU prosjek je 0,8/100000. Izdaci za zdravstvo u HR niži su od prosjeka EU (HR 7,0 % BDP; EU 9,9 %) dok su ukupni troškovi za liječenje raka veći su od prosjeka EU (HR 7 %; EU 6 %). Smanjena produktivnost zbog obolijevanja činila je 44 % troškova liječenja raka u Hrvatskoj, za EU-u je to iznosilo 13 %. S druge strane, 26 % ukupnih izdataka za rak u Hrvatskoj odnosi se na izdatke za zdravstvenu skrb (uključujući lijekove), dok je prosjek EU-a 49 %. *Zaljučak:* Želimo li poboljšati ishode liječenja malignih bolesti u HR nužno je uložiti dodatne napore u poboljšanje svih segmenata onkološke skrbi.

Ključne riječi: rak, ishodi liječenja raka, onkološka skrb

ABSTRACT: *Introduction:* During the last three decades, cancer mortality in Europe shows favorable patterns. For most eastern European countries, including Croatia those trends are not that good. We wanted to analyze, which factors are responsible for the poor outcomes of cancer treatment in Croatia compared to surrounding countries. *Methods:* Data from the National Institute of Statistics, the Croatian Institute of Public Health, the International Agency for Cancer Research and the European Commission were used for this purpose. *Results:* Croatia has the highest percentage of obese people in Europe, 64.8%, while the prevalence of smokers in the adult population ranks 5th and air pollution parameters are 50% higher than the European average. The response rate to screening mammography in Croatia is 63% (EU 66%). Preventive screening for the early detection of colon cancer in rural areas have a response rate of only 17% (EU 30%). In terms of the number of oncologists, Croatia is below the EU average; in 2020, there were 3.1 oncologists per 100000 inhabitants, which is 10% lower than the EU average for 2015. The number of linear accelerators is 0.4/100000 inhabitants, (EU 0.8/100000). Expenditures for healthcare in HR are lower than the EU (HR 7.0% of GDP; EU 9.9%), while total costs for cancer treatment are higher than the EU average (HR 7%; EU 6%). Reduced productivity due to illness accounted for 44% of cancer treatment costs in Croatia, for the EU it amounted to 13%. On the other hand, 26% of the total expenditure on cancer in Croatia refers to expenditure on health care (including medicines), while the EU average is 49%. *Conclusion:* If we want to improve outcomes of treatment of malignant diseases, it is necessary to invest additional efforts in improving all segments of oncology care.

Keywords: cancer, outcomes of cancer treatment, oncology care

Uvod

Tijekom posljednja tri desetljeća smrtnost od raka u Europi pokazuje povoljne obrasce. Međutim, obrasci i trendovi bili su manje povoljni za većinu istočnih zemalja, uključujući i Hrvatsku.¹ Smrtnost od raka smanjivala se za

1–1,4% godišnje u zapadnoj Europi od 1990. godine, da bi dosegla dobno standardiziranu stopu (svjetski standard) od 125,4/100 000 muškaraca i 81,3/100 000 žena u 2016. Nasuprot tome, stope istočne Europe počele su padati tek oko 2000-ih u muškaraca i ostale su stabilne u žena, dosegnuвши 171,9/100 000 muškaraca i 98,2/100 000 žena.¹

Europski informativni sistem za rak za 2022. godinu predviđa dobno standardiziranu stopu smrti za europsku mušku populaciju 133,3/100 000 i 84,2/100 000 za žene. Za Hrvatsku su te brojke za 2022. godinu 176,1/100 000 za muškarce i 94,6/100 000 za žene.² *Ukoliko se promatra period 2011–2019 Hrvatska je na drugom mjestu po mortalitetu od raka među zemljama EU, lošije rezultate ima samo Mađarska.*³ Treba naglasiti da stopa mortaliteta nije mjerilo učinkovitosti liječenja raka, već češće može biti rezultat visoke stope incidencije.⁹ Dobno standardizirana stopa mortaliteta uzima u obzir veličinu i dobnu strukturu populacije (no, ne i intenzitet preventivnih pregleda i efektivnost terapije) i po ovoj mjeri mortaliteta Hrvatska ipak zauzima nešto bolje mjesto u EU, iza Mađarske, Poljske, Slovačke i Danske za 2018. godinu.⁹ Analiza 5-godišnje dobno standardizirane relativne stope preživljenja za pojedinačne tipove raka za 2018. godinu, za rak pluća, prostate, melanom i jajnik, stavlja Hrvatsku na treće do peto najlošije mjesto u Europi.⁹

Prema podacima Europskog registra nejednakosti u zdravlju za rak, od 2011. do 2019. godine u Hrvatskoj je došlo do pada mortaliteta od raka kod muškaraca za 10%, što je u okviru europskog prosjeka te kod žena za 8% što je više od europskog prosjeka koji iznosi 5%.³ Ovo svakako pokazuje elemente povoljnog trenda i poboljšanja preživljenja od malignih bolesti, ipak Hrvatska je i dalje pri vrhu stope mortaliteta te postoji značajno zaostajanje u padu mortaliteta od raka u odnosu na zemlje u okruženju.

Razlike u obrascima životnog stila, uglavnom debljina, pušenje i alkohol, uz drugačiju dinamiku uvođenja noviteta u dijagnosticiranje i liječenje raka ključne su odrednice postojeane razlike u smrtnosti od raka između zemalja zapadne i istočne Europe.¹

Rizična ponašanja

Tijekom 2019. godine Hrvatska je imala najveći postotak pretilih ljudi u Europi, čak 64,8% hrvatske populacije bilo je pretilo.³ Pretilost povećava rizik nastanka brojnih malignih bolesti, no je li pretilost ujedno i prognostički čimbenik ishoda liječenja? Meta analiza 203 studije koja je uključivala preko 6 milijuna oboljelih od raka pokazala je da je debljina povezana sa lošijim ukupnim preživljenjem.⁴ Druga velika meta analiza koja se odnosila na rak dojke također je pokazala da je prekomjerna tjelesna težina izravno povezana s većom smrtnosti od raka dojke za pre i post menopauzalne bolesnice.⁵ Ostali bihevioralni faktori rizika također su značajno zastupljeni u hrvatskoj populaciji. Po prevalenciji pušača u odrasloj populaciji Hrvatska se nalazi na 5. mjestu među zemljama Europske unije, a parametri zagađenja zraka za 50% su viši u odnosu na europski prosjek.³

Preventivni pregledi

Stopa odgovora na preventivne mamografije u Hrvatskoj iznosi 63%, što je manje od europskog prosjeka od 66%. Stopa odgovora na preventivne preglede u direktnoj je vezi s otkrivanjem bolesti u ranijem stadiju i konačno boljim ishodima liječenja. Švedska je s 81% pri vrhu po stopi odgovora na preventivne mamografije kojima su obuhvaćene žene 45–75 godina. U Hrvatskoj se ista provodi za žene u dobi 50–70 godina.⁶ Istovremeno je Švedska pri vrhu zemalja EU-a s najboljom stopom dobno standardiziranog petogodišnjeg preživljenja raka dojke po CONCORD-3 studiji.⁷ Preventivni pregledi za rano otkrivanje raka debelog crijeva u Hrvatskoj najlošiji odziv imaju u ruralnim sredinama, svega 17%, dok je u urbanim sredinama stopa odgovora 30%, europski prosjek za ruralne i urbane sredine iznosi 30%. Analiza 16 registara za rak u 9 europskih zemalja pokazala je da bolesnici s kolorektalnim karcinomom kod kojih je bolest otkrivena tijekom preventivnih pregleda, neovisno o stadiju bolesti, imaju povoljniju prognozu u odnosu na ostale oboljele od kolorektalnog karcinoma.⁸

Organizacija onkološke skrbi

Idući glavni faktor koji utječe na mortalitet od raka je organizacija onkološke skrbi.¹ Hrvatska je po broju onkologa ispod prosjeka EU. Tijekom 2020. godine bilo je 3,1 onkologa na 100 000 stanovnika, što je 10% niže od prosjeka EU za 2015. godinu, 3,4 onkologa na 100 000 stanovnika.³

U zemljama EU postoji više od 3600 jedinica za radioterapiju, najveći apsolutni broj ima Francuska 721 i Velika Britanija 536.⁹ Procjenjuje se da 50% oboljelih od raka tijekom liječenja treba radioterapiju, te se optimalan broj linearnih akceleratora dobiva množenjem broja novooboljelih s koeficijentom 0,001.¹⁰ Prema Hrvatskom registru za rak u 2020. godini bilo je 23 230 novo otkrivenih malignih bolesti, što bi značilo da je optimalni broj linearnih akceleratora 23, a trenutačno se u Hrvatskoj radioterapija provodi na 15 linearnih akceleratora.¹¹

Ukoliko ove brojeve stavimo u kontekst drugih zemalja EU, dostupnih je linearnih akceleratora 0,4/100 000 stanovnika, što je ispod EU prosjeka 0,8/100 000 stanovnika.³

Odvajanje za zdravstvo

Izdaci za zdravstvo u Hrvatskoj niži su od prosjeka EU (HR 7,0 % BDP; EU 9,9 %) ¹² dok su ukupni troškovi za liječenje raka veći su od prosjeka EU (HR 7 %; EU 6 %).¹³

Naime, troškove za liječenje raka dijelimo na izravne (troškovi primarne prevencije, *screeninga*, dijagnostike i liječenja raka, rehabilitacije i palijativne njege, usluge socijalne potpore i pomoći pri prijevozu te potpore rodbine i prijatelja) i neizravne (troškovi mortaliteta – smrtnost u radnoj dob i morbiditeta – privremeni ili trajni prekid rada uslijed bolesti).⁹ Postoji znatna razlika u izdvajanju za izravne troškove za rak po glavi stanovnika među državama članicama EU (36 € Rumunjska, 100 € Hrvatska, 511 € Švicarska), pri čemu Hrvatska zaostaje za prosjekom EU (HR 100 €; EU 195 €) prema komparativnim podacima za rak u Europi 2019.g.⁹

No razlog većoj potrošnji za liječenje raka u ukupnoj potrošnji u HR posljedica je različitih udjela pojedinih troškovnih komponenti u ukupnim izdacima za rak u odnosu na prosjek EU-a. Primjerice, smanjena produktivnost zbog obolijevanja je činila 44 % troškova liječenja raka u Hrvatskoj, za razliku od prosjeka EU-a, koji je iznosio 13 %. S druge strane, 26% ukupnih izdataka za rak u Hrvatskoj odnosi se na izdatke za zdravstvenu skrb (uključujući lijekove), dok je prosjek EU-a 49 %.¹³

Dostupnost inovativnih lijekova i novih dijagnostičkih postupaka

Dva ključna aspekta pri donošenju odluka o dostupnosti inovativnih lijekova su razina dokaza potrebnih za donošenje odluke i naknada troškova tj. cijena lijeka.

Pristup inovativnim lijekovima, zbog varijacija u ekonomskom statusu, značajno se razlikuje među zemljama članicama EU. Tako je primjerice pacijentima u Latviji dostupno samo 14% lijekova odobrenih od Europske agencije za lijekove (EMA) za razliku od pacijenata u Njemačkoj kojima je dostupno gotovo 95% svih lijekova koje je nedavno odobrila EMA.¹⁴ Također postoje velike razlike u vremenu pristupa: pacijent u Srbiji može u prosjeku čekati devet puta duže nego pacijent u Njemačkoj dok mu novoodobreni lijek ne postane dostupan.¹⁴

Dostupnost kliničkih ispitivanja u Hrvatskoj također je značajno niža od drugih zemalja europske unije. U 2020. godini prema Europskom registru za studije u Hrvatskoj je bilo registrirano 208 kliničkih ispitivanja vezanih za maligne bolesti, dok je istovremeno u Norveškoj i Irskoj (zemljama s 5 milijuna stanovnika), registrirano bilo 645 i 742 kliničkih ispitivanja.³

Generalno možemo zaključiti kako su liječnici iz istočnih i jugoistočnih zemalja EU-a s odgođenim pristupom inovativnim lijekovima ograničeni u svakodnevnom radu nemogućnošću pružanja najboljeg standarda skrbi za svoje pacijente.¹⁴

Pogled u budućnost

Hrvatska se, poput drugih zemalja srednjih i visokih prosječnih dohodaka po stanovniku nalazi pred izazovom trajnog porasta troškova zdravstvene zaštite. U zemljama EU zadnja se dva desetljeća prati porast troškova 3–4 % na godišnjoj razini. Porast troškova zdravstvenog sustava veći je od ekonomskog rasta, primjerice u zemljama EU-a troškovi vezani za zdravstveni sektor porasli su 1.6 puta u zadnja dva desetljeća, uz istovremeno porast ekonomije 1.3 puta.¹⁵

Veće trošenje ne podrazumijeva bolje zdravstvene ishode. Pozitivna korelacija između potrošnje za zdravstvo i očekivanog trajanja života prisutna je samo do određene granice. Porast troškova za zdravstvo iznad 3.000 USD *per capita* nema značajan utjecaj na produžavanje očekivanog trajanja života.¹⁵ U apsolutnom smislu, izdaci za zdravstvo po stanovniku u Hrvatskoj treći su najniži u EU-u, 1.272 USD u 2016., usklađeno prema paritetu kupovne moći, što je oko 52% prosjeka EU-a.

U izvještaju Svjetske banke navodi se da hrvatski zdravstveni sustav uz relativno skromne financijske okvire daje vrlo dobre ishode. No, izvještaj upozorava na brojne izazove održavanja financijske stabilnosti imajući na umu činjenicu projekcije daljnjeg pada ukupnog broja stanovnika RH do 2030 na 3,8 milijuna, uz porast udjela starijih od 65 godina na 24% ukupne populacije. Obzirom da 34% populacije plaća obavezno zdravstveno osiguranje u izvještaju smatraju da bi ovo mogao predstavljati veliki izazov za povećanje ili bar zadržavanje dosadašnjih prihoda za zdravstvo.¹⁵

Smatra se da će uslijed demografskih promjena, ali i trajne tendencije porasta incidencije, doći do značajnog povećanja broja oboljelih od malignih bolesti. Tako se na nivou Europske unije očekuje relativan porast broja

oboljelih od malignih bolesti za 20,96% u periodu 2020. do 2040. Po istim predviđanjima u Hrvatskoj bi uz pad broja stanovnika (projekcija broja stanovnika RH 2040. godine 3,6 milijuna) ujedno došlo do porasta oboljelih od malignih bolesti za 6,9% u odnosu na 2020. godinu.² Kreatori zdravstvene politike trebali bi sve ove parametre uzeti u obzir tijekom dugoročnog planiranja organizacije onkološke skrbi u Hrvatskoj.

LITERATURA / REFERENCES

1. Santucci C, Patel L, Malvezzi M, Wojtyla C, La Vecchia C, Negri E i sur. Persisting cancer mortality gap between western and eastern Europe. *European Journal of Cancer* 2022;165:1–12.
2. ECIS – European Cancer Information System. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer>.
3. European Cancer Inequalities Registry. Dostupno na: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/home2>.
4. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O i sur. Association of Obesity with Survival Outcomes in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*.
5. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A. i sur. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of Oncology*. 2014;25:1901–14.
6. Lagerlund M, Åkesson A, Zackrisson S. Population-based mammography screening attendance in Sweden 2017–2018: A cross-sectional register study to assess the impact of sociodemographic factors. *Breast*. 2021;59:16–26.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M. i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
8. Cardoso R, Guo F, Heisser T, De Schutter H, Van Damme N, Christina Nilbert M i sur. Overall and stage-specific survival of patients with screen-detected colorectal cancer in European countries: A population-based study in 9 countries. *The Lancet regional health Europe*. 2022;21:100458.
9. *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines – IHE 2020*. Dostupno na: <https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019>.
10. *Density of radiotherapy units (per million population)*. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator/2441>.
11. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2020. godinu*. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>.
12. *State of Health in the EU*. Dostupno na: <http://www.who.int/bulletin/disclaimer/en/>.
13. *Pregled trendova i stanja zdravstvene skrbi u području raka po zemljama: Hrvatska*. Dostupno na: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pregled-trendova-i-stanja-zdravstvene-skrbi-u-podrucju-raka-po-zemljama-hrvatska-2023_64eeb85a-hr.
14. Wilking N, Bucsics A, Kandolf Sekulovic L, Kobelt G, Laslop A, Makaroff L. i sur. Achieving equal and timely access to innovative anticancer drugs in the European Union (EU): Summary of a multidisciplinary CECOG-driven roundtable discussion with a focus on Eastern and South-Eastern EU countries. 2019. *ESMO open*, 4(6), e000550.
15. *National Development Strategy Croatia*. Health Sector. The World Bank, July 2019. Dostupno na: <https://thedocs.worldbank.org/en/doc/308141604345833955-0080022020/original/7HealthSector.pdf>.

INHIBITORI KONTROLNIH TOČAKA I BUBREG

MILENA GNJIDIĆ

milnagnjdic5@gmail.com

Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: Inhibitori kontrolnih točaka (*engl. ICIs*) su humanizirana monoklonska protutijela koja vežući se na receptore na imunskim stanicama, otpuštaju kočnicu imunološke tolerancije na tumor i pojačavaju imunološki odgovor T limfocita protiv tumora. *ICIs* se sve više koriste u liječenju mnogih tumora, a za neke su postali standard liječenja. Iako uspješno djeluju protiv tumora, cijena koju moramo platiti je autoimunost koja dovodi do imunološki posredovanih nuspojava (*engl. irAEs*), a u nekim slučajevima i do potpunog oštećenja organa. Najčešće su zahvaćeni koža, endokrine žlijezde, crijeva i jetra, ali može biti zahvaćen svaki organ. Bubrežne komplikacije uzrokovane *ICIs* su manje česte od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali su sve više prepoznate kao potencijalno ozbiljne. Smatra se da će postati sve učestalije što se budu više primjenjivali *ICIs* u liječenju malignih bolesti. Bubrežno oštećenje se najčešće manifestira kao akutni tubulointersticijski nefritis (ATIN), ali može se javiti i kao oštećenje glomerula ili samo kao poremećaj elektrolita. Iako razumno primje-

njena biopsija bubrega može biti ključ dijagnoze, sve se više napora ulaže u istraživanje neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Najvažnije metode liječenja imunološki posredovanog bubrežnog oštećenja su prekid terapije ICI i kortikosteroidi. Međutim, potrebni su uvjerljiviji dokazi o optimalnom trajanju liječenja steroidima i ulozi daljnje immunosupresivne terapije. Važno je naglasiti da je često terapija ICI jedina moguća terapija za liječenje malignih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave, pa tako i bubrežne, oporave na prekid terapije ICI i kortikosteroida, zbog čega je jako važno rano prepoznavanje i brzi početak liječenja.

Ključne riječi: inhibitori kontrolnih točaka, bubrežne imunološki posredovane nuspojave, kortikosteroidi

Uvod

Imunološke kontrolne točke su inhibirajući receptori na T limfocitima koji čuvaju od neželjenih imunoloških odgovora i održavaju toleranciju na vlastite antigene. Oni uključuju *engl. programmed cell death 1 or programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1)*, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4)*, *lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3)*, *T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM3)* i druge. Inhibitori kontrolnih točaka (*engl. ICIs*) su humanizirana monoklonska protutijela koja vežući se na te receptore otpuštaju kočnicu imunološke tolerancije na tumor i pojačavaju imunološki odgovor T limfocita protiv tumora. ICIs se sve više koriste u liječenju mnogih tumora, a za neke su postali standard liječenja. Najčešće se koriste CTLA4 inhibitori ipilimumab i tremelimumab, PD1 inhibitori pembrolizumab i nivolumab, te PDL1 inhibitori atezolizumab, avelumab i durvalumab. Iako uspješno djeluju protiv tumora, cijena koju moramo platiti je autoimunost koja dovodi do imunološki posredovanih nuspojava (*engl. irAEs*), a u nekim slučajevima i do potpunog oštećenja organa. Upalnom i autoimunom reakcijom može biti zahvaćen svaki organ. Najčešće su zahvaćeni koža, endokrine žlijezde, crijeva i jetra. Prema meta-analizi od 23000 onkoloških bolesnika incidencija *irAEs* bilo kojeg stupnja je između 45 i 83%, a teških nuspojava stupnja 3–5 bilo je do 28%. Učestalost i težina nuspojava ovisi o vrsti inhibitora kontrolnih točaka. CTLA4 inhibitori su više toksični od PD1/PDL1 protutijela, kao što i kombinirana terapija ICIs donosi veći rizik za *irAEs*. Nuspojave uzrokovane ICIs se obično javljaju 3–4 mjeseca nakon početka terapije. Međutim mogu se javiti i prije tog vremena, ali i dugo poslije toga.^{1,2} Dugo vremena je bubrežna toksičnost ICIs bila podcijenjena, ali sada je sve više prepoznato da su ICIs odgovorni za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja (*engl. AKI*) koje se definira kao porast serumskog kreatinina ili kao potreba za dijalizom.³

Mehanizmi bubrežnog oštećenja inhibitorima kontrolnih točaka

Premda je poznato nekoliko patogenetskih mehanizama, nema dovoljno podataka za definitivan zaključak na koji način nastaje oštećenje bubrega uzrokovano ICIs. Jedna hipoteza govori o aktivaciji autoreaktivnih T limfocita koji su izgubili toleranciju na intrinzičke bubrežne antigene. Druga hipoteza uključuje reaktivaciju iscrpljenih T limfocita koji su bili ranije aktivirani nefritogenim lijekovima kao što su inhibitori protonske pumpe (*engl. PPIs*) i nesteroidni protuupalni lijekovi (*engl. NSAIDs*). Također je poznato da tubularne epitelne stanice pokazuju ekspresiju *PD-1* i *PD-L1* na koje se mogu vezati ICIs i uzrokovati oštećenje bubrega. Konačno, ICIs doprinose upalnoj reakciji u okolišu u bubrežnom tkivu, potičući migraciju i aktivaciju efektivnih imunskih stanica, lokalno otpuštanje upalnih citokina i posljedično tome oštećenje bubrega. Zato je bubrežno oštećenje ICIs vrlo teško predvidjeti, a može se pojaviti i nakon dužeg vremena. Najprihvaćenije objašnjenje nastanka bubrežnog oštećenja je da ICIs uzrokuju gubitak tolerancije T limfocita prema prirođenim bubrežnim antigenima tako da nastaje akutni intersticijski nefritis (*engl. AIN*) ili glomerulonefritis, uz prisutnost hipersenzitivnosti uzrokovane lijekovima (*PPIs*, *NSAIDs*, antagonisti vitamina K) koji mogu predstavljati egzogeni antigen ili haptan okidajući tako imunološki odgovor.

Vrste oštećenja bubrega inhibitorima kontrolnih točaka

Najčešći patohistološki nalaz na biopsiji bubrega je akutni tubulointersticijski nefritis (ATIN) u 93% slučajeva.

Međutim, može biti prisutno i oštećenje glomerula, najčešće je to pauci-immuni glomerulonefritis (GN) i renalni vaskulitis, podocitopatije, manje često C3 glomerulonefritis, AA amiloidoza, anti-glomerularna bazalna membranska (GBM) bolest, membranska nefropatija, IgA nefropatija, lupus-sličan nefritis, trombotska mikroangiopatija. Nadalje, mogu istovremeno postojati više vrsta oštećenja i tubula, intersticija i glomerula. U nekim bolesnika renalno oštećenje se može pokazati samo kao poremećaj elektrolita, uključujući hiponatrijemiju zbog endokrinopatija, hipokalijemiju i distalnu tubularnu acidozu.

Incidencija i rizični faktori za imunološki posredovano oštećenje bubrega

Renalno oštećenje povezano s *ICIs* je manje često od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali je sve više prepoznato kao potencijalno ozbiljna komplikacija. Noviji podaci pokazuju veću učestalost pojave oštećenja bubrega zbog *ICIs* nego u početnim studijama. Nedavno objavljena meta-analiza na više od 24000 bolesnika pokazala je incidenciju od 5,7%, s medijanom pojave od oko 108 dana nakon početka liječenja *ICIs*. Veća incidencija može biti posljedica povećana upotrebe *ICIs*, ili povećane osviještenosti za imunološki posredovane nuspojave, kao i zbog nejasne definicije što je akutno bubrežno oštećenje zbog primjene *ICIs*. Ta meta-analiza je također pokazala potencijalne rizične faktore za *AKI*, kao što su starija dob, preegzistentna kronična bubrežna bolest, ipilimumab, kombinacija *ICIs*, ekstrarenalne nuspojave, uzimanje nefrotoksičnih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*, diuretici, *ACEI/ARB*).⁴ Jedna druga meta-analiza je pokazala da dijabetes melitus i genitourinarni tumori povećavaju rizik za nastanak bubrežnih imunološki posredovanih nuspojava. Utjecaj sijela tumora na pojavu oštećenja bubrega kao imunološke nuspojave još zahtjeva daljnja istraživanja. Kombinacija *PD-1/PD-L1* inhibitora i kemoterapije također nosi visoki rizik za pojavu težih oštećenja bubrega.^{5,6}

Dijagnostička strategija za imunološki posredovano oštećenje bubrega

Da bi se rano prepoznalo imunološki posredovano oštećenje bubrega, preporučuje se kontrolirati renalnu funkciju (serumski kreatinin, elektrolite, acidobazni status, urin) prije početka i tijekom liječenja *ICIs*. Ako se oštećenje bubrega potvrdi klinički i biokemijski, najprije je potrebno isključiti druge uzroke kao što su nedavna primjena intravenskog kontrasta, dehidracija, upotreba nefritogenih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*), urinarna infekcija ili opstrukcija. Nekada je vrlo teško dokazati da je oštećenje bubrega stvarno povezano s liječenjem *ICIs* zbog čega je potrebno postojanje jasne dijagnostičke strategije. Ako je povezanost s *ICIs* vrlo vjerojatna, preporučuje se po mogućnosti na multidisciplinarnom timu (MDT) razmotriti biopsiju bubrega radi histološke dijagnoze, pri čemu treba imati u vidu izvodljivost same biopsije (veličinu bubrega, pristupačnost, koagulacijski status), bolesnikovo opće stanje i razumijevanje zašto je to potrebno te hoće li nam nalaz biopsije promijeniti odluku o izboru terapije. Onkološke smjernice ne preporučuju biopsiju bubrega kao prvu metodu dijagnostike, dok se nefrolozi zalažu da se ona više i ranije provodi. Patohistološki nalaz može pomoći da se izbjegne nepotrebno prekidanje liječenja i nepotrebno izlaganje imunosupresivnoj terapiji. Biopsija bubrega je invazivan zahvat i zato je pronalazjenje neinvazivnih markera za definitivnu dijagnozu imunološki posredovanog oštećenja bubrega velika potreba. U praksi mogu pomoći markeri iz urina ili krvi kao što su sterilna piurija, blaga proteinurija, eozinofilija u urinu i serumu, omjer albumin-kreatinin u urinu, C-reaktivni protein (CRP), retinol vezajući protein u urinu i kreatinin u urinu ili IL-9 i TNF u urinu. Trenutno nema nikakvih službenih preporuka jer se mnogi markeri tek istražuju. Jedan od onih koji obećava je solubilni urinarni CD163 (suCD163) pokazatelj intrarenalne infiltracije makrofazima. Također se istražuje pozitronska emisijska tomografija (PET) jer se vidjelo da se 18F-fluorodeoksiglukoza nakuplja u renalnom korteksu kod imunološki posredovanog *ATTN*. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja uloge PET-a u dijagnostici imunološki posredovanog nefritisa.

Liječenje renalnih imunološki posredovanih nuspojava

Rano prepoznavanje i promptno liječenje imunološki posredovanih nuspojava zbog *ICIs* su ključni za održavanje funkcije zahvaćenih organa. Općenito, kada postoji visoki stupanj povezanosti oštećenja bubrega i terapije *ICIs*, prvi korak je prekinuti terapiju i započeti liječenje kortikosteroidima. U većini slučajeva nije presudno nastaviti terapiju *ICIs*, jer se pokazalo da njihovo djelovanje na tumor ostaje i nakon prekida terapije. Uz to potrebne su sve druge potporne mjere kao što je prekid uzimanja nefrotoksičnih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*, *ACEI/ARB*), hidracija bolesnika ili provođenje dijalize. Kao i kod drugih imunološki posredovanih nuspojava, tako i kod *ICIs* povezanih renalnih komplikacija, standard liječenja su kortikosteroidi. Nema jasnih preporuka za provođenje liječenja kortikosteroidima. Onkološke smjernice preporučuju prednizon 0,5–1 mg/kg za gradus 2 *AKI* ili 1–2 mg/kg za gradus 3 i 4. Mogu se davati i pulsne doze kortikosteroida 2–3 dana, osobito ako ima poteškoća s oralnom apsorpcijom zbog gastrointestinalnih nuspojava.^{7,8}

Biopsija bubrega ne bi trebala odgađati početak liječenja kortikosteroidima, ali treba imati na umu da će se nakon više od 7 dana terapije steroidima iz tkiva isprati imunosne infiltrirajuće stanice. Nema jasnih preporuka koliko dugo davati kortikosteroide i kako ih postepeno smanjivati. Preporučuje se davati steroide 8–12 tjedana uz postepeno smanjivanje doze kroz više od 4–6 tjedana zato što *ICIs* mogu ostati vezani za cirkulirajuće limfocite i do 57 dana. Potrebno je imati na umu da dugotrajna primjena kortikosteroida nosi sa sobom komplikacije kao što su dijabetes i infekcije.

Imunološki posredovano bubrežno oštećenje je visoko senzitivno na kortikosteroide i stopa parcijalnog ili kompletnog odgovora je vrlo visoka oko 90%. Stručne preporuke ne razlikuju liječenje AKI na temelju histologije, tako da se kortikosteroidi primjenjuju i kod tubulointersticijskog i glomerularnog oštećenja. U onih koji su refraktorni na kortikosteroidnu terapiju ili imaju nuspojave liječenja, preporučuje se razmotriti uvođenje drugih immunosupresivnih lijekova. Prema stručnim smjernicama, za perzistentno renalno oštećenje više od gradusa 2 nakon tjedan dana terapije kortikosteroidima potrebno je razmotriti uvođenje drugih immunosupresiva kao što su: azatioprin, mjesečni ciklofosamid, ciklosporin, infliksimab ili mikofenolat. Prema dostupnim podacima primjena immunosupresivne terapije i prekid terapije *ICIs* neće pogoršati odgovor tumora na terapiju.

Ponovno uvođenje inhibitora kontrolnih točaka

Teško je odlučiti kojim bolesnicima ponovno uvesti terapiju *ICIs* nakon što su doživjeli teško bubrežno oštećenje. Potrebno je imati na umu sve rizike i koristi ponovne terapije, kao i mišljenje te želje bolesnika. Najbolje bi bilo takve odluke prodiskutirati na multidisciplinarnom timu. Trenutne onkološke smjernice preporučuju trajni prekid terapije *ICIs* u bolesnika koji su imali teže bubrežno oštećenje stupnja 3–4 osim u iznimnim slučajevima. Važno je naglasiti da je često terapija *ICIs* jedina moguća terapija za liječenje nekih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave oporave na prekid terapije *ICIs*, na uvođenje kortikosteroida i na potporne mjere. Također se treba razmotriti princip deeskalacije terapije kod onih koji imaju kombinaciju dva *ICIs*. Bolesnici kojima je ponovno uvedena terapija *ICIs*, a koji su doživjeli imunološki posredovano renalno oštećenje moraju se pažljivo pratiti kako bi se što ranije otkrio ponovni događaj. Ako se bubrežna komplikacija ponovno vrati, u većini slučajeva se preporučuje trajni prekid liječenja *ICIs*.

Inhibitori kontrolnih točaka u bolesnika na dijalizi i transplantiranih

Takvi bolesnici nisu bili uključeni u kliničke studije s *ICIs* i većina podataka o njihovoj učinkovitosti i toksičnosti dolazi iz pojedinačnih prikaza ili prikaza serija bolesnika.

Inhibitori kontrolnih točaka se ne izlučuju putem bubrega niti se odstranjuju dijalizom. Glavni mehanizam razgradnje je intracelularni mehanizam putem lizosomalne degradacije nakon čega slijedi pinocitoza ili receptor posredovana endocitoza. Zbog toga nije potrebna modifikacija doze *ICIs* u bolesnika na dijalizi. Dostupni podaci pokazuju da nema razlike u učinkovitosti *ICIs* niti u učestalosti nuspojava kod onih na dijalizi u odnosu na opću populaciju. Preporuke su da se bolesnicima na dijalizi može ponuditi terapija *ICIs*.

U bolesnika koji imaju transplantirani bubrež još uvijek nema konsenzusa oko primjene *ICIs* zbog njihove velike uloge u toleranciji na vlastite antigena i na presadak zbog čega povećavaju rizik odbacivanja presatka zahtijevajući ponovno uvođenje dijalize. Retrospektivne studije su pokazale visoku stopu učestalosti odbacivanja presatka u oko 40% slučajeva.⁹ Međutim, prema današnjim saznanjima, *ICIs* se mogu primijeniti u bolesnika s transplantiranim bubrežom osobito u onih koji imaju uznapredovali planocelularni karcinom kože i melanom. U današnje vrijeme, terapija *ICIs* se može razmotriti kao opcija liječenja i kod transplantiranih bolesnika imajući u vidu sve koristi i rizike koje ona nosi uz individualizirani pristup i razumijevanje od strane bolesnika.¹⁰ Kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, preporučuje se modifikacija immunosupresivne terapije u smislu povećanja doze kortikosteroida i zamjene takrolimusa u everolimus prije početka terapije *ICIs*. Također postoji dilema ima li možda *CTLA4* manju ulogu od *PD-1* u toleranciji na presadak, tako da bi *CTLA4* inhibitori mogli biti lijek izbora u transplantiranih bolesnika.

Zaključak

Bubrežne komplikacije uzrokovane *ICIs* su manje česte od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali su sve više prepoznate kao potencijalno ozbiljne. Smatra se da će postati sve učestalije što se budu više primjenjivali *ICIs* u liječenju malignih bolesti. Bubrežno oštećenje se najčešće manifestira kao *ATIN*, ali može se javiti i kao oštećenje glomerula ili samo kao poremećaj elektrolita. Iako razumno primijenjena biopsija bubrega može biti ključ dijagnoze, sve se više napora ulaže u istraživanje neinvazivnih dijagnostičkih metoda.

Najvažnije metode liječenja imunološki posredovanog bubrežnog oštećenja su prekid terapije *ICIs* i kortikosteroidi. Međutim, potrebni su uvjerljiviji dokazi o optimalnom trajanju liječenja steroidima i ulozi daljnje immunosupresivne terapije.

Na kraju je važno naglasiti da je često terapija *ICIs* jedina moguća terapija za liječenje malignih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave, pa tako i bubrežne, oporave na prekid terapije *ICIs* i kortikosteroide, zbog čega je jako važno rano prepoznavanje i brzi početak liječenja.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AND THE KIDNEY

MILENA GNJIDIĆ

milenagnjadic5@gmail.com

University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

ABSTRACT: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are humanised monoclonal antibodies that, binding to immune receptors release the break of cancer immune tolerance and enhance the T cell immune response to kill cancer cells. These agents are now widely used in the treatment of many cancers, and currently represent the standard of care for multiple malignancies. Despite improved outcomes with ICIs, the “price to pay” is the risk of autoimmunity, leading to immune-related adverse events (irAEs). Any organ system can be affected, but skin, endocrine system, colon and liver are the most often affected. Renal toxicities associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication. Kidney injury most commonly manifested by acute kidney injury (AKI) in the form of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), but glomerular disease and electrolyte disturbance are important considerations as well. Judicious use of kidney biopsy may be key to diagnosis, but future work is needed to elucidate the role of noninvasive diagnostic approaches. Discontinuation of ICIs and corticosteroid therapy are used in the treatment of ICI-related renal injury, but additional evidence is needed to guide the optimal duration of corticosteroids and the potential role of subsequent-line immunosuppressives. It is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs such as kidney irAEs resolve with temporary drug withdrawal and corticosteroid therapy therefore the early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, kidney immune-related adverse events, corticosteroids

Introduction

Immune checkpoints are the inhibitory receptors on T cells which guard against unfavourable immune responses and maintain self-tolerance. These include programmed cell death 1 or programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1), cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4), lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM3) and others. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are humanised monoclonal antibodies that, binding to these receptors release the break of cancer immune tolerance and enhance the T cell immune response to kill cancer cells. These agents are now widely used in the treatment of many cancers, and currently represent the standard of care for multiple malignancies. The most used ICIs are anti-CTLA4 inhibitors ipilimumab and tremelimumab, anti-PD1 inhibitors pembrolizumab and nivolumab, anti-PDL1 inhibitors atezolizumab, avelumab and durvalumab. Despite improved outcomes with ICIs, the “price to pay” is the risk of autoimmunity, leading to immune-related adverse events (irAEs) and, in some cases, end organ damage. Any organ system can be affected, leading to inflammation or autoimmunity. The skin, endocrine system, colon, and liver are the most often affected. An incidence of irAEs of any grade is between 45% and 83% according to meta-analysis of more than 23000 cancer patients. Severe irAEs (grades 3–5) have been reported in up to 28% of patients. The frequency and severity of irAEs depends on the type of ICI. Anti-CTLA4 inhibitors are more toxic than anti-PD1/PDL1 agents and compared with monotherapies, combined therapies with CTLA4 and PD1 inhibitors increase the risk of irAEs. After treatment initiation irAEs typically occur within the first 3–4 months. However, late onset following prolonged ICI therapy and earlier onset of irAEs have been described.^{1,2}

The contributions of ICIs to kidney toxicity have been neglected and underestimated for several years, but it has now been acknowledged that they lead to acute kidney injury (AKI) which defines as increases in serum creatinine (sCr) or dialysis requirement.³

Mechanisms of kidney damage from immune checkpoint inhibitors

Although several pathogenetic hypotheses have been made, limited data do not allow for definitive conclusions, and the mechanisms of renal damage from ICIs remain undefined. One mechanism is related to the activation of autoreactive T-cells by losing tolerance to an intrinsic renal antigen. Another mechanism may involve the reactivation of exhausted T-cells previously primed by nephritogenic drugs such as proton pump inhibitors

(PPIs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is also known that tubular epithelial cells express PD-1 and PD-L1, ICIs could bind to these receptors and cause kidney injury. Finally, ICIs contribute to an inflammatory environment in the renal tissue, promoting the migration and activation of effector cells, the release of local inflammatory cytokines, and subsequent renal damage. This is why renal toxicity is very hard to predict and can occur after a long period. The most accepted hypothesis is that in the presence of ICI, T cells could potentially lose their tolerance to native kidney antigens causing acute interstitial nephritis or glomerulonephritis with the second cause such as drug-induced hypersensitivity to ICIs in the presence of PPIs, NSAIDs or vitamin K antagonists which may act as exogenous antigens or haptens triggering an immune response.

Types of kidney damage from immune checkpoint inhibitors

The dominant lesion on biopsy is acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) in 93%. However, glomerular lesions have also been reported, the most frequent being pauci-immune glomerulonephritis (GN) and renal vasculitis, podocytopathies, less common C3 glomerulonephritis, AA amyloidosis, anti-glomerular basal membrane (GBM) disease, membranous nephropathy, IgA nephropathy, lupus-like nephritis, thrombotic microangiopathy. Furthermore, an overlap between ATIN and glomerular disease can be noted. In some patients, renal lesions were only revealed by electrolyte disorders, including hyponatremia secondary to endocrinopathies, hypokalaemia and distal tubular acidosis.

Incidence and risk factors for kidney immune-related adverse events

Renal toxicities associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication. Emerging data show a higher ICI-AKI incidence rate than in initial studies. Recently published meta-analysis of more than 24 000 patients demonstrated an incidence of 5.7% and median time interval of about 108 days after ICIs initiation. The higher incidence rate could be due to the expanding use of ICIs, the growing awareness of ICI-related AEs, as well as the unclear definition of ICI-AKI. This meta-analysis also extracted some potential risk factors for AKI such as older age, pre-existing chronic kidney disease, ipilimumab, combined use of ICIs, extrarenal irAEs, concurrent drugs exposure (PPIs, NSAIDs, diuretics, ACEI/ARB).⁴ Another meta-analysis reported even more risk factors and showed that coexisting diabetes mellitus and genitourinary cancers were also associated with increased risk of AKI in ICIs-treated cancer patients. Some potential risk factors deserve further investigation such as the influence of tumour type on the occurrence of ICI-AKI. The combined regimens of PD-1/PD-L1 inhibitors and chemotherapy were also associated with higher incidence of severe AKI.^{5,6}

Diagnostic strategies for kidney immune-related adverse events

Considering the early recognition of ICI-AKI, a complete evaluation of kidney function (serum creatinine, electrolyte changes, acid-base balance and urinalysis) is warranted before starting ICIs treatment and during therapy. If AKI is confirmed clinically and biochemically, it is essential to exclude all other possible causes of renal injuries, including recent exposure to iodinated contrast medium, dehydration, use of nephritogenic drugs (PPIs, NSAIDs), urinary tract infections and obstructive causes. When a patient presents with AKI, the clinician should assess whether it is ICI-related. It can be difficult, which is why a careful strategy helps to elucidate the causal relationship between the patient's clinical and biological signs and the exposure to ICIs. If an ICI-related renal complication is strongly suspected, the kidney biopsy for histological analysis should be discussed with a multidisciplinary team. This discussion should be considered the feasibility of the procedure (kidney size, accessibility, coagulation disorders, anticoagulation retrieval), the patient's general health status, their choice, and feelings about the overall situation, and most importantly, the possible therapeutic changes if the kidney biopsy is performed. Whereas oncological guidelines do not recommend discussing kidney biopsy as a first-line investigative tool, nephrologists oppose this practice. The renal biopsy findings help to avoid unnecessary ICI interruption or needless exposure to immunosuppressive therapy. A kidney biopsy is an invasive procedure and non-invasive markers for the definite diagnosis of ICI-AKI are unmet need. In practice, there are some markers that could help such as sterile pyuria, mild proteinuria, increased urinary and serum eosinophils, urine albumin-creatinine ratio, serum C-reactive protein (CRP), urine retinol binding protein/urine creatinine, urinary IL-9, and TNF. Currently, there is no formal recommendation concerning the non-invasive markers. Soluble urinary CD163 (suCD163) appears to be promising to reflect intra-renal infiltration by macrophages. An increase in 18F-fluorodeoxyglucose uptake in the renal cortex was described in ICI-related ATIN. However, further studies

are needed to determine whether positron emission tomography (PET) is a valid diagnostic test for immune-mediated nephritis.

Management of kidney immune-related adverse events

The early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial for preserving organ function. When ICI-related renal injury is strongly suspected, in general, the first step includes temporarily discontinuing ICI treatment and starting steroid therapy. In most instance, continuing treatment with ICI is not urgent because it is established that the benefit on the tumour lasts even after treatment is discontinued. In addition, all supportive care should be initiated such as stopping associated medications (PPIs, NSAIDs, ACEI/ARB), hydration of the patient or application of renal replacement therapy. As well as in other irAEs, corticosteroids are the standard of care for ICI-related renal complications. There is no precise recommended protocol. However, the oncological guidelines recommend prednisone 0.5–1mg/kg for grade 2 AKI or 1–2mg/kg for grade 3 and 4. Pulse intravenous doses could be administered for 2–3 days, especially if oral absorption is not safe because of associated digestive irAEs.^{7,8} A kidney biopsy should not delay the initiation of corticosteroids. Although, if corticosteroids have been administered for more than 7 days before histological analysis, a "wash out" theory of infiltrating cells should be considered. Duration of steroid therapy and speed of taper is not well studied. A protocol of at least 8–12 weeks is suggested following by taper of over 4–6 weeks. Namely, ICIs can remain bound to the circulating lymphocytes for up to 57 days. The long-term use of steroids should consider the risk of complications such as diabetes and infections. ICI-AKI is usually highly sensitive to corticosteroids with approximately 90% of cases have partial or complete remission. The treatment guidelines do not distinguish between types of kidney injury associated with ICI, between tubulo-interstitial or glomerular diseases. For patients with corticosteroid-refractory disease or significant side effects from treatment, switching or adding other immunosuppressive agents should be considered. According to the guidelines, for persistent AKI above grade 2 after one week of steroid therapy, adding one of the following agents: azathioprine, monthly cyclophosphamide, cyclosporine, infliximab, or mycophenolate should be considered. The most available data indicate that immunosuppressive treatment and discontinuation of ICIs do not negatively affect tumour response.

Immune checkpoint inhibitors rechallenge.

It is hard to decide which patients should be rechallenged after experiencing serious AKI. This decision should consider the risks and benefits of retreatment, as well as the patient's preference to resume therapy. Ideally, every decision should also be discussed in a multidisciplinary team. Current oncology guidelines support the permanent discontinuation of ICIs in patients with severe renal toxicity (grades 3–4), except in selected situations. It is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs resolve with temporary drug withdrawal, corticosteroid therapy and supportive care. It is also recommended a de-escalation approach (using only one ICI agent) is preferred when dual checkpoint blockade was the original treatment modality. Patients with history of renal irAEs should be carefully monitored when resuming immunotherapy for early identification of a new event. If a subsequent immune-mediated renal injury occurs, permanent discontinuation is advised in most instances.

Immune checkpoint inhibitors in dialysis patients and kidney transplant recipients

These patients have been largely excluded from clinical trials involving ICIs and the most data on their efficacy and safety have mostly been from case reports and series.

ICIs are not dependent on renal clearance nor are they removed via dialysis. Intracellular catabolism via lysosomal degradation following pinocytosis or receptor-mediated endocytosis is the main mechanism of elimination. And there is no need to recommended dose modifications for ICIs in dialysis patients. Available data show similar efficacy and rates of irAEs in patients receiving dialysis as well as in general population. At present, dialysis patients should still be considered for immunotherapy. There is no consensus on usage of ICIs in kidney transplant recipients. Immune checkpoint inhibitors play an important role in self- and allograft-tolerance and increase the risk of allograft rejection requiring dialysis. Retrospective studies showed high rejection rates about 40%.⁹ However, based on current knowledge, ICIs could be offered to kidney transplant patients especially with advanced cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma. The use of ICIs should be carefully considered with the benefits versus risks of allograft rejection weighed up on case-by-case basis as part of shared decision-making with patients.¹⁰ To prevent rejection, suggestions have been made for the modification of immunosup-

pression increasing the dose of steroids and switching calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors prior to initiation of ICIs. There is also an ongoing debate on whether CTLA4 plays a lesser role than PD-1 pathway in transplant tolerance and maybe CTLA4 inhibitor would be the drug of choice for transplant recipients.

Conclusion

Kidney complications associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication and will become more frequent as the use of ICIs for various malignancies increases. Kidney injury most manifested by AKI in the form of ATIN, but glomerular disease and electrolyte disturbance are important considerations as well. Judicious use of kidney biopsy may be key to diagnosis, but future work is needed to elucidate the role of non-invasive diagnostic approaches.

Discontinuation of ICIs and corticosteroids are the cornerstone in the treatment of ICI-related renal injury, but additional evidence is needed to guide the optimal duration of corticosteroid therapy and the potential role of subsequent-line immunosuppressives.

Finally, it is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs such as kidney irAEs resolve with temporary drug withdrawal and corticosteroids. Therefore, the early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial.

LITERATURA / REFERENCES

1. Longhitano E, Muscolino P, Lo Re C, Ferrara SA, Cernaro V, Gembillo G, et al. Immune checkpoint inhibitors and the kidney: a focus on diagnosis and management for personalised medicine. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 21;15(6):1891.
2. Rao Ullur A, Cote G, Pelletier K, Kitchlu A. Immunotherapy in oncology and the kidney: a clinical review of the evaluation and management of kidney immune-related adverse events. *Clin Kidney J*. 2023 Jan 28;16(6):939–51.
3. Belliere J, Mazieres J, Meyer N, Chebane L, Despas F. Renal complications related to checkpoint inhibitors: diagnostic and therapeutic strategies. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 30;11(7):1187.
4. Liu C, Wei W, Yang L, Li Y, Yi Cheng, Pu Y, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 May 29;14:1173952.
5. Chen P, Zhu J, Xu Y, Huang Q, Su J, Gao Z, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database. *BMC Nephrol*. 2023 Apr 22;24(1):107.
6. Trisal SR, Low G, Pathan F, Komala MG. Kidney adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Mar 31;18(7):843–9.
7. *Management of immunotherapy-related toxicities*. NCCN Guidelines version 2.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines>
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicity from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022. Available from: <https://www.esmo.org>
9. Alzahrani N, Al Jurdi A, Riella LV. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023 Feb 1;28(1):46–54.
10. Ferrandiz-Pulido C, Leiter U, Harwood C, Proby CM, Guthoff M, Scheel CH, et al. Immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with advanced skin cancers – emerging strategies for clinical management. *Transplantation*. 2023 Jul 1;107(7):1452–62.

OČUVANJE PLODNOSTI NAKON NEOADJUVANTNOG KEMORADIOTERAPIJSKOG LIJEČENJA U BOLESNICA S RAKOM REKTUMA

Fertility preservation in women after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer management

MARKO LOVRIĆ¹, Josip Mavrek², Katarina Čular¹, Dora Gudelj¹, Kristina Kanceljak¹, Tonči Vodopić³, Majana Soče¹, Sanda Bubanović⁴, Hrvoje Silovski^{2,5}

markolovra@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za kirurgiju

³ Opća bolnica Varaždin

• Odjel za Patologiju, Citologiju i Sudsku medicinu

⁴ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

⁵ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

SAŽETAK: Globalno gledano, učestalost kolorektalnog raka raste u bolesnika mlađih od 50 godina čiji tumori su obično agresivnih karakteristika i uznapredovalog stadija u trenutku postavljanja dijagnoze. U navedenoj skupini bolesnika, jedna trećina svih slučajeva u vezi je s nasljednim sindromima raka poput Lynch sindroma i obiteljske adenomatozne polipoze. Trenutačne NCCN smjernice predlažu iste protokole liječenja za kolorektalni rak dijagnosticiran u mlađih kao i u starijih bolesnika. Očuvanje plodnosti jedan je od najvažnijih čimbenika pri odabiru optimalnog protokola liječenja u mlađih bolesnika. Potencijalni pokazatelji gubitka plodnosti tijekom ili nakon onkološkog liječenja su amenoreja, odstupanja od očekivanih razina estradiola, folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) i antimullerovog hormona (AMH) u krvi bolesnica, mogu ukazivati na potencijalno oštećenje funkcije jajnika. Radioterapija može uzrokovati preuranjenu menopauzu zbog niske srednje smrtonosne doze za oocite, a izaziva i strukturalne promjene maternice i jajovoda. U bolesnica liječenih radioterapijom veća je učestalost trudnoća s nepovoljnim ishodom poput niske porođajne težine, prijevremenog poroda i novorođenčadi male za gestacijsku dob, dok su bolesnice sklonije krvarenju nakon poroda. Zbog strukturalnih oštećenja maternice porod će često biti potrebno završiti carskim rezom ili upotrebom forcepsa. U svrhu očuvanja plodnosti u bolesnica s rakom danas se najčešće primjenjuje krioprezervacija oocita. Preporuča se krioprezervacija 10 do 15 oocita kako bi se optimizirala vjerojatnost trudnoće. Transpozicija jajnika koristi se kada je radioterapija dio protokola liječenja, a kako bi se izmještanjem izvan polja zračenja očuvala funkcija jajnika. Druge dvije metode očuvanja plodnosti u bolesnica s rakom su krioprezervacija tkiva jajnika i embrija. Postizanje uspješne trudnoće nakon radioterapije raka rektuma s točno definiranom dozom još uvijek predstavlja izazov. Dodatne čimbenike poput životne dobi, prethodne izloženosti zračenju ili gonadotoksičnim lijekovima te anatomske nenormalnosti, treba uzeti u obzir pri odabiru optimalnog modaliteta zračenja.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, radioterapija, neplodnost, krioprezervacija

ABSTRACT: Globally, the incidence of colorectal cancer is increasing among patients younger than 50 years of age. Younger patients usually have more aggressive tumor characteristics and more advanced stages of disease at the time of diagnosis. One third of cases are linked to hereditary cancer syndromes such as Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. The current NCCN guidelines suggest the same treatment regimens for both early and late onset colorectal cancer. Fertility preservation is one of the most important factors when choosing the right cancer treatment for young female patients. Potential signs of fertility loss could be amenorrhea, abnormalities of estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and Anti-mullerian hormone (AMH) levels which can also predict potential ovarian damage. Radiotherapy can cause premature ovarian failure due to low median lethal dose for oocytes as well as structural changes to the uterus and fallopian tubes. Female patients who underwent radiotherapy have higher prevalence of adverse pregnancy outcomes such as low birth weight, preterm delivery and small for gestational age infants. Due to uterus damage, they are more likely to require a cesarean section or forceps and are more prone to postpartum hemorrhage. Few methods are used for fertility conserving. Oocyte cryopreservation is currently the first choice for fertility preservation in cancer patients.

Cryopreservation of 10 to 15 oocytes is recommended to ensure the probability of pregnancy. Ovarian transposition is used when radiation therapy is part of a treatment regimen as it removes ovaries out of the radiation field to preserve their function. Ovarian tissue and embryo cryopreservation represent another less preferred method used in cancer patients. Achieving a successful pregnancy after rectal cancer in patients who underwent radiochemotherapy is still challenging to physicians. Other factors such as age, previous exposure to radiation or gonadotoxic drugs and anatomical abnormalities should be regarded when deciding radiotherapy dosage.

Keywords: colorectal cancer, radiotherapy, infertility, cryopreservation

Uvod

Globalno, učestalost kolorektalnog raka raste te se procjenjuje se da će za 10 godina 25% novootkrivenih slučajeva rektuma biti dijagnosticirano u bolesnika mlađih od 50 godina. Mlađi bolesnici obično imaju tumore agresivnih karakteristika, uznapredovalog stadija u trenutku dijagnoze te gube više godina života zbog bolesti nego stariji.¹ U bolesnika s ranim razvojem raka kolorektuma, prije pedesete godine života, u otprilike 30% slučajeva postoji povezanost s nasljednim sindromima raka, a u oko 50% slučajeva radi se o sporadičnom raku koji nije u vezi s klasičnim čimbenicima rizika poput pretilosti, pušenja, sjedilačkog načina života i konzumacije suhomesnatih proizvoda.² Nasljedni sindromi raka mogu se podijeliti na polipozne i nepolipozne. Polipozni sindromi obuhvaćaju obiteljsku adenomatoznu polipozu, koja je povezana s mutacijom APC gena, Peutz-Jegher-ov sindrom, sindrom juvenilne polipoze i Li-Fraumenijev sindrom. Sindrom nepolipoze poznat je i kao Lynch sindrom i najčešći je nasljedni sindrom uz vezi s povećanim rizikom razvoja kolorektalnog raka.³ Najčešći mutacijski mehanizmi u vezi s razvojem kolorektalnog raka su genomski nestabilnost – mikrosatelitska i kromosomska nestabilnost kao i epigenetske promjene poput metilacije DNA – posebno metilacije CpG otoka.⁴

Neke su studije pokazale da je kolorektalni rak koji se razvija rano u životu, uglavnom mikrosatelitski stabilan, u vezi je s pozitivnom obiteljskom anamnezom te češće lokaliziran u lijevom dijelu debelog crijeva u usporedbi s kolorektalnim rakom u starijih. Klinički simptomi ranog kolorektalnog raka su bolovi u trbuhu, rektalno krvarenje, anemija, promjene u načinu pražnjenja stolice, gubitak tjelesne mase i smanjen apetit. Rezultati studija pokazuju da se kolorektalni rak u bolesnika mlađe životne dobi značajno češće prezentira kao metastatska bolest u trenutku postavljanja dijagnoze u usporedbi s kolorektalnim rakom u starijih. Nadalje, kolorektalni rak u mlađih češće bude veći od 5 cm, karakteriziran zahvaćenošću više regionalnih limfnih čvorova te češće pokazuje perineuralnu invaziju tumorskim stanicama.⁵ Trenutačno, NCCN smjernice preporučuju iste protokole liječenja u mlađih i starih bolesnika s rakom kolorektuma, bilo u kurativnom ili palijativnom pristupu. Uz naglasak da mlađi bolesnici, s dijagnozom kolorektalnog raka ranije tijekom života, budu liječeni radioterapijom u svim stadijima te češće primaju zahtjevnije i agresivnije adjuvantne kemoterapijske protokole u usporedbi sa starijim bolesnicima u kojih je kolorektalni rak dijagnosticiran kasnije tijekom života.⁶

Rasprava

Jedan od vrlo važnih čimbenika pri odabiru optimalnog liječenja u mlađih bolesnica jest očuvanje plodnosti. Gubitku funkcije jajnika, osim samog onkološkog liječenja mogu pridonijeti i drugi čimbenici poput genskih polimorfizama koji definiraju životnu dob žene u trenutku menopauze te genetski predodređen način metaboliziranja pojedinog lijeka. Jedan od prvih znakova potencijalnog gubitka plodnosti je amenoreja. Nenormalne vrijednosti estradiola, folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i antimullerovog hormona (AMH) u krvi također mogu predvidjeti potencijalno oštećenje funkcije jajnika. AMH je poželjan prediktivni biomarker u bolesnica s rakom jer je rani prediktor smanjene ovarijalne rezerve. Može se koristiti prije početka, tijekom i nakon onkološkog liječenja poradi procjene rezerve jajnika kako bi se pouzdanije mogli definirati potencijalni kandidati u kojih bi bilo indicirano provesti postupke očuvanja plodnosti.⁷ Dobro je poznato da i liječenje kemo- i radioterapijom vrlo toksično za ovarijalnu rezervu u žena. Broj primordijalnih folikula je konačan i ne može se obnoviti tijekom života žene. Bolesnice koje su preživjele rak imaju značajno niži očekivani broj uspješnih trudnoća, što je uzrokovano smanjenim brojem folikula te strukturnim oštećenjem maternice i jajovoda. U bolesnica liječenih radioterapijom veća je učestalost trudnoća s nepovoljnim ishodom poput niske porođajne težine, prijevremenog poroda i novorođenčadi male za gestacijsku dob, a same bolesnice sklonije su krvarenju nakon poroda.⁸

Učinak radioterapije na plodnost žena

Radioterapija u mlađih žena može imati dugoročne učinke na plodnost ovisno o dobi, dozi i zračenju regiji. Može dovesti do preuranjene menopauze budući je srednja letalna doza (LD50) za oocyte samo oko 2 Gy. Učinak

radioterapije ovisi o dobi bolesnice i srednjoj dozi frakcionirane radioterapije koja je primijenjena na tkivo jajnika i maternicu. Kastracijska doza je ona koja dovodi do prijevremenog gubitka funkcije jajnika u 97,5% bolesnica, a smanjuje se s povećanjem životne dobi bolesnica. U trenutku rođenja iznosi oko 20,3 Gy, u dobi od 10 godina – 18,4 Gy, u dobi od 20 godina – 16,5 Gy, u dobi od 30 godina – 14,3 Gy i samo 6 Gy u žena nakon 40 godina.⁹ Učinak radioterapije na ženski reproduktivni sustav očituje se prvenstveno anatomskim promjenama maternice i nizom učinaka vezanim uz ishod trudnoće i poroda.

Najizraženiji učinak radioterapije jest strukturalni koji je vidljiv na maternici. Postoje prilično čvrsti dokazi da radioterapija može uzrokovati oštećenje glatkih mišićnih vlakana koja zatim budu zamijenjene fibroznom tkivom. Nekoliko je studija pokazalo kraću duljinu maternice, smanjenje volumena i tanju stijenku miometrija u žena prethodno izloženih radioterapiji. Maternica je pokretni organ, tijekom te se tijekom radioterapije mogu se pojaviti značajni pokreti u različitim smjerovima. Ovaj čimbenik treba uzeti u obzir kako bi se smanjio rizik isporuke prevelike doze zračenja na okolne organe. Učinak je to značajniji ako se radioterapija provodi u bolesnica prije puberteta. Ovaj učinak se može djelomično umanjiti primjenom hormonskog nadomjesnog liječenja. Također je dokazano da radioterapija može smanjiti pulsatilnost arterija maternice pri čemu dolazi do povećanog tlaka i otpora u krvnim žilama maternice. Ovaj se učinak može prepoznati po odsutnosti dopler signala u arterijama maternice. Radioterapija, kao i kemoterapija, smanjuje volumen jajnika i broja folikula. Provedeno je nekoliko studija na životinjama koje su ispitivale učinak radioterapije na populacije matičnih stanica endometrija no dugoročne učinke istih potrebno je pričekati i dodatno istražiti.¹⁰

Najveći rizik od neplodnosti, pobačaja, intrauterinog zastoja u rastu i niske porođajne težine javlja se unutar godinu dana po provedenoj radioterapiji. Bolesnice koje su preživjele rak i uspješno začele, obično zahtijevaju porod carskim rezom kako bi se izbjegla ruptura maternice. Zabilježeno je nekoliko slučajeva rupture maternice u ranim gestacijskim fazama zbog male, atrofirane maternice s prevladavajućim fibroznom i ožiljnim tkivom. Nekoliko radova opisalo je u bolesnica prethodno liječenih radioterapijom male maternice u odnosu na gestacijsku dob njihovog djeteta. Literaturni podaci navode i smanjenje protok krvi između maternice i posteljice te nenormalnu placentaciju. U ovih bolesnica povećan je rizik prijevremenog poroda i mrtvorodenosti. Mladi bolesnici s rakom rektuma češće primaju intenzivnu i agresivnu terapiju, što dovodi do urinarne i spolne disfunkcije te su posebno osjetljivi na razvoj neplodnosti povezane s liječenjem.^{8,9}

Postupci za očuvanje plodnosti

Postoji nekoliko postupaka za očuvanje plodnosti koji se rade kod pacijentica s rakom rektuma. Transpozicija jajnika se koristi kada je radioterapija dio plana liječenja. Ne može se koristiti kao opcija očuvanja fertilitnosti u slučaju oštećenja jajnika izazvanog kemoterapijom. Transpozicija jajnika izvan polja zračenja može očuvati funkciju jajnika. Obično se izvodi tako da se jajnici pozicioniraju iznad grebena ilijačnih kosti kako bi se udaljili od polja zračenja. Ovom metodom moguće je očuvanje funkcije jajnika u 50–80 % slučajeva. U trenutku propisivanja i planiranja terapije zračenjem posebna pažnja posvećuje se transponiranom jajniku koji se konturira kao rizični organ i održava na dozi ispod 3Gy. Nakon transpozicije, doza zračenja jajnika smanjuje se na približno 5–10 % doze za jajnike u njihovom fiziološkom položaju. Ovaj se postupak provodi laparoskopski ili rjeđe laparotomijom. Njegova je prednost mogućnost brzog početka radioterapije. Očuvanje funkcije jajnika nakon provedenog zahvata kreće se između 16% i 90%. Spomenute varijacije u stopama očuvanja funkcije jajnika posljedica su nemogućnosti preciznog mjerenja i sprječavanja raspršenog zračenja. Uočene su komplikacije transpozicije jajnika koje uključuju priraslice, stvaranje benignih cista na jajnicima, kronične bolove u trbuhu, pa čak i metastaze u transponiranim jajnicima. Po provedenom onkološkom liječenju, a u svrhu ostvarenja trudnoće, u nekim će slučajevima biti potrebna primjena postupaka *in vitro* oplodnja (IVF) ili ortotopska retranspozicija jajnika.¹¹

Krioprezervacija oocita trenutno predstavlja metodu prvog izbora u očuvanju plodnosti bolesnica oboljelih od raka. Preporuča se krioprezervacija između 10 i 15 oocita kako bi se vjerojatnost trudnoće bila dovoljno velika. U slučajevima pohrane većeg broja jajnih stanica, veća je i vjerojatnost naknadne trudnoće. Manje je vjerojatno da će se ova korelacija uočiti i u bolesnica starijih od 35 godina zbog utjecaja dobi na kvalitetu oocita i povećane vjerojatnosti kromosomskih nenormalnosti. Postupak prikupljanja sastoji se od nekoliko koraka. Prvi korak podrazumijeva stimulaciju jajnika pomoću gonadotropina i obično traje između 10 i 12 dana. Potom slijedi transvaginalna punkcija jajnika s aspiracijom folikula za uzimanje oocita. Po prikupljanju oocita moguće je započeti s onkološkim liječenjem. Stimulacija se može nasumično pokrenuti u bilo kojoj fazi menstrualnog ciklusa. U slučajevima slabog odgovora na primijenjene postupke stimulacije, ako početak kemoradioterapijskog liječenja to dopušta, može se provesti i nekoliko stimulacija u istom ciklusu (DuoStim) kako bi se povećao broj

oocita pogodnih za aspiraciju. Komplikacije uključuju torziju jajnika, hemoperitoneum, infekciju ili sindrom hiperstimulacije jajnika, koji je minimalan ako su se koristili agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH). Prilikom korištenja prethodno kriokonzerviranih jajnih stanica i embrijima dobivenim iz tih jajnih stanica nije primijećena statistički značajna razlika u učestalosti kromosomskih abnormalnosti, urođenih mana ili nedostataka u razvoju djece rođene iz takvih postupaka.^{11,12}

Krioprezervacija tkiva jajnika indicirana je u bolesnica koje moraju žurno započeti s onkološkim liječenjem, za bolesnice pretpubertetske dobi i bolesnice s hormonski ovisnim tumorima u kojih je kontraindicirana stimulacija jajnika. Učinkovitija je u bolesnica mlađih od 35 godina, a provodi se u dva kirurška zahvata. Prvi zahvat podrazumijeva ekstrakciju tkiva jajnika koja uključuje djelomičnu ili potpunu ooforektomiju i dekortikaciju te drugi zahvat reimplantacije tkiva jajnika u kontralateralni jajnik ili stijenku zdjelice. Ova tehnika se još uvijek smatra eksperimentalnom i ne predstavlja standardni postupak. Uvijek je potrebno rutinski učiniti patohistološku analizu tkiva jajnika kako bi se isključila mogućnost postojanja mikrometastaza. Gubitak funkcionalne sposobnosti tkiva jajnika uglavnom se događa nakon reimplantacije zbog ishemije i kasnijeg folikularnog izgaranja. Kao rezultat ove tehnike zabilježeno je više od 100 živorođene djece, začete spontano ili potpomognutom oplodnjom.¹²

Krioprezervacija embrija se također koristi za očuvanje plodnosti u bolesnica u kojih je planirano provođenje kemoradioterapije. Embrij je vrlo otporan na oštećenja krioprezervacijom. Zabilježene su stope preživljavanja nakon odmrzavanja od 35–90% i stope implantacije od 8–30%. Uz mogućnost krioprezerviranja više embrija, zabilježena je kumulativna stopa trudnoće od čak 60%. Preduvjeti za krioprezervaciju embrija su dostupni plodni muški partner ili donor sjemena te stimulacija jajnika koja prethodi vađenju jajnih stanica za in vitro oplodnju. Ovaj postupak se ne preporučuje u bolesnica u kojih je hitno potrebno započeti kemoradioterapijsko liječenje. Konačno, hormonski ovisne zloćudne bolesti, poput nekih podtipova raka dojke, teoretski mogu napredovati posljedično stimulacijama jajnika.¹¹

Krioprezervacija oocita, tkiva jajnika ili embrija su standardne metode očuvanja plodnosti u mladih žena oboljelih od karcinoma. Dok je oporavak funkcije jajnika moguć nakon krioprezervacije tkiva jajnika, oocita/embrija, ove metode ne štite od rizika od preuranjene ovarijske insuficijencije izazvane onkološkim liječenjem. Za očuvanje funkcije jajnika, jedina preporučena metoda liječenja je primjena agonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) tijekom kemoterapije. Liječenje GnRH agonistima je razvijeno kao opcija za smanjenje rizika od gonadotoksičnosti kako bi se izbjegle negativne posljedice ovarijske insuficijencije u premenopausalnih žena (uključujući bolesnice starije od 40 godina u trenutku dijagnoze) koje primaju citotoksičnu terapiju. Utjecaj nedostatka estrogena zbog ranog gubitka funkcije jajnika na kvalitetu života i dugoročno opće zdravlje ovih bolesnica ne treba podcjenjivati. Stoga je važno tijekom razvijanja plana o liječenju raka razgovarati i o riziku preuranjene ovarijske insuficijencije, jer se metoda liječenja GnRH agonistima može ponuditi i bolesnicama koji nisu zainteresirani za očuvanje plodnosti.¹³

Zaključak

Onkofertilitet je multidisciplinarno područje u ekspanziji budući da je napretkom u postavljanju dijagnoze, liječenju i značajnom poboljšanju preživljenja bolesnika s rakom, kvaliteta života postala izrazito važna. Dok je znanje o neplodnosti dobrom opisano među osobama koje su preživjele rak, populacija s rakom rektuma je s aspekta onkofertiliteta nedovoljno istražena. Očuvanje plodnosti često zanemaruju liječnici kao i pacijenti. Primarni fokus onkologa je na dijagnozi i liječenju raka kojem se pristupa što je moguće ranije, a što ograničava vrijeme za provođenje postupaka očuvanja plodnosti. Mladi bolesnici, također, prioritet daju liječenju raka te smatraju da je očuvanje plodnosti sekundarno u odnosu na liječenje.¹⁴

U žena oboljelih od raka rektuma, očuvanje plodnosti predstavlja veliki medicinski problem zbog anatomske blizine reproduktivnog sustava što kirurško i radioterapijsko liječenje čini izazovnim. Do sada nije postignut jasan konsenzus o optimalnoj dozi zračenja kako bi se izbjeglo funkcionalno zatajenje maternice, a s druge strane kako bi se i optimalno liječila osnovna maligna bolest. Neke studije u kojima je provedeno zračenje cijelog tijela dokazale su da doza od 14 Gy može biti kompatibilna s trudnoćom. Neke studije ukazuju na sličnost maternice s drugim žljezdanim organima i preporučuju da granica ne bude veća od 20–25 Gy. Minimiziranje rizika od prevelikog zračenja maternice može se postići pomoću modernih tehnika zračenja poput računalne tomografije stožastim snopom (CBCT) te tehnika koja se koristi za praćenje interfrakcijskog gibanja maternice. Postizanje uspješne trudnoće nakon radioterapije raka rektuma s točno definiranom dozom još uvijek je izazov za liječnike. Dodatne čimbenike poput životne dobi, prethodne izloženosti zračenju ili gonadotoksičnim lijekovima te ana-

tomske nenormalnosti, treba uzeti u obzir pri odabiru optimalnog modaliteta zračenja. U ovom trenutku, dozu zračenja u liječenju raka rektuma, ipak treba prilagoditi potrebama liječenja osnovne maligne bolesti i pod cijenu smanjenje vjerojatnosti ostvarivanja trudnoće po završetku onkološkog liječenja.^{9,10}

LITERATURA / REFERENCES

1. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset Colorectal Cancer is Distinct From Traditional Colorectal Cancer. *Clin. Color. Cancer*. 2017;16:293–9.e296.
2. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol. Oncol*. 2019;13:109–31.
3. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044–58.
4. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol. Lett*. 2018;16:9–18.
5. Ullah F, Pillai AB, Omar N, Dima D, Harichand S. Early-Onset Colorectal Cancer: Current Insights. *Cancers*. 2023 Jun 15;15(12):3202.
6. Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Jul;12(7):1028–59.
7. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Mar 1;3(1):pkz008.
8. Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):161–73.
9. Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, et al. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Biomed Pap*. 2021 Mar 12;165(1):99–101.
10. Mariani S, Chiloiro G, Villa P, Meldolesi E, Barbaro B, Di Giorgio A, et al. Fertility preservation in chemo-radiotherapy for rectal cancer: A combined approach. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Nov;19:77–9.
11. Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Aug;23(8):735–43.
12. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Roviroso Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022 Feb;24(2):227–43.
13. Arecco L, Ruelle T, Martelli V, Boutros A, Latocca MM, Spinaci S, et al. How to Protect Ovarian Function before and during Chemotherapy? *J Clin Med*. 2021 Sep 16;10(18):4192.
14. Stal J, Yi SY, Cohen-Cutler S, Gallagher P, Barzi A, Freyer DR, et al. Fertility Preservation Discussions Between Young Adult Rectal Cancer Survivors and Their Providers: Sex-Specific Prevalence and Correlates. *The Oncologist*. 2022 Jul 5;27(7):579–86.

MIJELODISPLASTIČNI SINDROM DIJAGNOSTICIRAN TIJEKOM LIJEČENJA RIBOCIKLIBOM HORMONSKI POZITIVNOG, HER2 NEGATIVNOG METASTATSKOG RAKA DOJKE – PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

Myelodysplastic syndrome diagnosed in the course of ribociclib therapy of hormone positive, Her2 negative metastatic breast cancer – a case report and literature review

MATEA BILIĆ-PAVLINOVIĆ¹, Tony Rumora¹, Laura Barta¹, Elena Cahun¹, Tihana Friščić Mutić², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

bilicka161@gmail.com

¹ Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

² Opća bolnica Karlovac
• Odjel interne medicine, onkologije i hematologije

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: Mijelodisplastični sindromi skupina su različitih poremećaja ranih mijeloidnih progenitorskih stanica u kojima koštana srž stvara displastične krvne stanice različitih loza. Najčešće se dijagnosticiraju u starijoj životnoj dobi te se klinički dijele na primarni MDS – nepoznate etiologije i sekundarni – jasne etiopatogeneze koja je često povezana s prethodnim onkološkim liječenjem. Prikazujemo sedamdeset jednogodišnju bolesnicu kojoj je inicijalno u dobi od 58 godina postavljena dijagnoza ranog, hormonski ovisnog, HER2 negativnog raka dojke visoke proliferacije (ER 100%, PR 0%, Ki-67 49%). Bolesnica je bila liječena kirurški i onkološki te je redovito kontrolirana. Više od dvije godine po završetku adjuvantne antihormonalne terapije dolazi do progresije

bolesti u kosti. Započeto je liječenje prvom linijom za metastatski hormonski pozitivni, HER2 negativni rak dojke inhibitorom aromataze letrozolom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorom ribociklibom. Pet godina nakon početka liječenja ribociklibom u laboratorijskim nalazima verificirana je pancitopenija u sklopu koje je zabilježena i makrocitna anemija što je potaklo sumnju na razvoj sekundarnog oblika MDS-a što je naknadno potvrđeno analizom koštane srži. U svrhu liječenja novonastalog mijelodisplastičnog sindroma u terapiju je uveden 5-azacitidin uz sada reduciranu dozu ribocikliba za liječenje primarne bolesti dojke. Trenutačno, trajanje praćenja u registracijskim studijama, kako za ranije započete studije liječenja s CDK4/6 inhibitorima u uznapredovaloj bolesti, a osobito za recentnije studije u ranom raku dojke, je relativno kratko te stoga nema dovoljno podataka o kasnoj toksičnosti navedene terapije. Potrebna su daljnja istraživanja temeljena na dugotrajnoj primjeni i pažljivo bilježenje toksičnosti liječenja CDK4/6 inhibitorima. Ključne riječi: mijelodisplastični sindromi; CDK inhibitori; ribociklib; karcinom dojke; 5-azacitidin.

Ključne riječi: mijelodisplastični sindrom; CDK inhibitori; ribociklib; rak dojke; 5-azacitidin

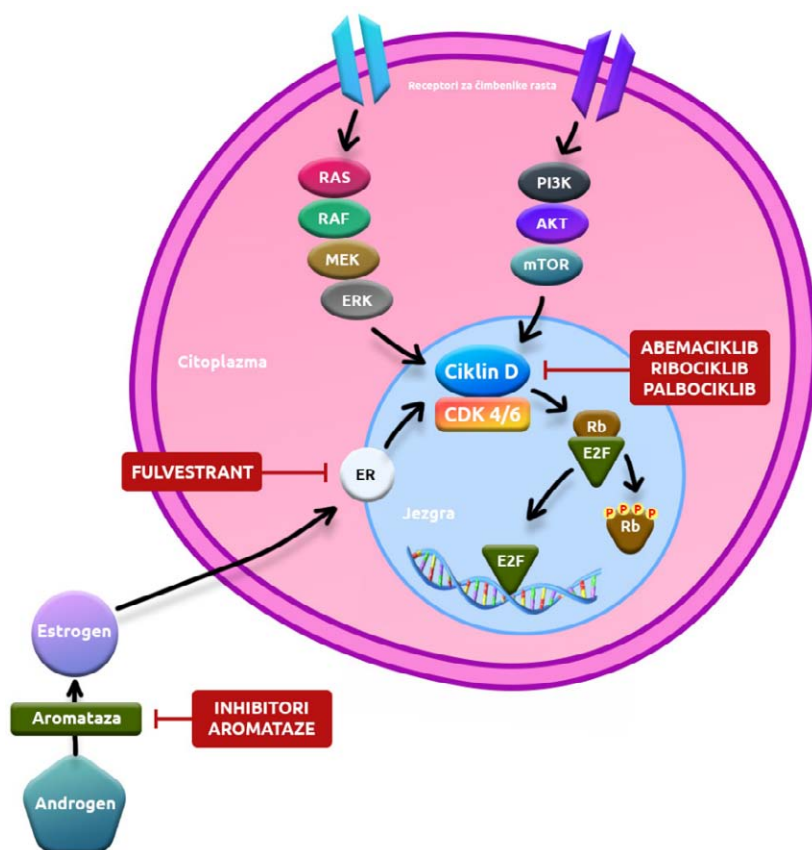
ABSTRACT: Myelodysplastic syndromes can be defined as a group of different disorders involving early myeloid progenitor cells, in which bone marrow produces dysplastic blood cells of various lineages. They are most diagnosed in older patients and are clinically divided into primary MDS of unknown etiology and secondary MDS with a clear etiopathogenesis often associated with previous oncological treatments. We present a seventy-one-year-old female, who was initially diagnosed with hormone-dependent, HER2 negative, highly proliferative (estrogen receptor ER 100%, progesterone receptor PR 0%, Ki-67 49%), early breast cancer at the age of 58. The patient underwent surgical and oncological treatments and underwent regular follow-ups. More than two years after finishing adjuvant endocrine therapy, bone metastases occurred. First-line treatment, aromatase inhibitor therapy (letrozole) in combination with CDK 4/6 inhibitor ribociclib, was initiated. Five years after the beginning of ribociclib treatment, laboratory findings revealed pancytopenia including macrocytic anemia, raising suspicion of the secondary MDS development, which was confirmed by bone marrow analysis. To address the newly diagnosed myelodysplastic syndrome, 5-azacitidine treatment was commenced together with the continuation of a reduced dose of ribociclib for metastatic breast cancer control. Currently, there is lack of long-term follow-up data in registrational studies, both for earlier initiated studies with CDK4/6 inhibitors in advanced disease and especially for more recent studies in early breast cancer. Due to the relatively short follow-up, there is insufficient data on the late toxicity and therefore further research based on long-term treatment and careful monitoring of toxicity with CDK4/6 inhibitors is necessary.

Keywords: myelodysplastic syndrome; CDK inhibitors; ribociclib; breast cancer; 5-azacitidin.

Uvod

Mijelodisplastični sindromi (MDS) skupina su različitih poremećaja ranih mijeloidnih progenitorskih stanica u kojima koštana srž stvara displastične krvne stanice različitih loza.¹ Klinički se dijele na primarni MDS nepoznate etiologije i sekundarni MDS jasne etiopatogeneze, često povezane s prethodnim onkološkim liječenjem te lošijom prognozom s medijanom preživljenja 4–8 mjeseci u odnosu na 9–30 mjeseci kod primarnog MDS-a. Primarni MDS se najčešće dijagnosticira u starijoj životnoj dobi, pri čemu su većina bolesnika muškarci od 50 do 70 godina. Sekundarni MDS se javlja uglavnom 5–8 godina od terapije te je češće povezan s kromosomskim aberacijama i većim rizikom za razvoj akutne mijeloične leukemije, koja se pojavljuje u 10–40% bolesnika.² Najčešći podtip sekundarnog MDS-a (70%) karakterizira delecija dijela kromosoma 5 i/ili dijela ili cijelog kromosoma 7. Klinički, ovi pacijenti u prosjeku imaju razdoblje latencije 5 godina, a MDS često brzo napreduje do akutne mijeloične leukemije.³ Stanice koje se stvaraju u MDS-u su funkcionalno i strukturno nepravilne te postupno zamjenjuju zdrave krvotvorne stanice, pri čemu dolazi do progresivnog pada cirkulirajućih eritrocita, trombocita i leukocita te do pojave (pan)citopenije.¹ Klinička slika MDS-a je raznolika, od potpuno asimptomatskih bolesnika do onih koji se prezentiraju općom slabošću, učestalim infekcijama, anemijom te krvarenjima.² Međunarodni prognostički bodovni sustav (engl. International Prognostic Scoring System – IPSS) MDS dijeli u pet podskupina, ovisno o broju i težini citopenije te postotku blasta i citogenetskih aberacija u koštanoj srži, koje se dalje svrstavaju u niskorizični i visokorizični MDS. Niskorizični MDS se liječi primarno eritropoetinom, zatim analogima trombopoetina te imunosupresivnom terapijom, dok se visokorizični MDS liječi primarno 5-azacitidinom.⁴

Kinaze ovisne o ciklinima (engl. *cyclin-dependent kinase* – CDK) spajanjem s D-ciklinima stvaraju ciklin D-CDK 4/6 komplekse koji imaju ključnu ulogu u signalnim putevima koji dovode do progresije staničnog



SLIKA 1. MEHANIZAM DJELOVANJA CDK 4/6 INHIBITORA, INHIBITORA AROMATAZE I FULVESTRANTA. AKTIVACIJA UZVODNIH SIGNALNIH PUTOVA MAPK, PI3K I ER DOVODI DO STVARANJA KOMPLEKSA CIKLIN D-CDK4/6, KOJI DOVODI DO FOSFORILACIJE, A TIME I DO INAKTIVACIJE RB PROTEINA. FOSFORILIRANI RB PROTEIN OTPUŠTA SE IZ KOMPLEKSA S E2F KOJI SE ONDA SLOBODAN VEŽE ZA DNA I POTIČE TRANSKRIPCIJU GENA UKLJUČENIH U MITOZU. CDK4/6 INHIBITORI (PALBOCICLIB, RIBOCICLIB, ABEMACICLIB) INHIBIRAJU STVARANJE CIKLIN D-CDK4/6 KOMPLEKSA TE ONEMOGUĆUJU FOSFORILACIJU I OSLOBAĐANJE RB PROTEINA ŠTO DOVODI DO ZAUSTAVLJANJA STANIČNOG CIKLUSA. INHIBITORI AROMATAZE PRIJEČE PRETVORBU ANDROGENA U ESTROGENA DOK FULVESTRANT SPRIJEČAVA VEZANJE ESTROGENA NA ESTROGENSKI RECEPTOR

FIGURE 1. MECHANISM OF ACTION OF CDK 4/6 INHIBITORS, AROMATASE INHIBITORS, AND FULVESTRANT. ACTIVATION OF UPSTREAM SIGNALING PATHWAYS MAPK, PI3K, AND ER, LEADS TO THE FORMATION OF THE CYCLIN D-CDK 4/6 COMPLEX, WHICH RESULTS IN PHOSPHORYLATION AND THUS INACTIVATION OF THE RB PROTEIN. PHOSPHORYLATED RB PROTEIN IS RELEASED FROM THE COMPLEX WITH E2F WHICH THEN FREELY BINDS TO DNA AND PROMOTES THE TRANSCRIPTION OF GENES INVOLVED IN MITOSIS. CDK 4/6 INHIBITORS (PALBOCICLIB, RIBOCICLIB, ABEMACICLIB) INHIBIT THE FORMATION OF THE CYCLIN D-CDK 4/6 COMPLEX, PREVENTING PHOSPHORYLATION AND THE RELEASE OF RB PROTEIN, LEADING TO CELL CYCLE ARREST. AROMATASE INHIBITORS PREVENT THE CONVERSION OF ANDROGENS TO ESTROGENS, WHILE FULVESTRANT PREVENTS ESTROGEN BINDING TO THE ESTROGEN RECEPTOR

ciklusa i stanične proliferacije putem fosforilacije retinoblastomskog proteina (pRB) – bitnog regulatora mitoze. U bolesnica s hormonski ovisnim (HR+), HER2 negativnim (HER2-) rakom dojke, ciklin D1 pretjerano je izražen u više od 50% stanica raka dojke što dovodi do kontinuirane aktivacije ciklin D1-CDK 4/6 kompleksa. CDK inhibitori, naime, djeluju inhibirajući ciklin ovisne kinaze, ometajući tako stanični ciklus. Posljedično, stanice koje se brzo dijele, poput stanica raka, epitelnih, krvnih i sličnih stanica, budu zaustavljene u procesu proliferacije te njihov rast stagnira, pritom aktivirajući i mehanizme samodestrukcije, odnosno apoptozu (slika 1).⁵

Temelj liječenja HR+/fHER2- metastatskog raka dojke (engl. *metastatic breast cancer – mBC*), jest primjena endokrine terapije (ET) uz, u premenopausalnih bolesnica, provođenje kirurške ili kemijske kastracije primjenom LHRH agonista ili antagonista. U slučaju rezistencije na liječenje ET-om, donedavno, jedina terapijska mogućnost bila je daljnje liječenje nastaviti primjenom kemoterapije.^{6,7} U gotovo svih bolesnica s HR+/HER2-mBC naposljetku dolazi do progresije bolesti zbog razvoja stečene rezistencije na ET ili se pak od početka radi o primarnoj, de novo rezistenciji.⁸ Jedan od razloga rezistencije na ET je i konstitutivna aktivacija CDK4/6. Stoga je razvijen koncept ciljanog liječenja usmjerenog na ciklin ovisne i ostale kinaze koje sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa. CDK inhibitori usmjereni su na određene kinaze poput CDK4 i CDK6, dovode do zaustavljanja stanica u procesu proliferacije te su se pokazali učinkovitim u liječenju HR+/HER2- mBC.⁹

Opisat ćemo slučaj bolesnice s metastatskim HR pozitivnim, HER2 negativnim rakom dojke koja je tijekom liječenja CDK 4/6 inhibitorom ribociklibom razvila sekundarni MDS.

Prikaz slučaja

Predstavljamo slučaj sedamdeset jednogodišnje bolesnice, kojoj je u dobi od 58 godina dijagnosticiran hormonski ovisan, HER2 negativni rak dojke visoke proliferacije (estrogenski receptor ER 100%, progesteronski receptor PR 0%, Ki-67 49%), odnosno rak dojke surogatnog luminalnog B, HER2 negativnog podtipa. U trenutku postavljanja dijagnoze bolesnica je bila liječena primarno kirurški, lijevostranom mastektomijom i disekcijom istostranih aksilarnih limfnih čvorova. Potom je primala je adjuvantnu kemoterapiju po AC protokolu (doksorubicin, ciklofosamid), 6 ciklusa, provedena je i adjuvantna radioterapija, te ET tamoksifenom tijekom godine dana te potom još 4 godine aromataznom inhibitorom anastrozolom. U ljeto 2018. godine, dvije godine po završetku adjuvantne ET zabilježen je konsekutivni porast vrijednosti tumorskog biljega CA 15-3 (320-386-504 kU/L) te je dodatnom obradom uključujući PET/CT potvrđen koštani rasap osnovne bolesti. Lokalni recidiv, limfadenopatija i afekcija parenhimnih organa nisu nađeni. Započeto je liječenje prvom linijom sustavnog onkološkog liječenja inhibitorom aromataze letrozolom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorom (CDK4/6i) ribociklibom s ciljem produženja života i održanja te poboljšanja kvalitete života. Lijek izbora ribociklib primjenjuje se oralno u obliku tableta u dozi od 600 mg na dan tijekom 21 dan, nakon čega slijedi 7 dana pauze. Ribociklib se, kao i većina CDK4/6i, uglavnom dobro podnosi te ima manje nuspojava u odnosu na konvencionalne citostatike. Neželjeni učinci variraju od blagih poput glavobolje i vrtoglavice, gastrointestinalnih tegoba (mučnine, povraćanja, proljeva), malaksalosti, alopecije i dispneje preko produljenja QT intervala do hematotoksičnosti poput najčešće leukopenije, ali i ostalih poput trombocitopenije i anemije te vrlo značajne hepatotoksičnosti.

U trenutku postavljanja dijagnoze metastatske bolesti nije bilo osobitosti u fizikalnom statusu bolesnice. Uz terapiju letrozolom i ribociklibom došlo je do brzog odgovora na liječenje te posljedično značajnog pada vrijednosti tumorskog biljega CA 15-3 koji se spustio na razinu unutar referentnih vrijednosti (<31,3 kU/L). Laboratorijski su nalazi u početku bili zadovoljavajući uz povremeni blagi porast vrijednosti kreatinina (vršnih vrijednosti 139 μmol/L) i povišenih vrijednosti srednjeg staničnog volumena (engl. *Mean Corpuscular Volume*, MCV). Otprilike pet godina nakon početka liječenja ribociklibom, u rujnu 2023. godine, u laboratorijskim nalazima zabilježena je makrocitna anemija (eritrociti $3,47 \times 10^{12}/L$, Hgb 103 g/L, Htc 0,309 L/L, MCV 89,0 fL) uz leukopeniju (leukociti $1,01 \times 10^9/L$, neutrofilii $0,40 \times 10^9/L$) te trombocitopenija (trombociti $45 \times 10^9/L$), uz zadovoljavajuće vrijednosti ostalih nalaza kompletne biokemijske obrade. Tijekom liječenja bolesnica je bez značajnih kardioloških nuspojava uz uredan nalaz EKG-a, bez produljenja QTc intervala, što je dio standardnog praćenja tijekom terapije ribociklibom.

U ovom slučaju, nakon 68 ciklusa kroz otprilike 5 godina liječenja ribociklibom i letrozolom, uz odličan klinički učinak i održanu kvalitetu života, MDS se prezentirao pancitopenijom s naglašenom anemijom i učestalom potrebom za transfuzijama koncentrata eritrocita. U daljnjem tijeku bolesti dolazi do pogoršanja pancitopenije, uključujući makrocitnu anemiju karakteriziranu daljnjim porastom srednjeg staničnog volumena (MCV) što je pobudilo sumnju na drugu etiologiju pancitopenije, a ne samo posljedicu liječenja ribociklibom. MCV je prelazio vrijednost od 100 fL (referentne vrijednosti [83 – 97,2]). Dijagnoza sekundarnog MDS-a postavljena je nakon citološke analize punktata koštane srži i citogenetske analize kariograma, gdje je u kratkotrajnoj kulturi stanica nađen klon s monosomijama kromosoma 7 i 14 te 2 markera kromosoma u 7 metafaza i hipotetraploidni klon s istim strukturnim promjenama u 5 metafaza. FISH metodom dokazana je delecija p53 gena i monosomija kromosoma 7 u 10% interfaznih jezgara i 4–6 kopija kromosoma 7 i 3–4 kopije kromosoma 17 u 9% interfaznih jezgara.

U svrhu snižavanja rizika progresije ili pogoršanja MDS-a, u bolesnice je započeta terapija 5-azacitidinom koji je analog pirimidina i također antineoplastik indiciran za liječenje MDS-a. Standardna doza 5-azacitidina u liječenju MDS po protokolu 7-0-0 je 75 mg/m².¹⁰ Bolesnica je do sada primila 2 ciklusa 5-azacitidina po 150 mg dnevno, subkutano kroz 7 dana. Kako bi se parametri krvne slike stabilizirali te istovremeno nastavilo liječenje metastatskog raka dojke, timski se odlučilo liječenje nastaviti primjenom 5-azacitidina u standardnoj dozi uz sada modificiranu, nižu dozu ribocikliba (200 mg dnevno) budući da oba lijeka kao nuspojavu liječenja mogu imati mijelotoksičnost.

Rasprava

Prema studiji nizozemskog registra SONABRE, od početka primjene CDK 4/6 inhibitora, uočeno je klinički značajno smanjenje korištenja kemoterapije u prve dvije linije liječenja HR+/HER2- mBC.¹¹ Temeljem rezultata

provedenih istraživanja, dosad su za liječenje HR+/HER2- mBC odobreni abemaciclib (MONARCH studije), ribociclib (MONALEESA studije) i palbociclib (PALOMA studije) koji su doveli do znatnog produljenja preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival* – PFS) uz prihvatljiv profil toksičnosti.^{12,13,14} Koriste se u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom u prvoj ili višim linijama liječenja.^{15,16} U svim pivotalnim, randomiziranim studijama dokazano je statistički i klinički značajno produljenje medijana PFS dodatkom CDK4/6 inhibitora ET-u.¹⁷ Abemaciclib je također jedini CDK inhibitor odobren od strane FDA-a (*Food and Drug Administration*) i u monoterapiji nakon progresije bolesti na ET i kemoterapiju.¹⁸ Prednost ovih lijekova je i u generalno dobroj podnošljivosti te peroralnoj primjeni.¹⁹

Uvođenje CDK4/6 inhibitora u liječenje bolesnica s HR+/HER2- mBC značajno je utjecalo na poboljšanje dugoročnih ishoda – preživljenja bez progresije bolesti (PFS), kao i sveukupnog preživljenja (engl. *overall survival* – OS) te poboljšanja kvalitete života. Uzimajući u obzir relativno prihvatljiv i sličan profil toksičnosti različitih CDK4/6 inhibitora ipak postoje određene razlike u obrascu i učestalosti nuspojava što treba imati na umu prilikom odabira lijeka. Abemaciclib se strukturno razlikuje od druga dva inhibitora CDK4/6i pokazuje veću selektivnost za CDK4 nego za CDK6. CDK4 je važniji za tumorigenezu dojke, dok CDK6 ima ključnu ulogu u diferencijaciji hematopoetskih matičnih stanica.²⁰ Stoga je i režim primjene ovih lijekova različit – ribociclib i palbociclib se uzimaju 21 dan nakon čega slijedi 7 dana pauze, dok se abemaciclib primjenjuje kontinuirano. Umor je češća nuspojava pri liječenju palbociclibom i ribociclibom, dok se gastrointestinalni štetni učinci najčešće prezentiraju kao proljevaste stolice uz terapiju abemaciclibom.^{12,21,22}

Pri liječenju palbociclibom i ribociclibom najčešća je nuspojava hematološka toksičnost kao posljedica mijelosupresije koštane srži. Neutropenija uzrokovana inhibitorima CDK4/6 posljedica je antiproliferativnog djelovanja te se razlikuje od neutropenije uzrokovane citotoksičnim djelovanjem kemoterapije.²³ Rezultati studija te ključne nuspojave uz dokumentirane slučajeve mijelotoksičnosti nakon terapije CDK 4/6i prikazani su u tablici 1.

Anampa i sur. su prezentirali tri bolesnice u kojih je došlo do razvoja displastične hematopoeze s pojavom makrocitne anemije tijekom liječenja HR+/HER2- mBC palbociclibom čiji nalazi su oponašali kliničku dijagnozu mijelodisplastičnog sindroma (MDS) na temelju morfologije razmaza periferne krvi i uzoraka koštane srži. Ustanovili su da je anemija dosegla plato nakon 4 ciklusa terapije palbociclibom. U svrhu procjene hematoloških parametara, analizirali su 34 bolesnice s HR+/HER2- mBC-om liječene palbociclibom. Ustanovljeno je da su sve bolesnice nakon terapije palbociclibom imale povišene vrijednosti MCV-a (razlika od 0,2 do 27,4 fL). Srednja vrijednost MCV-a prije početka liječenja palbociclibom bila je 89,0 fL, dok je srednja vrijednost MCV tijekom liječenja palbociclibom bila 100,1 fL. Nadalje 18 od 20 bolesnica s primarno urednim vrijednostima hemoglobina doživjelo je pad ispod referentnih vrijednosti. RDW (eng. *Red blood cell Distribution Width*) je također rapidno narastao po početku liječenja palbociclibom, ali se nakon 4–5 ciklusa vratio u normalu.²⁴ Slično je zabilježeno i u slučaju prikazane bolesnice koja je liječena ribociclibom, imala kontinuirano visoke vrijednosti MCV-a koje su prelazile 100 fL te je primala transfuzije koncentrata eritrocita radi poremećaja krvne slike (u jednom je slučaju primila transfuziju koncentrata eritrocita zbog pada razine hemoglobina na 75 g/L). U nekim slučajevima ne mora nužno doći do displazije, ali može doći do aplazije koštane srži i to unutar godinu dana od početka liječenja palbociclibom. Opisan je slučaj razvoja aplastične anemije tijekom liječenja palbociclibom, karakterizirane pojavom pancitopenije (neutropenije i monocitopenije), koje su zahtijevale korekciju krvnim derivatima uz prilagodbu doze palbocicliba.²⁵ U MONALESEE-3 studiji se istraživalo liječenje ribociclibom u kombinaciji s fulvestrantom te je glede toksičnosti najčešća nuspojava bila neutropenija (58,2%, ribociclib vs 0,8%, placebo) stupnja 3 ili 4. Nuspojave stupnja 3 ili 4 od posebnog interesa uključivale su i hepatobilijarnu toksičnost (13,9%, ribociclib vs 6,2%, placebo) i produljeni QT interval (3,1%, ribociclib vs 1,2%, placebo).¹³ Pretklinički, čini se da ribociclib ima manju toksičnost prema mononuklearnim stanicama koštane srži u usporedbi s palbociclibom i abemaciclibom što bi moglo ukazivati na manju hematotoksičnost. Ipak, hematotoksičnost je česta nuspojava prijavljena u kombinaciji ribocicliba i letrozola.²⁶

Nakon dokazane učinkovitosti u liječenju metastatskog HR+/HER2- raka dojke, primjena CDK4/6 inhibitora je ispitivana u liječenju ranog HR+/HER2- raka dojke. Učinkovitost abemacicliba je dokazana MONARCH studiji. Na temelju rezultata ove studije abemaciclib je odobren u ovoj indikaciji od strane regulatornih tijela.²⁷ U NATALEE studiji faze 3 kombinacija ribocicliba i ET kao adjuvantne terapije u liječenju HR pozitivnog, HER2 negativnog ranog tumora dojke koristila je 400 mg ribocicliba 21 dan sa 7 dana pauze tijekom 36 mjeseci, dala je pozitivne rezultate te se čeka službeno odobrenje terapije i u adjuvantnom liječenju.^{28,29} Obzirom na očekivano sve veću upotrebu CDK4/6 inhibitora u liječenju ranog raka dojke u izlječivih bolesnica svakako treba voditi računa o potencijalnim kasnim toksičnostima koje bi mogle kompromitirati ishod ovih bolesnica.

TABLICA 1. INDIKACIJE, KLJUČNE NUSPOJAVE TE OPISANI SLUČAJEVI APLASTIČNE I DISPLASTIČNE ANEMIJE NASTALI TIJEKOM KORIŠTENJA POJEDINIH CDK 4/6 INHIBITORA

TABLE 1. INDICATIONS, KEY SIDE EFFECTS, AND DESCRIBED CASES OF APLASTIC AND DYSPLASTIC ANEMIA OCCURRING DURING THE USE OF SPECIFIC CDK 4/6 INHIBITORS

CDK 4/6 inhibitor	Kliničko ispitivanje / Clinical trial	Populacija pacijenata / Patient population	Ključne nuspojave / Key side effects	Aplastična/displastična anemija povezana s CDKi / Aplastic/dysplastic anemia associated with CDKi
Palbociklib / Palbociclib	PALOMA-1 / TRIO-18	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC	Neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, febrilna neutropenija / Neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, febrile neutropenia	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311830/#B16 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830378/
	PALOMA-2	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
	PALOMA-3	Pre-,peri- I postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Pre, peri- and postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
Ribociklib / Ribociclib	MONALEESA-2	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, febrilna neutropenija / Neutropenia, leukopenia, anemia, lymphopenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia	–
	MONALEESA-7	Pre- I perimenopausalno / Pre- and perimenopausal		
Abemaciklib / Abemaciclib	MONARCH-1	HR+/HER2- ABC	Proljevi, povraćanje, mučnina, stomatitis / Diarrhea, vomiting, nausea, stomatitis	–
	MONARCH-2	Pre-, peri- I postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Pre, peri- and postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
	MONARCH-3	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC		

Zaključak

Prikazana je bolesnica koja je nakon otkrivenog metastatskog raka dojke bila liječena sa 68 ciklusa CDK4/6 inhibitora ribocikliba kroz otprilike 5 godina sve do pojave pancitopenije uz naglašenu makrocitnu anemiju koja je zahtijevala primjene transfuzija koncentrata eritrocita, a nakon čega je provedenom dodatnom dijagnostičkom obradom potvrđen sekundarni MDS. Ovaj prikaz slučaja predstavlja doprinos spoznajama o pravoj učestalosti sekundarnog MDS-a tijekom liječenja CDK4/6 inhibitorima. Također, treba istaknuti da na listi HZZO-a već postoji abemaciklib za adjuvantno liječenje bolesnica s ranim rakom dojke visokog rizika, a za ribociklib se uvrštavanje na listu očekuje u skorije vrijeme obzirom na pozitivnu studiju NATALEE u kojoj je adjuvantna primjena ispitivana u još široj populaciji bolesnica visokog rizika.^{28,29} Cilj takvog adjuvantnog liječenja je izlječenje, stoga u većini takvih slučajeva bolesnice ne umiru od samog raka dojke već od drugih bolesti. Kako se očekuje da ove bolesnice dugo žive, treba vrlo pažljivo odvojiti moguću korist od adjuvantne terapije u odnosu na rizike nuspojava liječenja. Nadalje, trenutačno nema dovoljno dugog praćenja u registracijskim studijama, kako za ranije započete studije liječenja s CDK4/6i u uznapredovaloj bolesti, tako niti za recentnije studije u ranom raku dojke. Posljedično, zbog relativno kratkog praćenja, nema dovoljno podataka o kasnoj toksičnosti navedene terapije te su potrebna daljnja istraživanja i praćenja temeljena na dugotrajnoj primjeni i pažljivo bilježenje toksičnosti liječenja CDK4/6 inhibitorima.

Kratice

RAS	– virusni homolog onkogeni sarkoma štakora / rat sarcoma viral oncogene homolog
RAF	– faktor brzog ubrzanja fibrosarkoma / rapidly accelerated fibrosarcoma
MAPKK/MEK	– mitogenom aktivirana protein kinaza kinaza / mitogen-activated protein kinase
MAPK/ERK	– protein kinaza aktivirana mitogenom / mitogen-activated protein kinase
PI3K	– fosfatidilinozitol 3-kinaza / phosphatidylinositol 3-kinase
AKT	– protein kinaza B / protein kinase B
MTOR	– ciljna molekula rapamicina u sisavaca / mammalian target of rapamycin
CDK 4/6	– kinaze ovisne o ciklinima 4/6 / cyclin-dependent kinase 4/6
RB	– retinoblastomski protein / retinoblastoma protein
E2F	– elongacijski faktor 2 / elongation factor 2
ER	– estrogenski receptor / estrogen receptor

LITERATURA / REFERENCES

1. Flint SR, Sugarman P, Scully C, Smith JG, Smith MA. The myelodysplastic syndromes. Case report and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Nov;70(5):579–83.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija. Medicinska naklada.* 4. izd. 2017; 333–4.
3. Mc Nerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(9):513–27.
4. Glenthøj A, Ørskov AD, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbæk K. Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):944.
5. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251–62.
6. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871–88.
7. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23:489–502.
8. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233–47.
9. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17.
10. Meegdes M, Geurts SME, Erdkamp FLG, Dercksen MW, Vriens BEPJ, Aaldering KNA i sur. The implementation of CDK 4/6 inhibitors and its impact on treatment choices in HR+/HER2- advanced breast cancer patients: A study of the Dutch SONABRE Registry. *Int J Cancer.* 2022;150(1):124–31.
11. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol.* 2018; 18:3.
12. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S A, Awada A, Forrester T i sur. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ breast cancer.* 2019;5(1):5.
13. Slamon D, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S i sur. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015–24.
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N i sur. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K i sur. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–36.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–48.
17. Ban M, Strikić A, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2. *Liječnički vjesnik.* 2019;141(1–2):33–9.
18. Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(16):1183–202.
19. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:40–54.
20. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918793326.
21. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D i sur. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17):5218–24.
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25): 2875–84.

23. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039–48.
24. Anampa J, Haque T, Murakhovskaya I, Wang Y, Bachiashvili K, Papazoglu C i sur. Macrocytosis and dysplastic anemia is associated with the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in metastatic breast cancer. *Haematologica*. 2018;103(3):e98–e102.
25. Nwabudike SM, Edwards CV, Akinboro O, Quinn K, Sarosiek S, Ko N. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (Palbociclib) Induced Aplastic Anemia in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:9249506.
26. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–62.
27. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (MonarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77–90.
28. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL i sur. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO)+ endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15).
29. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M i sur. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231178125.

METASTATSKI HORMON-OSJETLJIVI KARCINOM PROSTATE – ODABIR ADT PARTNERA

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Milena Gnjidić², Borislav Belev²

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: *Uvod:* Metastatski hormon osjetljivi rak prostate (mHSRP) može nastati kao de novo (sinkrona) bolest koja prethodno nije bila lokalno liječena androgen deprivacijskom terapijom (AT) te metakrona nakon prethodnog lokalnog liječenja raka prostate. Osnova liječenja je rana kontinuirana androgena deprivacija (ADT) ili kastracija (primjenom LHRH agonista/antagonista ili bilateralnom orhidektomijom). *Rasprava:* Kombinacija primjene ADT uz kemoterapiju (docetaksel) i novu hormonsku terapiju (abiraterona, enzalutamida i apalutamida) pridonijela je poboljšanom ukupnom preživljenju (OS). Studije koje su ispitivale ove lijekove stratificirane su prema CHARTED, LATITUDE i STAMPEDE kriterijima za bolest visokog rizika i velikog volumena te niskog volumena. Značajan primarni cilj ukupnog preživljenja (OS) postignut je primjenom ADT+docetaksel u CHARTED i STAMPEDE studijama. Poboljšanje OS-a postignuto je i u LATITUDE i STAMPEDE studijama primjenom abiraterona uz prednizon i ADT. Učinak abiraterona pokazan je neovisno o volumenu bolesti. Primjena enzalutamida dovela je također do boljeg OS-a, ali i do radiografski boljeg vremena do progresije bolesti (PFS). Apalutamid je ispitivan u TITAN studiji, rezultat je dobar radiološki PFS i OS. Dvije studije faze III koje su danas standard u liječenju (ARASENS i PEACE-1) u bolesnika s visokim rizikom, ispitivale su primjenu triplet terapije ADT+abirateron+docetaksel ili ADT+darolutamid+docetaksel. Za bolest malog volumena, primjena radioterapije ispitivala se u STAMPEDE i HORAD studijama. *Zaključak:* Značajni rezultati dobiveni su gore navedenim zasebnim studijama. Nemamo biomarkera za određivanje ciljane terapije. Novi lijekovi za sobom polučuju i nuspojave. Kako bismo odabrali najbolji lijek za bolesnika trebamo individualno pristupiti bolesniku, razmotriti više faktora, a konačnu odluku donijeti na multidisciplinarnom timu.

Ključne riječi: rak prostate, hormonski osjetljiv, kemoterapija, nova hormonska terapija, androgen deprivirajuća terapija

Uvod

Rak prostate drugi je najčešće dijagnosticiran rak u muškaraca nakon raka pluća te peti najčešći uzrok smrti od raka u svijetu¹. Najčešće se javlja u ranoj fazi i ima indolentan tijek. Procjenjuje se da će do jedne trećine bolesnika s rakom prostate razviti metastaze u nekom trenutku tijekom bolesti². Dok rak prostate ima ukupnu 5-godišnju stopu preživljenja od 98,2%, pacijenti s metastatskom bolešću imaju relativno lošu 5-godišnju stopu preživljenja od 30%³.

Metastatski rak prostate može biti hormonski osjetljiv (mHSRP) ili kastracijski rezistentan (mHRRP). Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate može nastati kao de novo (sinkrona) bolest koja prethodno nije bila lokalno liječena te metakrona nakon prethodnog lokalnog liječenja raka prostate. Bolesnici u tijeku pojave ili progresije bolesti nisu bili na androgen deprivirajućoj terapiji (ADT). Sijelo metastaza najčešće su kosti te limfni čvorovi u i izvan zdjelice.

Rasprava

Terapijske opcije: Znamo da je rak prostate hormonski uvjetovana bolest. Zlatni standard u liječenju je rana kontinuirana androgen deprivirajuća terapija (ADT) (primjena LHRH agonista/antagonista) ili kirurška kastracija (bilateralna orhidektomija). Nema prednosti jedne pred drugom⁴⁻⁷. Cilj je smanjiti vrijednost testosterona na kastracijsku razinu <1,7 nmol/L. Pri aplikaciji LHRH agonista, potrebno je primijeniti antiandrogen (bikalutamid, flutamid ili nilutamid) tijekom 3–4 tjedna kako bi se smanjilo izbijanje testosterona. Naime, primjenom LHRH agonista dolazi najprije do prolaznog porasta razine gonadotropina (LH) i razine testosterona (“izbijanje testosterona”), a potom do potpunog prestanka lučenja gonadotropina što dovodi do sniženja vrijednosti testosterona. LHRH antagonisti izravno blokiraju receptor i nisu povezani s inicijalnom reakcijom “izbijanja”.

Danas se u liječenju mHSRP uz ADT dodaje nova hormonska terapija (terapija usmjerena na androgeni receptor – ARTA) i/ili kemoterapija (KT). Klinička ispitivanja faze III, značajno su pridonijela ukupnom preživljenju (OS) bolesnika. Ispitivanja su se odnosila na dodatak ADT uz docetaksel, abirateron, enzalutamid i apalutamid.

Primjena intermitentne androgen deprivirajuće terapije izvan ispitivanja nije preporučljiva, osim ako postoji teško podnošenje hormonske terapije⁸.

Pri početku liječenja bitno je definirati broj i volumen udaljenih metastaza te Gleason broj. Bolest velikog volumena definira se prisutnošću visceralnih metastaza i/ili ≥ 4 koštane lezije s ≥ 1 izvan tijela kralježaka i zdjelice. Dočim se visokorizična bolest definira kao kombinacija najmanje dva od tri kriterija: Gleason broj ≥ 8 i/ili ≥ 3 koštane metastaze i/ili visceralne metastaze.

Kemoterapijsko liječenje de novo mHSRP velikog volumena docetakselom uz ADT ispitivale su tri studije: CHAARTED, STAMPEDE i GETUG-AFU 15.

Prva studija koja je pokazala dobrobit u OS-u bila je CHAARTED studija. Uspoređivala je ADT naspram ADT uz docetaksel (6 ciklusa) bez prednizona, a obuhvaćala je 790 bolesnika⁹. Analizirani su bolesnici s velikim i malim volumenom bolesti te oni koji su bili na lokalnoj terapiji. Uključeni su bili bolesnici prema CHAARTED kriterijima za veliki volumen bolesti: visceralne metastaze i/ili ≥ 4 koštane lezije (s ≥ 1 izvan tijela kralježaka i zdjelice). Rezultati su pokazali da koriste u OS-u su imali bolesnici s velikim volumenom bolesti za 13,6 mjeseci (HR 0,61) s medijanom vremena praćenja od 53,7 mjeseci u skupini liječenih docetakselom u odnosu na 40,1 mjesec u bolesnika liječenih samo ADT¹⁰. Za bolesnike malog volumena i one na lokalnoj terapiji nije bilo benefita.

STAMPEDE je velika studija, podijeljena u više kategorija i više stupnjeva. Istražuje da li različite vrste liječenja u različitom stadiju poboljšavaju OS kad se dodaju ADT-u. U dijelu koji je ispitivao dodatak docetaksela (6 ciklusa) uz prednizon 10 mg ADT-u rezultiralo je boljim OS-om (HR 0,76) čime je postignut primarni cilj¹¹. Za razliku od CHAARTED studije, uključeni su bolesnici s 2 ili više STAMPEDE kriterija (PSA >40 ng/mL, Gleason ≥ 8 , bolesnici s lokalno uznapređovalom bolešću i M0). Primjena doze prednizona još je jedan različiti kriterij.

GETUG – AFU 15 također je ispitivala dodatak docetaksela (ali s 9 ciklusa) uz ADT naspram ADT. Uključivala je 385 muškaraca, pokazala je poboljšano preživljenje bez progresije PSA (PFS) i radiografski PFS, no bez značajnog poboljšanje OS-a. Smatra se da ova studija nije bila dovoljno snažna za proučavanje učinka docetaksela, a jedan od razloga je taj što je uključivala veći udio bolesnika s manje agresivnom bolešću (gotovo polovica [43%] pacijenata imala je Gleason broj ≤ 7)¹².

Odmakom vremena, nakon kemoterapije, dolazi do pojave ARTA-e koja je najčešće ispitivana u novootkrivenom mHSRP visokog rizika. Dodavanje ARTA-e poboljšava OS za 10 mjeseci.

Prvi istraženi lijek bio je abirateron uz prednizon u 2 studije: LATITUDE i STAMPEDE.

LATITUDE studija provedena je na 1199 bolesnika. Svi pacijenti morali su imati de novo mHSRP visokog rizika prema LATITUDE kriterijima (bolesnici su morali imati barem 2 kriterija). Kriteriji su se odnosili na: ≥ 3 koštanih metastaza ili visceralne metastaze, Gleason broj ≥ 8 . Uspoređivan je abirateron i prednizon (5mg) (A+P) s ADT-om s dvostrukim placebom i ADT-om (samo ADT). U skupini A+P i ADT, OS je iznosio 53,3 mjeseca naspram 36,5 mjeseci; HR 0,66¹³. Abirateron je poboljšao medijan OS za 16,8 mjeseci (49,7 naspram 33,3 mjeseca; HR 0,62) i radiološki PFS za 18 mjeseci (33,1 naspram 14,7 mjeseci; HR 0,46) kod bolesti velikog volumena. Mali broj bolesnika je bio s malim volumenom bolesti, a rezultati su se odnosili na nešto bolji radiološki

PFS. Drugo ispitivanje, STAMPEDE studija, kategorija G, uključivala je bolesnike s M0 i M1 klasifikacijom bolesti te samo 5% bolesnika s relapsom. Tijekom medijana praćenja od 40 mjeseci, A + P i ADT doveli su do poboljšanja OS-a u usporedbi s ADT+placebo (HR 0,63)¹⁴. Ovakav benefit uočen je kod mlađih < 70 godina. Učinak abiraterona pokazan je neovisno o volumenu bolesti. S ovim rezultatima studija, abirateron se nametnuo kao dobra alternativa docetakselu.

Primjenu enzalutamida, snažnog inhibitora androgenih receptora, pokazale su studije ARCHES i ENZAMET. U obje studije bolesnici su randomizirani prema CHAARTED kriterijima i prethodnoj primjeni docetaksele. ENZAMET, provedena na 1125 muškaraca koji su primali ADT+enzlutamid i ADT+nesteroidni antiandrogen (npr. bikalutamid, nilutamid ili flutamid)¹⁵. Tijekom medijana praćenja od 34,2 mjeseca, OS je značajno produžen u skupini s enzalutamidom (HR 0,67) u odnosu na skupinu koja je primala nesteroidni antiandrogen. Također, pokazano je bolje vrijeme do porasta PSA, kliničke i radiološke progresije bolesti. U studiji, 45% bolesnika je dobivalo konkurentni docetaksel, time pokazuje superiornost trojne terapije, značajno je produženo vrijeme do progresije bolesti.

Za razliku od ENZAMET, u ARCHES studiji u placebo skupini nije bio korišten nesteroidni antiandrogen. Dopuštena je sekvencijska primjena enzalutamida nakon završetka docetaksele. Provedena je na 1150 bolesnika, ispitivan je ADT naspram ADT+enzlutamid. Rezultat je značajno poboljšanje radiografskog PFS-a, HR 0.39¹⁶.

Najnovije istraživani lijek nove hormonske terapije je apalutamid. Bolji OS (HR 0,65) i radiološki PFS, postignut je u TITAN studiji koja je ispitivala apalutamid+ADT. Uključivala je 1052 bolesnika prema CHAARTED kriterijima¹⁷.

Za mali volumen bolesti i primjenu radioterapije (RT), uključile su 2 studije, HORRAD i STAMPEDE. Rezultat ADT naspram ADT+RT na primarni tumor u STAMPEDE studiji imala je benefit u PFS-u i OS-u. Primjena RT smanjila je smrtnost za 32%. Kriteriji za STAMPEDE studiju uključivali su manje od 4 koštane presadnice, bez visceralnih metastaza i koštanih presadnica izvan zdjelice i kralježnice ili samo regionalni limfni čvorovi. HORRAD studija za sada nije pokazala značajnu razliku u ukupnom preživljenju.

Benefit primjene trojne terapije kod sinkrono mHSRP bolesti visokog rizika prema STAMPEDE kriterijima (≥ 4 koštane meta ili visceralne metastaze) obuhvaćeno je ARASENS i PEACE-1 studijom.

ARASENS studija (1306 bolesnika), uspoređivala je darolutamid+ADT+ docetaksel sa placebo+ADT+ docetaksel. Pokazan je značajan benefit u OS-u, 40 mjeseci (HR 0,68)¹⁸.

Faza III istraživanja u PEACE – 1 studiji, provedena je na 1173 bolesnika. Bolesnici podijeljeni u 4 grupe: ADT+/- docetaksel naspram ADT+/- docetaksel+abirateron i te dvije grupe plus radioterapija. Primarni cijevi su bili radiografski PFS i OS. Pozitivni rezultati bili su u grupi koja je primala terapiju ADT+docetaksel+abirateron. Statistički značajno poboljšava radiološki PFS, a medijan rPFS je 4,5 godine naspram 2,5 godine (HR 0,54) što je značajan benefit od 2 godine. U podskupini s bolesti visokog rizika bio je bolji OS, HR 0,75, a medijan OS oko 61 mjesec¹⁹. Grupa s dodatkom RT nije pokazala benefit.

Dodavanje abiraterona ADT i docetakselu, značajno poboljšavan ishode te trojna terapija novi standard liječenja za bolesnike s bolešću visokog rizika mHSRP.

Nuspojave liječenja

Primjena ADT povezana je s umorom, valunzima, bolovima u kostima te s povećanom incidencijom šećerne bolesti i kardiovaskularnih rizika. Dodatak kemoterapije ADT-u (i ARTA-i), dovodi do većeg toksičnog profila što utječe na kvalitetu života. Populacije koje su primale trojnu i dvojni terapiju doživjele su slične stope neutropenije, febrilne neutropenije (FN), umora i neuropatije, iako su se nuspojave stupnja ≥ 3 javile u 63% pacijenata koji su primali trojnu terapiju u odnosu na 52% pacijenta liječenih dvojnou terapijom. Prema izvješću CHAARTED studije prijavljena je stopa FN od 6%. Ispitivanje STAMPEDE pokazalo je stopu FN-a od 15%²⁰. Najčešća nuspojava primjene abiraterona i enzalutamida bila je hipertenzija. Od ostalih nuspojava uz primjenu abiraterona navode se: hipokalemija, edemi, hepatotoksičnost i srčani poremećaji (fibrilacija atrijsa). Kod apalutamida najčešće se pratio osip, umor te hipotireoza.

Zaključak

Većina gore navedenih studija polučila je dobre rezultate OS-a primjenom kombinacijske terapije. No, kome dati koju terapiju? Jedan od vodećih prediktivnih čimbenika u odabiru liječenja je svakako volumen bolesti. Nove studije etablirale su trojnu terapiju kao prvolinijski standard liječenja. Za sinkronu bolest velikog volumena, visokog rizika, u dobro kondicioniranih, mlađih bolesnika, danas se daje prednost trojnoj terapiji. Stan-

dard liječenja za bolest niskog rizika i volumena je primjena ADT+ARTA ili ADT+RT primarnog tumora. Za starije, krhke bolesnike preporuka je samo ADT.

U nedostatku međusobno uspoređivanih studija i pronalaska biomarkera koji bi nam pomogao odabrati najoptimalniju terapiju za bolesnika pristup liječenja treba biti individualiziran. Nakon procjene rizika i volumena bolesti, treba uzeti u obzir opće stanje bolesnika, dob, komorbiditete, toksični profil lijeka, dostupnost terapije a odluku treba donijeti na multidisciplinarnom timu.

METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER – CHOOSING AN ADT PARTNER

MARTINA MLADINović¹, Milena Gnjidić², Borislav Belev²

martina.mladinovic@hotmail.com

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

²University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

ABSTRACT: *Introduction:* Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSRP) may arise as a de novo (synchronous) disease previously intreated locally with androgen deprivation therapy (ADT) and metachronous following prior topical treatment of prostate cancer. The basis of treatment is early continuous androgen deprivation (ADT) or castration (using LHRH agonists/antagonists or bilateral orchiectomy). *Discussion:* Combination of ADT (as a gold standard) with chemotherapy (docetaxel) and novel hormone therapy (abiraterone, enzalutamide and apalutamide) improved overall survival (OS). Studies examining these drugs have been stratified according to the CHARTED, LATITUDE, and STAMPEDE criteria for high-risk, high-volume, and low-volume disease. A significant primary goal of OS was achieved using ADT+ docetaxel, which was carried out in the CHARTED and STAMPEDE studies. Improvement of OS was achieved in both LATITUDE and STAMPEDE studies with abiraterone, prednisone and ADT. The effect of abiraterone was demonstrated independently of the disease volume. Administration of enzalutamide not only let to better OS, but also to radiographically better time to disease progression (PFS). Apalutamide was investigated in the TITAN study, the result is good radiological PFS and OS. Two Phase III studies that are now standard of treatment (ARASENS and PEACE-1) in high-risk patients investigated the use of triplet therapy ADT+ abiraterone + docetaxel or ADT+darolutamide+docetaxel. For low-volume disease, the use of radiation therapy has been investigated in STAMPEDE and HORAD studies. *Conclusion:* Significant results were obtained from studies mentioned above. We don't have biomarkers to determine the targeted therapy. New drugs also cause side effects. To choose the best medicine for the patient, we need to approach the patient individually, consider several factors, and make the final decision on a multidisciplinary team.

Keywords: prostate cancer, hormone sensitive, chemotherapy, new hormone therapy, ADT

Introduction

Prostate cancer is the second most diagnosed cancer in men after lung cancer and the fifth most common cause of cancer-related death worldwide¹. It often presents in the early stages and has an indolent course. It is estimated that up to one-third of prostate cancer patients will develop metastases at some point during the disease². While prostate cancer has an overall 5-year survival rate of 98.2%, patients with metastatic disease have a relatively poor 5-year survival rate of 30%³.

Metastatic prostate cancer can be hormone-sensitive (mHSPC) or castration-resistant (mCRPC). Metastatic hormone-sensitive prostate cancer can arise as *de novo* (synchronous) disease, previously untreated locally, or metachronous after prior local treatment for prostate cancer. Patients were not on androgen deprivation therapy (ADT) when diagnosed with metastatic disease or progression. The most common sites of metastasis are bones and lymph nodes in and around the pelvis.

Discussion

Therapeutic options: We know that prostate cancer is a hormonally driven disease. The gold standard in treatment is early continuous androgen deprivation therapy (ADT) (the use of LHRH agonists/antagonists) or

surgical castration (bilateral orchidectomy). There is no advantage of one over the other⁴⁻⁷. The goal is to reduce the testosterone level to a castration level of <1.7 nmol/L. When administering LHRH agonists, it is necessary to use an antiandrogen (bicalutamide, flutamide, or nilutamide) for 3–4 weeks to suppress the testosterone surge. Namely, the use of LHRH agonists initially leads to a transient increase in gonadotropin (LH) and testosterone levels (“testosterone flare”), followed by a complete cessation of gonadotropin secretion, which results in a decrease in testosterone levels. LHRH antagonists directly block the receptor and are not associated with the initial “flare” reaction.

Today, in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), new hormonal therapy (androgen receptor-targeted therapy – ARTA) and/or chemotherapy (CT) are added to ADT. Phase III clinical trials have significantly contributed to overall patient survival (OS). Studies have focused on the addition of ADT to docetaxel, abiraterone, enzalutamide, and apalutamide.

The use of intermittent androgen deprivation therapy outside of clinical trials is not recommended unless there is poor tolerance of hormonal therapy⁸.

At the beginning of treatment, it is essential to define the number and volume of distant metastases and the Gleason score. Large volume disease is defined by the presence of visceral metastases and/or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 outside the spine and pelvis. High-risk disease is defined as a combination of at least two of the three criteria: Gleason score ≥ 8 and/or ≥ 3 bone metastases and/or visceral metastases.

Chemotherapy treatment for de novo high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with docetaxel in addition to ADT was investigated in three studies: CHAARTED, STAMPEDE, and GETUG-AFU 15.

The first study that demonstrated a survival benefit was the CHAARTED study, which compared ADT alone to ADT with docetaxel (6 cycles) without prednisone, involving 790 patients⁹. Patients with both high and low disease volume, as well as those who had undergone local therapy, were analyzed. Patients were included based on the CHAARTED criteria for high disease volume, which included visceral metastases and/or ≥ 4 bone lesions (≥ 1 outside the spine and pelvis). The results showed that patients with high disease volume had a 13.6-month OS benefit (HR 0.61) with a median follow-up of 53.7 months in the docetaxel-treated group compared to 40.1 months in patients treated with ADT alone. There was no benefit for patients with low volume disease or those on local therapy¹⁰.

STAMPEDE is a large study divided into multiple categories and stages. It investigates whether different types of treatments in different stages improve OS when added to ADT. In the part that examined the addition of docetaxel (6 cycles) with prednisone 10 mg to ADT, it resulted in improved OS (HR 0.76), achieving the primary endpoint¹¹. Unlike the CHAARTED study, patients meeting two or more STAMPEDE criteria (PSA > 40 ng/mL, Gleason ≥ 8 , locally advanced disease, and M0) were included. The use of prednisone dose is another differentiating factor.

GETUG-AFU 15 also investigated the addition of docetaxel (with 9 cycles) to ADT versus ADT alone. It included 385 men and showed improved progression-free survival (PFS) and radiographic PFS but no significant improvement in OS. This study is considered not to have been robust enough to study the effect of docetaxel, in part because it included a higher proportion of patients with less aggressive disease (nearly half [43%] of patients had Gleason scores ≤ 7)¹².

With the passage of time, following chemotherapy, androgen receptor-targeted therapy (ARTA) is introduced and has been most studied in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Adding ARTA improves overall survival (OS) by 10 months.

The first investigated drug was abiraterone with prednisone in two studies: LATITUDE and STAMPEDE.

The LATITUDE study involved 1199 patients. All patients had to have de novo high-risk mHSPC according to LATITUDE criteria (patients had to meet at least 2 criteria). The criteria related to: ≥ 3 bone metastases or visceral metastases, Gleason score ≥ 8 . Abiraterone and prednisolone (5mg) (A + P) were compared to androgen deprivation therapy (ADT) with a double placebo and ADT alone. In the A+P and ADT group, OS was 53.3 months compared to 36.5 months; HR 0.66¹³. Abiraterone improved median OS by 16.8 months (49.7 vs. 33.3 months; HR 0.62) and radiographic PFS by 18 months (33.1 vs. 14.7 months; HR 0.46) in cases of high-volume disease. There were few patients with low volume disease, and the results showed slightly better radiographic PFS. The second study, the STAMPEDE study, category G, included patients with M0 and M1 disease classification, with only 5% of patients in relapse. Over a median follow-up of 40 months, A + P and ADT led to improved OS compared to ADT+placebo (HR 0.63)¹⁴. This benefit was observed in patients younger than 70 years. The effect of abiraterone was shown to be independent of disease volume. With these study results, abiraterone has emerged as a good alternative to docetaxel.

The use of enzalutamide, a potent androgen receptor inhibitor, has been demonstrated in the ARCHES and ENZAMET studies. In both studies, patients were randomized according to CHAARTED criteria and prior docetaxel treatment.

In the ENZAMET study, conducted with 1125 men receiving ADT+enzalutamide and ADT+non-steroidal antiandrogen (e.g., bicalutamide, nilutamide, or flutamide)¹⁵, over a median follow-up of 34.2 months, OS was significantly extended in the enzalutamide group (HR 0.67) compared to the group receiving a non-steroidal antiandrogen. It also demonstrated a better time to PSA rise, clinical and radiological disease progression. In the study, 45% of patients received concurrent docetaxel, indicating the superiority of combination therapy and significantly extending the time to disease progression.

In contrast to ENZAMET, in the ARCHES study, a non-steroidal antiandrogen was not used in the placebo group. Sequential use of enzalutamide after the completion of docetaxel was allowed. It was conducted with 1150 patients, comparing ADT to ADT+enzalutamide. The result showed a significant improvement in radiographic PFS, with HR 0.39¹⁶.

The latest investigational drug in new hormonal therapy is apalutamid. Improved OS (HR 0.65) and radiographic PFS were achieved in the TITAN study, which investigated apalutamid+ADT. It included 1052 patients according to CHAARTED criteria¹⁷.

For low-volume disease and the use of radiotherapy (RT), two studies were included: HORRAD and STAMPEDE. The result of ADT compared to ADT+RT on the primary tumor in the STAMPEDE study showed a benefit in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The use of RT reduced mortality by 32%. The criteria for the STAMPEDE study included fewer than 4 bone metastases, no visceral metastases, and bone metastases outside the pelvis and spine or only regional lymph nodes. For now, the HORRAD study has not shown a significant difference in overall survival.

The benefit of using combination therapy in synchronous high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) according to STAMPEDE criteria (≥ 4 bone metastases or visceral metastases) was addressed by the ARASENS and PEACE-1 studies. In the ARASENS study (1306 patients), darolutamide + ADT + docetaxel was compared to placebo + ADT + docetaxel. A significant benefit in OS was demonstrated, with 40 months (HR 0.68)¹⁸.

Phase III research in the PEACE-1 study, conducted with 1173 patients, categorized patients into four groups: ADT+/- docetaxel versus ADT+/- docetaxel + abiraterone, and these two groups with or without radiotherapy. The primary endpoints were radiographic PFS and OS. Positive results were seen in the group receiving ADT + docetaxel + abiraterone. It significantly improved radiographic PFS, with a median rPFS of 4.5 years compared to 2.5 years (HR 0.54), representing a significant benefit of 2 years. In the subgroup with high-risk disease, there was better OS, with an HR of 0.75 and a median OS of approximately 61 months¹⁹. The group with the addition of RT did not show a benefit.

The addition of abiraterone to ADT and docetaxel significantly improves outcomes, making triple therapy the new standard of care for high-risk mHSPC patients.

Treatment side effects

The use of (ADT) is associated with fatigue, hot flashes, bone pain, and an increased incidence of diabetes and cardiovascular risks. Adding chemotherapy to ADT (and ARTA) results in a higher toxicity profile, which affects the quality of life. Populations receiving triple and dual therapy experienced similar rates of neutropenia, febrile neutropenia (FN), fatigue, and neuropathy, although adverse events of grade ≥ 3 occurred in 63% of patients receiving triple therapy compared to 52% of patients treated with dual therapy. According to the CHAARTED study, which reported an FN rate of 6%, the STAMPEDE trial demonstrated an FN rate of 15%²⁰. The most common side effects of using abiraterone and enzalutamide were hypertension. Other reported side effects of abiraterone include hypokalemia, edema, hepatotoxicity, and heart issues (atrial fibrillation). Apalutamide use was most frequently associated with rash, fatigue, and hypothyroidism.

Conclusion

Most of the studies mentioned above have yielded positive overall survival (OS) outcomes with combination therapy. However, the key question that arises is, which therapy to administer to whom? One of the leading predictive factors in treatment selection is undoubtedly the disease volume. Recent studies have established triple therapy as the first-line standard of care. For synchronous disease with a large volume and high risk, particularly

in well-conditioned, younger patients, triple therapy is now favored. The standard treatment for low-risk and low-volume disease involves the use of androgen deprivation therapy (ADT) combined with androgen receptor-targeted therapy (ARTA) or ADT plus radiation therapy to the primary tumor. For older, fragile patients, the recommendation is ADT alone.

In the absence of directly comparable studies and the identification of biomarkers to help select the optimal therapy for a patient, the approach to treatment must be personalized. After assessing the risk and disease volume, considerations should include the patient's overall health, age, comorbidities, drug toxicity profile, treatment availability, and the decision should be made in consultation with a multidisciplinary team.

LITERATURA / REFERENCES

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; 71: 209–49.
2. Hahn AW, Hale P, Rathin N, Agarwal N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):559–65.
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997; 79: 235–46.
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991; 67: 502–8.
6. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology.* 1995; 46: 220–26.
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102: 1531–8.
8. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int.* 2012;110(9):1262–9.
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
10. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hanh NM et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(11):1080–7.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
12. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686–700.
14. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–51.
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–31.
16. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–86.
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Ha Chung B, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24.
18. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132–42.
19. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695–707.
20. Rush HL, Cook AD, Brawley CD, Murphy L, Macnair A, Millman R et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6_suppl 14–14). 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.14.


Kazalo autora | Author's index

- A**
 Adžić G. 30, 33, 34, 44, 59, 60
 Antunac Golubić Z. 24, 25, 41, 42, 61, 62, 65, 66
- B**
 Badovinac I. 48, 63
 Balen M. 68, 69
 Banić T. 71
 Bardač K. 39, 40
 Barta L. 67, 100
 Bašić-Kinda S. 39, 40
 Baučić M. 21, 22
 Beg A. 48, 63
 Belančić A. 28, 29
 Belev B. 6, 7, 41, 42, 44, 61, 62, 65, 66, 77, 107, 110
 Belić D. 32, 33
 Bilić Knežević S. 35, 36, 37, 46, 47
 Bilić-Pavlinović M. 67, 100
 Blažičević K. 28, 29, 44, 52, 53
 Bolf Perić L. 48, 49, 50
 Boraska Jelavić T. 19, 20
 Borovečki A. 26, 27
 Breški A. 52, 53
 Bruketa T. 54, 55
 Bubalo T. 71
 Bubanović S. 96
 Budisavljević A. 1, 31, 68, 69, 85
 Bulimbašić S. 13, 14, 41, 42, 50, 51, 61, 62, 65, 66
 Bulum A. 43
 Bulum M. 43
 Bušelić Š. 41, 42, 58, 59, 61, 62
- C**
 Cahun E. 67, 100
 Cini Tešar E. 49, 50, 63
- Č**
 Čular K. 50, 51, 96
- Ć**
 Ćorić M. 65, 66
- D**
 Dedić Plavetić N. 13, 14, 39, 40, 50, 51, 64, 65, 67, 100
 Diber I. 46, 47
 Dilber I. 33, 34, 68, 69, 77
- Divjak E. 43
 Dobrila-Dintinjana R. 28, 29, 48, 63
 Dolić A. 45, 46, 57
 Dotlić S. 52, 53
 Dražić I. 28, 29
 Drežnjak Madunić M. 68, 69
- F**
 Franceschi D. 4
 Friščić Mutić T. 67, 100
 Fröbe A. 4, 68, 69
- G**
 Gamulin M. 41, 42, 61, 62, 65, 66, 68, 69
 Gnjidić M. 23, 41, 42, 58, 59, 61, 62, 65, 66, 68, 69, 88, 92, 107, 110
 Golčić M. 28, 29
 Goršić I. 30, 33, 34, 44, 59, 60
 Grebić D. 35, 36, 37
 Gudelj D. 50, 51, 96
 Gulić T. 35, 36, 37
- H**
 Herceg D. 28, 29, 44, 52, 53, 82, 83
 Horvatić E. 54, 55
 Horvatić Herceg G. 82, 83
- I**
 Ivanac G. 43
- J**
 Jajac Bručić L. 68, 69
 Jazvić M. 68, 69
 Jerković I. 49, 50
- K**
 Kanceljak K. 50, 51, 59, 60, 96
 Karabaić L. 65, 66
 Kaštelan Ž. 41, 42
 Kekez D. 6, 7, 8, 30, 33, 34, 44, 59, 60
 Kekić M. 68, 69
 Kelečić A. 50, 51, 52, 53
 Kelemenić-Dražin R. 1, 31, 85
 Kendel-Jovanović G. 28, 29
 Klarica Gembić T. 35, 36, 37
 Knežević N. 41, 42
- Koši Kunac A. 41, 42, 61, 62, 65, 66
 Kovač Peić A. 11, 12, 25, 26, 68, 69
 Križić M. 50, 51, 64, 65
 Kukul Gjergjaj I. 13, 14, 41, 42, 50, 51, 61, 62
 Kuček I. 17
 Kust D. 4
 Kustić D. 35, 36, 37
- L**
 Ladenhauser T. 10, 11, 32, 33
 Ledinsky L. 57
 Librenjak N. 30, 33, 34, 44, 59, 60
 Linarić P. 45, 46, 57
 Lonjak N. 13, 14, 45, 46, 57
 Lovrić M. 50, 51, 96
 Lučev H. 30, 33, 34, 44
 Lukić Suknaić A. 54, 55
- M**
 Marušić J. 37, 38, 48, 49, 50, 63
 Matanić I. 13, 14, 41, 42, 61, 62
 Matošević P. 71
 Mavrek J. 71, 96
 Meštrović J. 45, 46, 57
 Micić T. 55, 56
 Mikolašević I. 37, 38, 48, 49, 50, 63
 Milavić M. 52, 53
 Milković Periša M. 18, 50, 51
 Mladinović M. 23, 41, 42, 61, 62, 107, 110
 Murgić J. 68, 69
- N**
 Nadinić A. 41, 42, 61, 62
 Nekić J. 35, 36, 37
 Nikles I. 16
 Novak L. 48, 63
 Njavro A. 68, 69
- O**
 Omrčen T. 68, 69
- P**
 Palčevski D. 28, 29
 Pavlek G. 71
 Penezić L. 41, 42
 Perić L. 32, 33

Petrović I. 71
 Pleština S. 28, 29, 30, 33, 34, 44,
 59, 60
 Polić N. 48, 63
 Poljak I. 17
 Popović M. 14, 15, 50, 51, 64, 65
 Popović P. 55, 56
 Posavec V. 54, 55
 Prejac J. 30, 33, 34, 59, 60
 Prpić M. 4
 Purgar Levarda N. 4
 Puž Britvić P. 54, 55

R

Redžović A. 49, 50
 Romić I. 71
 Rubinić I. 28, 29
 Rumora T. 67, 100

S

Sambolić T. 41, 42
 Silovski H. 71, 96
 Silovski T. 13, 14, 39, 40, 50, 51,
 64, 65, 67, 100

Simetić L. 28, 29, 52, 53
 Skoblar Vidmar M. 3
 Skočibušić N. 28, 29
 Skočilić I. 5, 6, 48, 49, 50, 63
 Smilović Radojčić Đ. 37, 38
 Soče M. 96

Š

Šambić Penc M. 68, 69
 Šeparović I. 71
 Šeparović R. 45, 46, 57
 Škifić I. 46, 47

T

Tečić Vuger A. 57
 Telesmanić Dobrić V. 46, 47
 Tirić I. 54, 55
 Tokić M. 46, 47
 Tolić A. 46, 47
 Tomaš I. 32, 33
 Tomek Hamzić D. 6, 7
 Toulal L. 30, 33, 34, 44, 50, 51
 Trajbar M. 45, 46, 57
 Trivanović D. 5, 6, 9, 55, 56

V

Vazdar Lj. 2, 3, 45, 46, 57
 Veliki Dalić I. 50, 51
 Vičić I. 21, 22, 41, 42, 61, 62
 Vlahović-Palčevski V.
 28, 29
 Vodopić T. 96
 Vrbanc J. 14, 15, 52, 53, 57
 Vrkljan E. 71
 Vučinić D. 37, 38, 48, 49,
 50, 63
 Vukovac Šokec I. 77

Z

Zahirović D. 37, 38, 49, 50,
 68, 69
 Zekulić K. 11, 12, 45, 46, 57
 Zrilić I. 46, 47
 Zubčić Krišto S. 68, 69
 Zubčić Krsto S. 46, 47

Ž

Žedelj J. 71

ZLATNI SPONZOR



SREBRNI SPONZORI



BRONČANI SPONZOR



SPONZORI

