

[www.penta-pco.com/UGS2013](http://www.penta-pco.com/UGS2013)

# 1. HRVATSKI ONKOLOŠKI UROGENITALNI SIMPOZIJ

**05. i 06.04.2013.**

Hotel Westin, Zagreb

**KONAČAN PROGRAM  
KNJIGA SAŽETAKA  
POSTERI**



**U kombinaciji s prednisonom ili prednizolonom**

# JEVTANA®

**Dokazano produljenje preživljenja u bolesnika sa mHRPC\* čija je bolest uznapredovala tijekom ili nakon terapije docetakselom<sup>1</sup>**

**SANOFI ONKOLOGIJA** 

\*mHRPC – metastatski karcinom prostate koji ne reagira na hormonsko liječenje

1. Sažetak opisa svojstava lijeka. HALMED 2012

Prije propisivanja lijeka molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

Samo za zdravstvene radnike. Izdaje se na recept.

sanofi aventis Croatia d.o.o. | Heinzelova 70 | Zagreb | Hrvatska

## SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I SASTAV: JEVTANA 60 mg koncentrat i otopalo za otopinu za infuziju. Jedan ml koncentrata sadrži 40 mg kabazitaksela. Jedna bočica s 1,5 ml koncentrata sadrži 60 mg kabazitaksela. 2. TERAPIJSKE INDIKACIJE: JEVTANA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indicirana je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate koji ne reagira na hormonsko liječenje, a koji su prethodno bili na režimu liječenja koji je sadržavao docetaksel. 3. DOZIRANJE I NAČIN UPORABE: Preporučena doza Jevtane iznosi 25 mg/m<sup>2</sup>, primijenjena kao 1-satna infuzija u venu svaka 3 tjedna i to u kombinaciji s 10 mg prednizona ili prednizolona koji se uzimaju kroz usta svaki dan tijekom liječenja. Premedikacija: radi smanjivanja rizika i ozbiljnosti reakcija preosjetljivosti, mora se provesti preporučeni režim premedikacije najmanje 30 minuta prije svake primjene Jevtane i to intravenskom primjenom sljedećih lijekova: antihistaminik (deksklorfeniramin 5 mg ili difenhidramin 25 mg ili ekvivalent), kortikosteroid (deksametazon 8 mg ili ekvivalent) te antagonist H<sub>2</sub> receptora (ranitidin ili ekvivalent). Preporuča se profilaksa antiemetičima koji se mogu uzeti kroz usta ili intravenski, prema potrebi. Tijekom liječenja bolesnici trebaju biti primjereno hidrirani, kako bi se spriječila komplikacije kao što je zatajenje bubrega. Prilagodba doze: Doza se mora prilagoditi ako se u bolesnika pojave sljedeće nuspojave: produljena neutropenija stupnja  $\geq 3$  (duže od 1 tjedna), usprkos odgovarajućoj terapiji koja uključuje G-CSF; febrilna neutropenija ili neutropenijska infekcija; proljev stupnja  $\geq 3$  ili kontinuirani proljev usprkos odgovarajućoj terapiji koja uključuje tekućinu i nadomjestak elektrolita; periferna neuropatija stupnja  $> 2$ . Liječenje treba prekinuti ako bolesnik i dalje ima bilo koju od navedenih nuspojava pri dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>. Posebne populacije: kao mjeru opreza, kabazitaksel ne bi trebalo davati bolesnicima s oštećenjem jetre. Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CLCR: 50-80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (CLCR: 30-50 ml/min) i bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (CLCR  $< 30$  ml/min) ili u zadnjoj fazi bolesti bubrega potreban je oprez te ih je potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. 4. KONTRAINDIKACIJE: Preosjetljivost na kabazitaksel, druge taksane ili na bilo koju pomoćnu tvar iz sastava lijeka, uključujući polisorbat 80, vrijednost neutrofila ( $< 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, oštećenje jetre (bilirubin  $\geq 1 \times$  ULN ili AST i/ili ALT  $\geq 1,5 \times$  ULN), istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice. 5. POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA: reakcije preosjetljivosti: za sve bolesnike potrebno je provesti premedikaciju prije početka primjene infuzije kabazitaksela. Rizik od neutropenije: Bolesnici koji se liječe kabazitakselom mogu profilaktički primiti G-CSF, prema smjernicama ASCO-a i/ili važećim smjernicama ustanove u kojoj se bolesnik liječi, radi smanjenja rizika ili kontrole neutropenijskih komplikacija (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Kontrola kompletne krvne slike je neophodna na tjednoj bazi tijekom 1. ciklusa i prije svakog sljedećeg ciklusa liječenja, kako bi se, ako je potrebno, doza mogla prilagoditi. Bolesnici se mogu ponovno liječiti tek kad se broj neutrofila vrati na razinu  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>. Periferna neuropatija: slučajevi periferne neuropatije, periferne senzorne neuropatije (npr. paraestezija, dizestezija) i periferne motorne neuropatije uočeni su u bolesnika koji su primali kabazitaksel. Liječenje treba odgoditi do poboljšanja simptoma. U slučaju perzistentne periferne neuropatije stupnja  $\geq 2$  dozu kabazitaksela treba smanjiti s 25 mg/m<sup>2</sup> na 20 mg/m<sup>2</sup>. Rizik od zatajenja bubrega: prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije bubrega povezani sa sepsom, teškom dehidracijom zbog proljeva, povraćanjem i opstruktivnom uropatijom. Također su uočeni slučajevi zatajenja bubrega, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Ako se pojave takvi poremećaji, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za identifikaciju uzroka te intenzivno liječiti bolesnike. Rizik od srčanih aritmija: prijavljeni su slučajevi srčanih aritmija, najčešće tahikardija i fibrilacija atrija. Stariji bolesnici: za starije bolesnike ( $\geq 65$  godina) veća je vjerojatnost razvoja određenih nuspojava, uključujući neutropeniju i febrilnu neutropeniju. Bolesnici s anemijom: u bolesnika s vrijednošću hemoglobina  $< 10$  g/dl preporuča se oprez te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere kako je klinički indicirano. 6. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGI OBLICI INERAKCIJA: treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A inhibitorima i induktorima. Prilikom istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A, potreban je oprez. Za detaljne informacije pogledati posljednji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka. 7. TRUDNOĆA I DOJENJE: primjena kabazitaksela se ne preporučuje tijekom trudnoće te u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju. Kabazitaksel se ne smije koristiti za vrijeme dojenja. 8. UTJECAJ NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA I RADA SA STROJEVIMA: bolesnik treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade na strojevima ako iskuse te nuspojave tijekom liječenja. 9. NUSPOJAVE: Vrlo česte nuspojave su: neutropenija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, anoreksija, dizgeuzija, dispneja, kašalj, proljev, mučnina, povraćanje, konstipacija, abdominalna bol, alopecija, bol u leđima, artralgija, hematurija, umor, astenija i vrućica. Česte nuspojave su: septički šok, sepsa, celulitis, infekcija urinarnog trakta, gripa, cistitis, infekcija gornjih dišnih putova, herpes zoster, kandidijaza, febrilna neutropenija, preosjetljivost imunološkog sustava, dehidracija, hiperglikemija, hipokalijemija, anksioznost, smetenost, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, omaglica, glavobolja, parezija, lertargija, hipostezijska, išijas, konjunktivitis, pojačano suzenje, tinitus, vrtoglavica, fibrilacija atrija, tahikardija, hipotenzija, tromboza dubokih vena, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, napadaji vrućine, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, orofaringealna bol, pneumonija, dispnejska, bol u gornjem abdomenu, hemoroidi, bolest gastroezofagealnog refluksa, rektalno krvarenje, suhoća usta, distenzija abdomena, suha koža, eritem, bol u ekstremitetima, mišićni spazmi, mialgija, mišićno-koštana bol, bol u slabinama, akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, dizurija, bubrezne kolike, polakiurija, hidronefroza, retencija urina, urinarna inkontinencija, ureteralna opstrukcija, periferni edem, upala sluznice, bol, bol u prsnu, edem, zimica, slabost, gubitak težine, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti transaminaze. Za ostale nuspojave vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka. 10. PREDOZIRANJE: Nema poznatog antidota za Jevtanu. Bolesnici moraju primiti terapiju G-CSF-om što je prije moguće nakon otkrivanja predoziranja. 11. FARMAKINAMIČKA SVOJSTVA: Farmakoterapijska skupina: antineoplastički, taksani; ATK oznaka: nije još dodijeljena. 12. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET: sanofi-aventis Croatia d.o.o., 10 000 Zagreb, Ivana Lučića 2a. 13. NAČIN I MJESTO IZDAVANJA: Na recept, u ljekarni. 14. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET: UP/1-530-09/11-01/151. 15. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET: UP/1-530-09/11-01/151, 02.02.2012.

Ovo je Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka. Sukladno Pravilniku o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima (Narodne Novine broj 118/09) molimo prije propisivanja lijeka Jevtana pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

## Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

veliko nam je zadovoljstvo i čast pozdraviti Vas na 1. hrvatskom onkološkom urogenitalnom simpoziju u organizaciji Hrvatskog onkološkog društva HLZ-a, Hrvatskog urološkog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju HLZ-a i Hrvatskog ginekološko-onkološkog društva.

Svjedoci smo velikih, gotovo svakodnevnih pomaka u dijagnostici, liječenju i praćenju bolesnika s urogenitalnim tumorima. U cilju prenošenja tih novih spoznaja u našu svakodnevicu, dužni smo pred našim bolesnicima i pred našim društvom valorizirati te novosti, te ih pokušati implementirati na najbolji mogući način u našu svakodnevicu, a sve na dobrobit naših bolesnika i našeg društva.

Multidisciplinarnost je osnovica uspješnog onkološkog rada. Ovaj simpozij je organiziran na multidisciplinarnoj osnovi, gdje će urolozi, ginekološki onkolozi, patolozi te onkolozi zajedno diskutirati o optimalnim, za Hrvatsku prilagođenim modalitetima liječenja urogenitalnih tumora. Također, zadovoljstvo nam je najaviti prezentaciju Smjernica iz najvažnijih uroloških i genitalnih tumora.

Najljepše zahvaljujemo svim kolegama koji su prihvatili aktivno sudjelovanje, koji se bave dijagnosticiranjem, liječenjem i praćenjem urogenitalnih tumora, da podijele s nama svoja znanja, iskustva, nedoumice, te da zajednički budemo bolji, spemniji i sposobniji.

Zahvaljujemo svim mladim kolegama, urolozima, onkolozima, ginekolozima te specijalizantima na prijavi i želji za usavršavanjem.

I na kraju, zahvala svim farmaceutskim tvrtkama, sponzorima i donatorima koji su uvelike omogućili uspješnu realizaciju simpozija.

Sa štovanjem, srdačno Vaš,



Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak  
Predsjednik Hrvatskog onkološkog društva HLZ-a

## ORGANIZATORI



Hrvatsko ginekološko onkološko društvo  
Croatian Society of Gynecological Oncology

Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a

Hrvatsko urološko društvo HLZ-a

Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju HLZ-a

Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo

## ORGANIZACIJSKI ODBOR

### Predsjednik

Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak

### Dopredsjednici

Prof. dr. sc. Željko Kaštelan

Prof. dr. sc. Dubravko Barišić

Prof. dr. sc. Vlastimir Kukura

### Tajnik

Prof. dr. sc. Antonio Juretić

### Znanstveni odbor

Prof. dr. sc. Lidija Beketić-Orešković

Prof. dr. sc. Ante Ćorušić

Prim. dr. Mislav Grgić

Prof. dr. sc. Damir Gugić

Prof. dr. sc. Herman Haller

Akademik Zvonko Kusić

Mr. sc. Višnja Matković

Prof. dr. sc. Marija Petković

Prof. dr. sc. Boris Ružić

Prof. dr. sc. Tomislav Strinić

Doc. dr. sc. Hrvoje Šobat

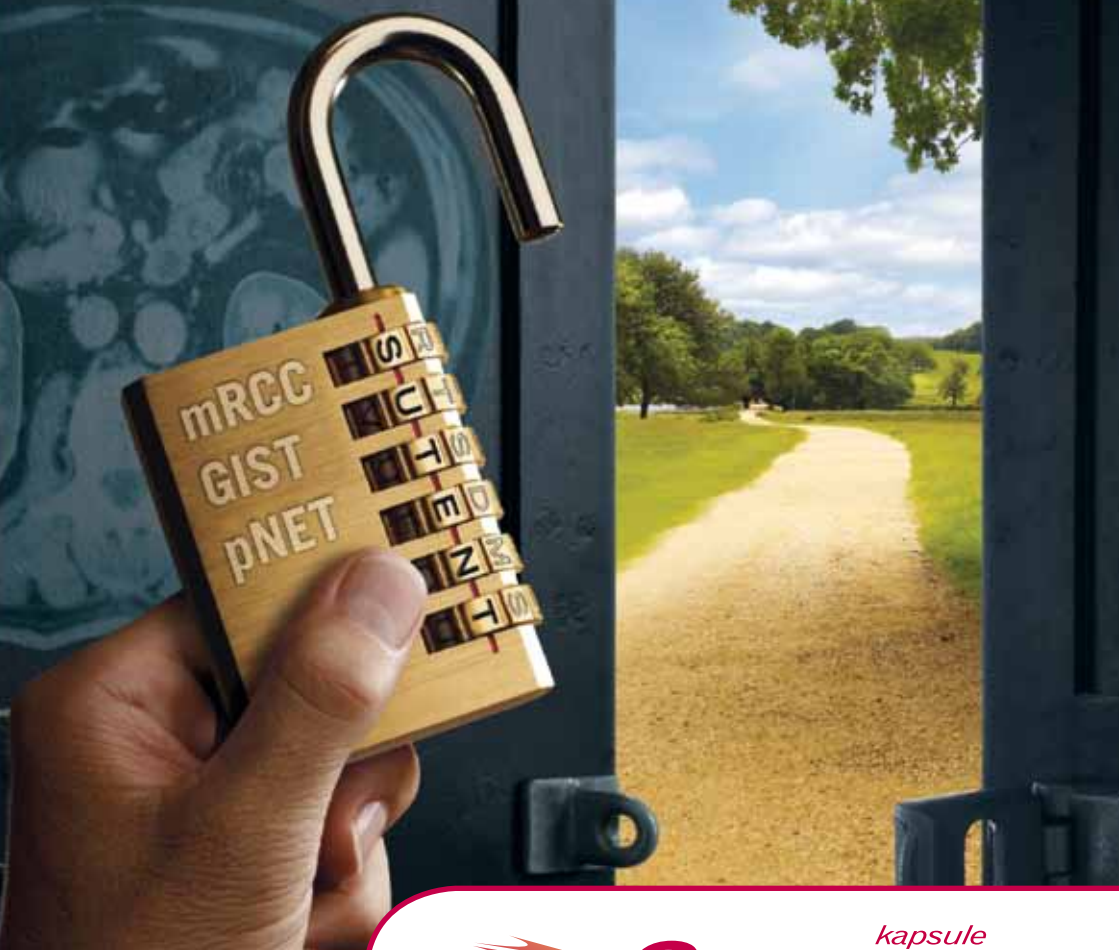
Dr. sc. Robert Zorica

## GLAVNI SPONZOR

SANOFI-AVENTIS

## SPONZORI

ABBOTT Laboratories, ASTELLAS, ASTRA ZENECA, BAYER, BELUPO, CELERIS,  
GLAXOSMITHKLINE, JANSSEN, NOVARTIS, PFIZER, PLIVA, ROCHE, STADA



*kapsule*  
**SUTENT**<sup>®</sup>  
*sunitinibum* 

## Standard u prvoj liniji liječenja mRCC<sup>1</sup> Povjerenje u učinkovitost, dokaze i iskustvo

Literatura: 1. Hutson TE. Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(11):1723-1731.

Molimo Vas da prije propisivanja lijeka proučite zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. Samo za zdravstvene radnike.



Pfizer Croatia d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Tel. 01 390 87 77, Fax.: 01 390 87 70  
SUT-18-13-ADV, ožujak 2013. Datum izrade: ožujak 2013.

**Pfizer** Oncology

**NAZIV LIEKUA: SUTENT** kapsule sustinibum  
SUTENT 12,5 mg tvrde kapsule. Jedna kapsula sadrži 12,5 mg sustiniba (u obliku sustinibatamala). SUTENT 25 mg tvrde kapsule. Jedna kapsula sadrži 25 mg sustiniba (u obliku sustinibatamala). SUTENT 37,5 mg tvrde kapsule. Jedna kapsula sadrži 37,5 mg sustiniba (u obliku sustinibatamala). SUTENT 50 mg tvrde kapsule. Jedna kapsula sadrži 50 mg sustiniba (u obliku sustinibatamala). **Način i mjesto izdavanja:** Na recept, u ljekarni i/ili **adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet:** Farmatop Croatia d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska **Terapeutske indikacije:**

**Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)** SUTENT je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s involuiranim (tj. metastatski stabilnim) metastatskim stromalnim tumorom (GIST) nakon bezuspiješnog liječenja imatinibom zbog rezistencije ili nepodnošljivosti. **Metastatski karcinom bubrežnih stanica (MRC):** **Metastatski Renal Cell Carcinoma** SUTENT je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim/metastatskim karcinomom bubrežne stanice (MRC). **Neuroendokrini tumor gušterače (pNET, Pancreatic Neuroendocrine Tumours)** SUTENT je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim, dobro diferenciranim neuroendokrinim tumorima gušterače, u kojima je došlo do progresije bolesti. Iskustvo sa SUTENTOM u prvju liniji liječenja je ograničeno. **Ozračenje i način primjene** Liječenje treba započeti liječenjem s iskustvom u primjeni antiangiogenih lijekova. Kod GIST-a i MRC-a, preporučena doza SUTENTA je doza od 50 mg koja se uzima peroralno jednom dnevno 42 dana uzastopna tijekom, nakon čega slijedi dvotjedna pauza (shema 4/2), što čini kompletni ciklus od 6 tjedana. Kod pNET-a preporučena doza je 37,5 mg, koja se uzima peroralno jednom dnevno, bez perioda pauze. Kod GIST-a i MRC-a doza se može prilagođavati u koracima od 12,5 mg, ovisno o individualnoj sposobnosti i podnošljivosti. Dnevna doza ne smije premašiti 75 mg niti smije biti manja od 25 mg. Kod pNET-a doza se može prilagođavati u koracima od 12,5 mg, ovisno o individualnoj sposobnosti i podnošljivosti. **Uzimanje SUTENTA** treba započeti 30 minuta prije obroka, uzimanje treba nastaviti svakodnevno, bez prekida, u dozi od 50 mg dnevno. Ovisno o individualnoj sposobnosti i podnošljivosti, moguće su potrebni prekidovi uzimanja doza. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sustiniba s jakim induktorima CYP3A4 kao što je rifampicin. Ako to nije moguće izbjeći, doza sustiniba može biti potrebno postupno povećavati za po 12,5 mg, od 87,5 mg na dan kod GIST-a i MRC-a, odnosno do 62,5 mg dnevno kod pNET-a, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sustiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što je ketokonazol. Ako to nije moguće, doza sustiniba može biti potrebno smanjiti na najmanju dozu od 37,5 mg na dan kod GIST-a i MRC-a, odnosno 25 mg na dan kod pNET-a, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. U tim slučajevima treba razmotriti odabir alternativnog lijeka za istovremenu primjenu bez ili s minimalnim potencijalom za indukciju ili inhibiciju CYP3A4. Sigurnost i djelotvornost sustiniba u bolesnika ispod 18. i stariji nije ispitana. Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze sustiniba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij I i B). Sustinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij II i C) te se stoga ne može preporučiti njegova primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagođavanje početne doze sustiniba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (glomerularna filtracijska brzina (GFR) od 30 do 50 ml/min). Daljnje prilagođavanje doze do individualnog stupnja podnošljivosti. SUTENT se uzima peroralno, a treba se uzimati neovisno o obroku. U slučaju propuštena doze, bolesnik se ne može primijeniti dodatno doza, već treba uzeti ubudućnu propisanu dozu narednog dana. **Kontraindikacije** Primjena SUTENTA je kontraindicirana u bolesnika s presjetošću sustiniba na sustinib maltil na bilo koji od pomoćnih sastojaka lijeka. **Posebna upozorenja i mjera opreza pri uporabi** Istovremenu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4 potrebno je izbjegavati jer može smanjiti koncentraciju sustiniba u plazmi. Istovremenu primjenu snažnog inhibitora CYP3A4 potrebno je izbjegavati jer može povećati koncentraciju sustiniba u plazmi. **Koža i meka tkiva** Promjena boje kože pod utjecajem lijeka, vjerojatno zbog dijetalne tvrdnje (žuta), ubudućno je nuspojava koja se javlja u približno 30% bolesnika. Bolesnika valja upozoriti da uslijed liječenja sustinibom također može doći i do depigmentacije kože ili kože. Drugi mogući dermatološki učinci uključuju suhoću, zatežanje ili pucanje kože, mjehure ili povišen osip na dlanovima i tabanima. **Bol u vratu** i ustima zabilježena je u približno 14% bolesnika. Gore navedeni događaji nisu bili kumulativne narave, već su bili tipično reverzibilni i uglavnom nisu imali za posljedicu prekid liječenja. **Krvarenje i krvarenje tumorom** Hemoragični događaji, koji su neki imali smrtni ishod, prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište, uključivali su krvarenja u probavnom sustavu, dišnom sustavu, mokraćnom sustavu i mozgu. Krvarenja su nastupila u 18% bolesnika liječenih sustinibom u odnosu na 17% bolesnika koji su dobivali placebo u ispitivanju faze III u indicaciji GIST-a. U bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica zabilježeni su krvarenja, koji nisu primili prethodnu kemoterapiju, krvarenje se pojavilo u njih 39%, u usporedbi sa 11% bolesnika koji su primili intravenozni as. Slijedećem povezano krvarenje stupnja 3 ili većeg imalo je 11 bolesnika (3,1%) koji su dobivali sustinib naspram 1 bolesnika (0,3%) liječenog intravenoznom as. U 26% bolesnika koji su dobivali sustinib za liječenje metastatskog karcinoma bubrežnih stanica refraktornog na citokine nastupilo je krvarenje. Izuzetki epistaksu, krvarenje je nastupilo u 19% bolesnika koji su u ispitivanju pNET-a faze III primili sustinib, u usporedbi sa 4% bolesnika koji su primili placebo. U kliničkim ispitivanjima, do tumorskog krvarenja uslijed liječenja došlo je u približno 2% bolesnika sa GIST-om. To se može dogoditi iznenada, a u slučaju tumora plaća može se ispoljiti kao teški i po život opasno hemoptiza ili plućno krvarenje. U kliničkim su ispitivanjima opažena i, nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljena, slučajeva plućnog krvarenja u bolesnika koji su primili sustinib za liječenje MRC-a, GIST-a i karcinoma plaća. Neki od njih imali su smrtni ishod. SUTENT nije odobren za primjenu u bolesnika s karcinomom plaća. Bolesnike koji se isto doba liječe antiokagulantima (npr. varfarinom ili acenokumarolom) može se periodički kontrolirati provjeravanjem kompletne krvne slike (trombociti). **Interakcije** Najčešće zabilježeni gastrointestinalni događaji povezani s liječenjem boli u mučnu, proliv, stomatitis, dispneja i povraćanje. Obilne gastrointestinalne komplikacije, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući i gastrointestinalne perforacije, javile su se rijetko u bolesnika s intraabdominalnim malignim tumorima liječenim sustinibom. **Hipertenzija** Hipertenzija uzrokovana liječenjem zabilježena je u približno 16% bolesnika sa solidnim tumorom. Doze sustiniba smanjene su ili privremeno ukinute u približno 2,7% od tih bolesnika. Njih jednog bolesnika liječenje sustinibom nije potpuno ukinuto. Do

jako povišenog krvnog tlaka (>200 mmHg sistolički ili 110 mmHg dijastolički) došlo je u 4,7% bolesnika sa solidnim tumorom. Bolesnicima valja mjeriti tlak češće ga je potrebi kontrolirati odgovarajućim mjerama. Privremeno ukinute lijekove preporučljivo je u bolesnika s jako povišenim tlakom koji se ne može kontrolirati lijekovima. Liječenje se može nastaviti kad je krvni tlak pod kontrolom. **Hematološki poremećaji** Zabilježeni je pad apsolutnog broja neutrofila stupnja 3 (u 10% bolesnika) i 4 (u 1,7% bolesnika) u GIST ispitivanju faze III, odnosno u 16% i 1,6% bolesnika u MRC ispitivanju faze III te u 13% i 2,4% bolesnika u pNET ispitivanju faze III. Do pada broja trombocita stupnja 3 i 4 došlo je u 3,7% odnosno 0,4% bolesnika u GIST ispitivanju faze III, odnosno u 8,2% i 1,1% bolesnika u MRC ispitivanju faze III te u 3,7% i 1,2% bolesnika u pNET ispitivanju faze III. Gore navedeni događaji nisu bili kumulativne narave i, već su bili tipično reverzibilni i uglavnom nisu imali za posljedicu prekid liječenja. Niti jedan od njih događaja u ispitivanjima faze III nije bio smrtonosan. Međutim, nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su rijetki smrtonosni hematološki događaji, uključujući krvarenje povezano s trombotičnom i neutrofilnom cirkulacijom. Opaženo je da se anemija javlja i u ranoj i u kasnoj fazi liječenja sustinibom; prijavljivi su slučajevi anemije stupnja 3 i 4. U bolesnika koji uzimaju sustinib, na početku svakog ciklusa liječenja valja prekontrolirati kompletnu krvnu sliku. **Poremećaji srca** Kardiovaskularni događaji uključujući zatajavanje srca, kardiomiopatiju i poremećaje miokarda, od kojih su neki imali smrtni ishod, zabilježeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište. Ovi podaci ukazuju na povećani rizik pojave kardiomiopatije. Nisu utvrđeni posebni dodatni faktori rizika za pojavu kardiomiopatije uzrokovane sustinibom, osim učinaka koji su svojstveni samom lijeku. U kliničkim ispitivanjima, smanjenje ejijske frakcije lijeve ventrikula za >20% te ispod najniže normalne granice zabilježeno je u približno 2% bolesnika s GIST-om liječenim sustinibom te u 4% bolesnika s MRC refraktornim na citokine i u 2% bolesnika koji su uzimali placebo. Smanjenje LVF-a bilo je progresivno i trajalo, a najčešće je bilo uslijed liječenja. Bolesnici koji su u prvih 12 mjeseci prije primjene sustiniba nakon kirurškog kardiovaskularni događaja, što su infarkt miokarda (uključujući tromboembolijsku anginu pektoris), koronarnu/perifernu arterijsku prijemnicu, sistemska kongestivna zatajavanja srca, cerebrovaskularni incident ili tranzitornu ishemičku ataku, odnosno plućnu emboliju, bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja sa sustinibom. Nije poznato imali li bolesnici koji su imali neki od navedenih događaja veći rizik od razvoja disfunkcije lijeve ventrikula uzrokovane lijekom. Potrebno je pažljivo praćenje bolesnika u svrhu otkrivanja kliničkih znakova kongestivnog zatajavanja srca, posebno u bolesnika s kardijalnim čimbenicima rizika i/ili koronarnom bolešću u anamnezi. Preporuča se da liječnik procijeni opravnu koristi i rizika za svakog takvog bolesnika. Te se bolesnici moraju pažljivo nadzirati za simptome javljanja znakova i simptoma kongestivnog zatajavanja srca za vrijeme primjene sustiniba. Potrebna je početna te periodičke evaluacije ejijske frakcije lijeve ventrikula tijekom primjene sustiniba. U bolesnika koji nemaju kardijalne čimbenike rizika potrebna je također početna evaluacija ejijske frakcije lijeve ventrikula. U slučaju kliničke manifestacije kongestivnog zatajavanja srca preporučuje se prekid primjene sustiniba. U bolesnika bez klinički evidentnog kongestivnog zatajavanja srca, ali s ejijskom frakcijom lijeve ventrikula <50% i >20% ispod osnovnih vrijednosti, primjena sustiniba treba biti ograničena na 12 tjedana. **Produkcija i interval stavljanja** SUTENT je potrebno primijenjivati u odnosu u bolesnika koji u anamnezi imaju produženo ET intervala, u onih koji uzimaju antiaritmike, odnosno u bolesnika koji od ranije boluju od neke bolesti srca, imaju bradikardiju ili poremećaj elektrolita. Potrebno je prije pri istovremenoj primjeni s nekim od snažnih inhibitora CYP3A4, što može povećati koncentraciju sustiniba u plazmi. **Visoki tromboembolijski događaji** Visoki tromboembolijski događaji povezani s liječenjem zabilježeni su u 1,0% bolesnika sa solidnim tumorom, kao su primari sustinib u kliničkim ispitivanjima, uključujući GIST i MRC. Nije zabilježeni niti jedan slučaj visokog tromboembolijskog događaja u bolesnika koji su primili sustinib, a zabilježeni je jedan slučaj duboke vene tromboze stupnja 2 u bolesnika koji je uzimao placebo u pNET ispitivanju faze III. Nije zabilježeni niti jedan slučaj sa smrtonosnim ishodom tijekom GIST i MRC i pNET registracijskih ispitivanja. Slučajevi sa smrtonosnim ishodom bili su zabilježeni u postjamerketinjskom razdoblju. **Arterijski tromboembolijski događaji** Zabilježeni su slučajevi arterijskih tromboembolijskih događaja (ATE), ponekad sa smrtnim ishodom, u bolesnika liječenih sustinibom. Najčešćiji događaji uključivali su cerebrovaskularni incident, prolazni ishemijski događaji i cerebralni infarkt. U postrobu zabilježeno je i dob >65 godina faktori rizika povezani s ATE-ima uključivali su hipertenziju, dijabetes i prethodno tromboembolijsko obolje. **Respiratorni događaji** Bolesnici koji su uzasad 12 mjeseci preboljeli plućnu emboliju bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja sa sustinibom. U bolesnika koji su primili sustinib tijekom registracijskih ispitivanja faze III, plućni događaji povezani s liječenjem (npr. dispneja, pleuralni izliv, plućna embolija ili plućni edem) zabilježeni su u oko 5% bolesnika sa GIST-om, odnosno 14% bolesnika s MRC-om i u 7,2% bolesnika sa pNET-om. U otprilike 6% bolesnika sa solidnim tumorom, uključujući GIST i MRC, koji su primili sustinib tijekom kliničkih ispitivanja, zabilježeni su plućni događaji povezani s liječenjem. Plućna embolija uslijed liječenja sustinibom zabilježena je u približno 1,3% bolesnika s GIST-om i 0,8% bolesnika s MRC-om, koji su dobivali sustinib u kliničkim ispitivanjima faze III. Nije zabilježena plućna embolija uzrokovana liječenjem u bolesnika koji su u ispitivanju neuroendokrinih tumora gušterače (pNET) faze 3 primili sustinib. Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom. **Disfunkcija Stitnjače** Preporučuje se određivanje laboratorijskih parametara funkcije Stitnjače prije početka liječenja kod svih bolesnika. Bolesnici s već postojećim hipotireoidizmom ili hipertiroidizmom treba se prije zatezanja terapije sustinibom liječiti za ublažavanje simptoma. Tijekom liječenja sustinibom, rutinsko praćenje funkcije Stitnjače potrebno je raditi svaka 3 mjeseca. Osim toga, sve bolesnike koji se liječe sustinibom s tijekom liječenja mora pažljivo pratiti u smislu pojave znakova i simptoma disfunkcije Stitnjače, a u onih bolesnika u kojima se pojave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na disfunkciju Stitnjače potrebno je provesti laboratorijske kontrole funkcije Stitnjače, kao je klinički indicirano. Bolesniku u kojih se razvije poremećaj funkcije Stitnjače treba liječiti na standardni način. **Pankreatitis** Zabilježeni je porast serumskih lipaze i amilaze u bolesnika s raznim solidnim tumorima liječenim sustinibom. Porast serumskih lipaze bio je prolazan i uglavnom nije popraćen znakovima ili simptomima pankreatitisa u bolesnika s raznim solidnim tumorom. U bolesnika liječenih sustinibom zbog GIST-a ili metastatskog karcinoma bubrega, pankreatitis se manje često pojavljivao (<1%). Zabilježeni su i slučajevi ozbiljnih

Štetnih događaja povezanih s pankreasom, od kojih su neki imali smrtni ishod. U slučajevima postojanja simptoma pankreatitisa, potrebno je prekinuti dajući liječenje sustinibom te bolesnicima osigurati odgovarajuću suportivnu skrb. **Hepatotoksičnost** Hepatotoksičnost je zabilježena u bolesnika liječenih sustinibom. Zabilježeni su slučajevi zatajavanja jetre, neki sa smrtnim ishodom, u <1% tih bolesnika sa solidnim tumorom liječenih sustinibom. Potrebno je praćenje jetrenih testova (alanin transaminaze (ALT), aspartat transaminaze (AST) te razine bilirubina) prije početka liječenja, tijekom svakog ciklusa, te kad je klinički indicirano. U slučajevima postojanja znakova ili simptoma zatajavanja jetre, potrebno je prekinuti dajući liječenje sustinibom te bolesnicima osigurati odgovarajuću suportivnu skrb. **Funkcija bubrega** Zabilježeni su slučajevi oštećenja bubrega, zatajavanja bubrega, ili akutnog zatajavanja bubrega, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Osim postojebg karcinoma bubrežnih stanica, faktori rizika povezani s oštećenjem/zatajavanjem bubrega u bolesnika liječenih sustinibom uključivali su stariju dob, dijabetes mellitus, postojeće oštećenje bubrega, zatajavanje srca, hipertenziju, sepsu, dehidraciju/hipovolemiju i rabdomiolizu. Nije sustavno ispitivana sigurnost kontinuiranog liječenja sa sustinibom u bolesnika s umjerenom do teško proteinurijom. Zabilježeni su slučajevi proteinurije te rijetki slučajevi nefrotšk sindroma. Preporuča se analiza mokraće prije početka liječenja kao i praćenje bolesnika u smislu pojave ili pogoršanja proteinurije. Potrebno je prekinuti liječenje sa sustinibom u bolesnika s nefrotškim sindromom. **Fistula** Ukoliko dođe do formiranja fistule, treba prekinuti liječenje sustinibom. Postoje nedostadni podaci o nastavku uzimanja sustiniba u bolesnika s fistulom. **Oštećenje oštećenje rana** Tijekom liječenja sustinibom zabilježeni su slučajevi oštećenja cijeljenja rana. Nije provedena formalna klinička ispitivanja utjecaja sustiniba na cijeljenje rana. Preporučuje se privremeni prekid terapije sustinibom u preventivnih razloga bolesnika koji su podvrgnuti većem kirurškom zahvatu. Kliničko iskustvo u vezi s vremenom koje treba proteći do ponovne osjetljivosti odgovarajućim postupcima je ograničeno. Slučajevi ozbiljnih oštećenja liječenja sustinibom nakon kirurškog zahvata treba temeljiti na kliničkoj procjeni opravnu koristi nakon operativnog zahvata. **Osteonekroza čeljusti** Zabilježeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih SUTENTOM. Većina je slučajeva zabilježena u bolesnika koji su bili prethodno ili istovremeno liječeni intravenuski primjenom bifosfonata, za koje je osteonekroza čeljusti utvrđena rijetki. Potrebno je stoga oprez pri istovremenoj ili uzastopnoj primjeni SUTENTA i intravenuskih bifosfonata. Inzavazni stomatološki postupci su također utvrđeni rijetki. Prije liječenja SUTENTOM potrebno je razmotriti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke postupke. Ako je moguće, u bolesnika koji su prethodno dobivali ili koji dobivaju IV bifosfonate, potrebno je izbjegavati invazivne stomatološke postupke. **Preosjetljivost/angioedem** Ukoliko nastupi angioedem zbog preosjetljivosti, potrebno je prekinuti liječenje sustinibom te primijeniti standardne mjere liječenja. **Poremećaji srednjeg žigavog sustava - Poremećaj okusa** Disgeuzija je zabilježena u oko 28% bolesnika koji su primili sustinib u okviru kliničkih ispitivanja. **Epileptički napadaji** U kliničkim ispitivanjima sa sustinibom, kao i u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište, zabilježeni su slučajevi pojave epileptičkih napadaja u bolesnika koji su imali, kao i u onih koji nisu imali radiološki potvrđene metastaze u mozgu. Osim toga, opaženi su rijetki slučajevi epileptičkih napadaja u bolesnika s raznim bolestima, uključujući moždane rezilezije postoperativne leukoencefalopatije (RPLS). Bolesnici s napadajima te znakovima/simptomima koji upućuju na RPLS, kao što su hipertenzija, glavobolja, smanjena budnost, promjene mentalnih funkcija te gubitak vida, uključujući i kortikalnu slepotu, trebaju se odgovarajuće kontrolirati i liječiti, uključujući i kontrolu hipertenzije. Preporučuje se privremeni prekid primjene sustiniba; nakon što se stanje popravi, prema odluci nadležnog liječnika, liječenje je moguće nastaviti. **Sindrom lijeva tumora (TLS)** U bolesnika liječenih sustinibom rijetko su u kliničkim ispitivanjima opaženi i nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljivi slučajevi sindroma lijeva tumora, ponekad sa smrtnim ishodom. Čimbenici rizika za TLS uključujući postojebg bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipertenziju i icterus. Ove bolesnike treba ponovo nadzirati i liječiti kao je klinički indicirano, a treba razmotriti profilaktičku hidraciju. **Infekcije** Prijavljeno su teške infekcije s neutrofilnim ili bez njega, od kojih neke završile smrću. Najčešće infekcije opažene kod primjene sustiniba su one tipične za bolesnike s karcinomom, tj. infekcije dišnog sustava, mokraćnog sustava, infekcije kože i sepsa. **Plodnost, trudnoća i dojenje** **Trudnoća** SUTENT se ne smije primijenjivati u trudnici i ne smiju ga uzimati žene koje ne provode odgovarajuće kontracepcijske mjere, osim u slučaju ako mogu korist opravnu moguću rizik za fetus. Ako je osim liječenja primijenjena u trudnici ili ako bolesnica ostane trudna tijekom primjene lijeka, ona mora biti upoznata s mogućim opasnostima za fetus. Treba upozoriti žene u regenerativnoj dobi da primjenjuju učinkovitu kontracepciju te izbjegavaju trudnoću za vrijeme liječenja SUTENTOM. **Dojenje** Temeljeno na preključnim nalazima, liječenje sustinibom može imati negativan utjecaj na plodnost u žene i muškarca. **Liječnja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima** Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja sustinibom može doći do omaglica. **Nuspojave** Sustinibom prouzročene nuspojave su zatajavanje bubrega, zatajavanje srca, plućna embolija, perforacija crijeva, te krvarenja (primjerice u dišnom ili probavnom sustavu te krvarenja tumora). Najčešći šteti događaji bilo kojeg stupnja (koji su nastupili u najmanje 20% bolesnika u registracijskim kliničkim ispitivanjima u indicacijama RCC, GIST i pNET) uključujući su: slabiji tež, poremećaj okusa, hipertenziju, umor, poremećaje probavnog sustava (proliv, mučnina, stomatitis, dispneja i povraćanje), promjene boje kože i sindrom palminne-palmarne eritrodizije. Sve nuspojave mogu slabiti i uzrokovati umor. Tijekom liječenja sustinibom može se razviti i hipotireoidizam. Među najčešćim nuspojavama u hemotološkim poremećajima (neutropenija, trombocitopenija i anemija). Događaji sa smrtnim ishodom, za koje se smatra da postoji mogućnost povezanosti s primjenom sustiniba, uključivali su: multiplo zatajavanje organa, diseminirani intravaskularnu koagulaciju, peritonealnu hemoragiju, rabdomiolizu, cerebrovaskularni događaj, dehidraciju, adrenalnu insuficijenciju, zatajavanje bubrega, zatajavanje dišnica, pleuralnu efuziju, pneumotoraks, Soki i zatezanje srca. **BROJ ODODRENA ZA STAVLJANJE GOTOVJE LIJEKA U PROMET** SUTENT 12,5 mg tvrde kapsule, UPI-530-091/02-621, 19.06.2012. SUTENT 25 mg tvrde kapsule, UPI-530-091/01-02/622, 19.06.2012. SUTENT 37,5 mg tvrde kapsule, UPI-530-091/01-02/623, 19.06.2012. SUTENT 50 mg tvrde kapsule, UPI-530-091/01-02/624, 19.06.2012.

**UROLOŠKI SIMPOZIJ****Kristalna dvorana****petak, 05.04.2013.****07:45-08:45** Registracija sudionika**08:45-09:00** Otvorenje simpozija  
(Eduard Vrdoljak)**PREDAVANJE: Rak bubrega****Voditelji:** Mislav Grgić, Boris Ružić**09:00-09:10** Epidemiologija i dijagnostika raka bubrega (Marijan Šitum)**09:10-09:25** Kirurška terapija raka bubrega (Ivan Krhen)**09:25-09:40** Sistemna terapija raka bubrega-1 linija (Eduard Vrdoljak)**09:40-09:55** Sistemna terapija raka bubrega-2 linija (Marija Petković)**09:55-10:05** Presentacija smjernica za rak bubrega (Dag Zahirović)**10:05-10:30** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s rakom bubrega u RH  
(E. Vrdoljak, M. Petković, M. Šitum, M. Grgić, N. Belaj, M. Gnjiđić, M. Jazvić, G. Đorđević, B. Ružić, A. Juretić)**10:30-11:00 SATELITSKI SIMPOZIJ: NOVARTIS**

Optimalan pristup liječenju metastatskog karinoma bubrežnih stanica.

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak**Predavači:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, Prim. dr. Mislav Grgić**11:00-11:30 STANKA ZA KAVU (predvorje Kristalne dvorane)****11:30-12:00 SATELITSKI SIMPOZIJ: GLAXOSMITHKLINE**

Novi podatci u liječenju mRCC: primjena dokaza u kliničkoj praksi.

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak**Predavač:** Prim. dr. Mislav Grgić**12:00-12:30 SATELITSKI SIMPOZIJ: PFIZER**

Optimalno liječenje bolesnika s mRCC u prvoj liniji /

Optimal First-line Treatment for mRCC

Prikaz vlastitih rezultata u liječenju bolesnika sa Sutentom

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak**Predavač:** Prim. dr. Mislav Grgić

How to get the best out of first-line treatment?

Kako postići najbolje rezultate u 1. liniji liječenja?

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak**Predavač:** Prof. Manuela Schmidinger (Medical University of Vienna)



## **PREDAVANJE: Rak testisa**

**Voditelji:** Eduard Vrdoljak, Davor Librenjak

**12:30-12:45** Epidemiologija, dijagnostika i kirurško liječenje tumora testisa (Željko Kaštelan)

**12:45-13:00** Novosti u sistemnom liječenju tumora testisa (Marija Gamulin)

**13:00-13:10** Prezentacija smjernica (Nenad Belaj)

**13:10-13:30** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s tumorima testisa u RH (M. Grgić, Ž. Kaštelan, M. Gamulin, N. Belaj, M. Gnjiđić, M. Petković, G. Đorđević, D. Librenjak)

**13:30-14:15** **RUČAK (Restaurant Kaptol/prizemlje)**

## **PREDAVANJE: Rak prostate**

**Voditelji:** Mladen Solarić, Hrvoje Kuveždić

**14:15-14:25** Epidemiologija raka prostate (Igor Tomašković)

**14:25-14:37** Dijagnostika i kirurška terapija raka prostate (Boris Ružić)

**14:37-14:49** RT raka prostate (Mladen Solarić)

**14:49-15:01** Hormonska terapija raka prostate (Robert Zorica)

**15:01-15:13** Terapija kastracijski rezistentnog raka prostate (Mislav Grgić)

**15:13-15:23** Prezentacija smjernica za rak prostate (Vesna Bišof)

**15:23-15:43** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s rakom prostate u RH (M. Solarić, R. Zorica, M. Grgić, H. Kuveždić, I. Tomašković, A. Fröbe, M. Gamulin, H. Šobat, B. Krušlin, A. Juretić)

**15:45-16:15** Imunoterapija uroloških tumora (Antonio Juretić)

**16:15-16:45** **SATELITSKI SIMPOZIJ: SANOFI-AVENTIS**

New Therapeutic Options in the 2<sup>nd</sup> line therapy of mCRPC: "Cabazitaxel in real life practice"

**Moderator:** Stanko Schönberger

**Predavač:** Amit Bahl

**16:45-17:00** **STANKA ZA KAVU (predvorje Kristalne dvorane)**

**17:00-17:30** **SATELITSKI SIMPOZIJ: ASTELLAS**

Optimalna kontrola testosterona i Eligard®

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak

**Predavač:** Prim. dr. sc. Mladen Solarić, Doc. dr. sc. Vesna Bišof, Doc. dr. sc. Ana Frobe

**17:30-18:00 SATELITSKI SIMPOZIJ: JANSSEN CILAG**

Zytiga, nova paradigma daje novu nadu u liječenju bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate

**Moderator:** Dr. Tomislav Omrčen

**Predavač:** Dr. Tomislav Omrčen

**PREDAVANJE: Rak mokraćnog mjehura**

Voditelji: Lidija Beketić-Orešković, Ivan Gilja

**18:00-18:15** Epidemiologija, dijagnostika i kirurško liječenje tumora mokraćnog mjehura (Ivan Gilja)

**18:15-18:30** Novosti u sistemnom liječenju tumora mokraćnog mjehura (Tomislav Omrčen)

**18:30-18:40** Presentacija smjernica (Marija Gamulin)

**18:40-19:00** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s tumorima m.m. u RH (T. Omrčen, I. Gilja, V. Bišof, L. Beketić-Orešković, N. Belaj, H. Šobat, R. Zorica, K. Vilović, M. Šitum)



**PREDAVANJE: Rak vrata maternice**

**Voditelj:** Eduard Vrdoljak, Herman Haller

**09:00-09:15** Epidemiologija raka vrata maternice (Ante Ćorušić)

Dijagnostika raka vrata maternice i kirurška terapija (Ante Ćorušić)

**09:15-09:30** Konkomitantna kemobrahiradioterapija raka vrata maternice (Tihana Boraska Jelavić, izlaže Eduard Vrdoljak)

**09:30-09:40** Kemoterapija raka vrata maternice (Mate Matić)

**09:40-09:50** Prezentacija smjernica za liječenje raka vrata maternice (Suzana Lide Škalec)

**09:50-10:00** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica s rakom vrata maternice u RH (A. Ćorušić, H. Haller, E. Vrdoljak, V. Matković, N. Belaj, T. Strinić, M. Krašević, M. Mrčela, D. Barišić)

**PREDAVANJE: Rak endometrija**

**Voditelj:** Mario Puljiz, Višnja Matković

**10:00-10:10** Epidemiologija raka endometrija (Herman Haller)

**10:10-10:25** Dijagnostika i kirurška terapija raka endometrija (Herman Haller)

**10:25-10:45** Sistemna terapija raka endometrija (Višnja Matković)

**10:45-11:00** Radioterapija raka endometrija (Ružica Karnjuš-Begonja)

**11:00-11:10** Prezentacija smjernica za liječenje raka endometrija (Mario Puljiz)

**11:10-11:30** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica s rakom endometrija u RH (H. Haller, A. Ćorušić, R. Karnjuš-Begonja, S. Lide-Škalec, M. Matić, Z. Topolovec, D. Barišić)

**11:30-11:45** **STANKA ZA KAVU (predvorje Kristalne dvorane)**

**11:45-12:15** **SATELITSKI SIMPOZIJ: ROCHE**

Avastin u liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika

**Moderator:** Prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak

**Predavač:** Prim. dr. sc. Višnja Matković

**PREDAVANJE: Rak ovarija**

**Voditelji:** Vlastimir Kukura, Ružica Karnjuš-Begonja

**12:15-12:30** Epidemiologija raka ovarija (Vlastimir Kukura)

**12:30-12:40** Dijagnostika i kirurška terapija raka ovarija (Vlastimir Kukura)

**12:40-12:55** Sistemna terapija raka ovarija - 1 linija (Branka Petrić Miše)

**12:55-13:05** Sistemna terapija raka ovarija - 2 linija (Ani Mihaljević)

**13:05-13:15** Prezentacija smjernica za liječenje raka ovarija (Maja Drežnjak Madunić)

**13:15-13:30** Multidisciplinarna rasprava na temu dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica s rakom ovarija u RH  
(V. Kukura, H. Haller, A. Ćorušić, S. Tomić, V. Matković, B. Petrić Miše, D. Barišić)

**PREDAVANJE: Rak vulve i vagine**

**13:30-13:45** Rak vulve - Epidemiologija, dijagnostika, novosti u liječenju  
(Joško Zekan)

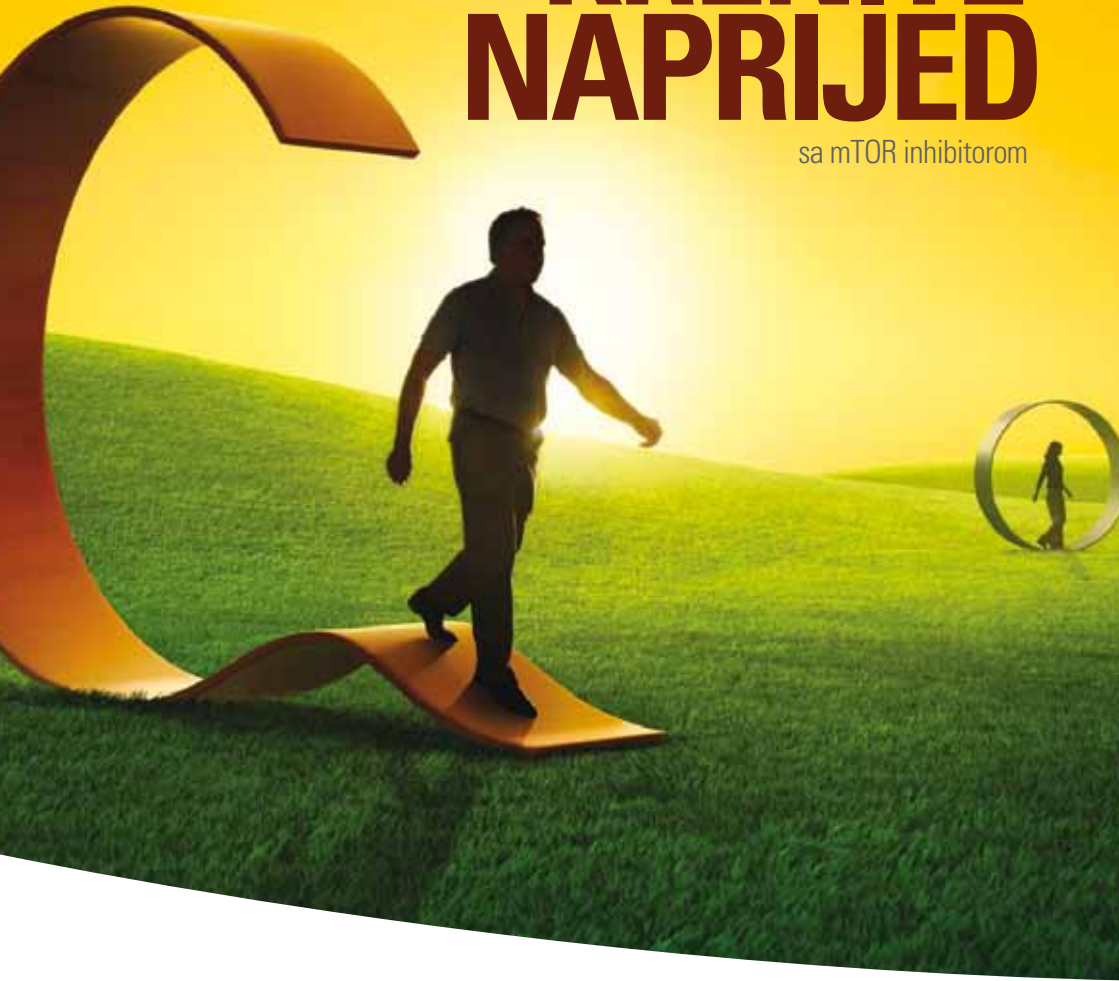
**13:45-14:00** Rak vagine - Epidemiologija, dijagnostika, novosti u liječenju  
(Ana Fröbe)



Kada 1. linija terapije uznapredovalog karcinoma  
bubrežnih stanica VEGFR-TKI-jem završi neuspjehom

# KRENITE NAPRIJED

sa mTOR inhibitorom



 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: **Novartis Hrvatska d.o.o.**,  
Radnička cesta 37 b, 10 000 Zagreb, tel. 01 6274 220, fax 01 6274 255  
**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE** / Datum sastavljanja: 07.03.2013.  
Klasa: UP/I-530-09/09-01/329 / UP/I-530-09/09-01/330

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz  
Sužetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu  
oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima (NN 118/09).

  
**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) Tablete

## OPĆE INFORMACIJE

### SAŽETCI

Pravodobno pristigli sažetci aktivnih sudionika objavljeni su u knjizi sažetaka (u nastavku).

### POSTERI

8 prijavljenih postera pregledat će izabrani članovi Znanstvenog/Organizacijskog odbora i izabrati 3 koji će biti nagrađeni. Dimenzije stalaka za postere su 200x100 cm (visina x širina), način postavljanja postera: ljepljiva traka. Redni broj postera u knjizi sažetaka odgovara broju na stalku na koji navedeni autor postavlja poster. Poster će biti izloženi u Kristalnoj dvorani (u kojoj se održavaju i predavanja). Postavljanje: 05.04.2013. od 07.45 sati. Skidanje: 06.04.2013. od 14.30 sati.

### POZVANI PREDAVAČI / MODERATORI / AUTORI POSTERA

Svi pozvani predavači / moderatori oslobođeni su plaćanja kotizacije, a ako im je stalno mjesto boravka izvan Zagrebačke županije imaju osiguran i hotelski smještaj (1 jednokrevetna soba, noćenje/doručak 04.-06.04.2013.).

Autori postera plaćaju sve svoje troškove kao redovni sudionici simpozija, s tim da su njihove kotizacije trebale biti uplaćene najkasnije do 15.02.2013. kako bi im sažetci bili uvršteni u knjigu sažetaka.

### PROJEKCIJE

Svim predavačima u radnoj dvorani na raspolaganju su: LCD, laptop i platno.

### IZLOŽBA I SATELITSKI SIMPOZIJI

Tijekom simpozija u radnim prostorima bit će postavljena izložba lijekova i medicinske opreme, a u program je uključeno 7 satelitskih simpozija farmaceutskih tvrtki.

### POTVRDNICE/BODOVI

Povjerenstvo za medicinsku izobrazbu liječnika HLK kategoriziralo je i vrednovalo aktivno sudjelovanje sa 9 bodova i pasivno sudjelovanje sa 7 bodova. Bodovi se dodjeljuju on-line upisom sudionika nakon završetka simpozija.

### KOTIZACIJA/REGISTRACIJA

DVDODNEVNA KOTIZACIJA / specijalisti	Kn. 1.500,00 / EUR 200,00
JEDNODNEVNA KOTIZACIJA / specijalisti i MEDICINSKE SESTRE	Kn. 750,00 / EUR 100,00
SPECIJALIZANTI	gratis (pri prijavi obavezno predočiti pismeni dokaz o statusu)

**Kotizacija uključuje:** torbu s konačnim programom / knjigom sažetaka, sudjelovanje u radnom dijelu, satelitskim simpozijima i izložbi, bodovanje HLK-e, okrjepu tijekom stanka i ručak 05.04.2013. Cijene uključuju pripadajući PDV.

Radno vrijeme ureda za registraciju u Hotelu Westin (prizemlje, u hodniku uz Kristalnu dvoranu):

05.04.2013.: 07.45-19.00 sati

06.04.2013.: 08.00-14.30 sati

## **SMJEŠTAJ**

U hotelu Westin je osiguran određeni broj soba za sudionike simpozija u terminu 04./05.-06.04.2013. po slijedećim cijenama:

- u 1 jednokrevetnoj deluxe sobi (buffet doručak, boravišna pristojba i pripadajući PDV uključeni): Kn. 990,00 / EUR 132,00 po osobi / noćenje
- u 1 dvokrevetnoj deluxe sobi (buffet doručak, boravišna pristojba i pripadajući PDV uključeni): Kn. 540,00 / EUR 72,00 po osobi / noćenje

Vrijeme prijave u hotel: od 13.00h / Vrijeme odjave iz hotela: do 12.00h. Raniji dolazak i kasniji odlazak mogući prema najavi i raspoloživosti. Nadoplata za kasnu odjavu iznosi Kn. 75,00 / EUR 10,00 po sobi po satu nakon 12.00h.

## **CIJENE I PLAĆANJE**

Cijene svih usluga navedene su u kunama i EUR-ima prema tečajnom odnosu na dan 19.11.2012. Tehnički organizator zadržava pravo promjene cijena ukoliko dođe do promjena na deviznom tržištu i promjene cijena drugih kalkulativnih elemenata.

## **OTKAZIVANJE**

Eventualno otkazivanje usluge vrši se isključivo pismenim putem na adresu tehničkog organizatora simpozija.

Troškovi otkazivanja:

- do i na dan 14.02.2013. - Kn. 375,00 / EUR 50,00 po osobi
- od 15.02.-15.03.2013. - Kn. 750,00 / EUR 100,00 po osobi
- od 16.03.2013. - puni iznos uplate ili naručenih usluga.



**150 Years**  
**Science For A Better Life**



L-HR.03.2013.0142



**KNJIGA SAŽETAKA**

**UROLOŠKI SIMPOZIJ**  
**05.04.2013.**



## EPIDEMIOLOGIJA I DIJAGNOSTIKA RAKA BUBREGA

**Marijan Šitum**

**KBC Split, Odjel za urologiju**

Rak bubrežnih stanica čini tri posto svih malignih tumora u odraslih osoba, te 85-90 posto svih malignih tumora bubrega. Od raka bubrežnih stanica umire oko 40 posto svih bolesnika, što ga čini najsmrtonosnijim urološkim tumorom. Češći je u muškaraca u dobi između 50 i 70 godina života, a rijetko se javlja prije tridesete godine života.

Etiologija nastanka je nepoznata. Bolest se češće javlja u pušača, gojaznih osoba i osoba koje uzimaju antihipertenzive. Najčešći hereditarni tip raka bubrega je kod Von Hippel-Lindau bolesti. Oko 50 posto bolesnika s Von Hippel-Lindau bolesti tijekom života razvije rak bubrežnih stanica. Rak bubrežnih stanica češći je u bolesnika sa stečenom cističnom bubrežnom bolesti i tuberoznom sklerozom nego u općoj populaciji.

U preko 50 posto bolesnika danas se rak bubrega otkrije slučajno tijekom UZV i CT pregleda abdomena zbog nekih drugih razloga. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se kompjutoriziranom tomografijom s kontrastom (CT). CT pregledom se procjenjuje i klinički stadij bolesti (proširenost bolesti izvan bubrega, status limfnih čvorova, jetra, nadbubrežnih žlijezda, donja šuplja vena), kao i funkcionalni status drugog bubrega. Tijekom inicijalne obrade treba uraditi RTG pluća, a u bolesnika s nepovoljnim tumorskim karakteristikama CT prsišta. MR je posebno indiciran kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti, a u određenim slučajevima u procjeni stupnja proširenosti bolesti služimo se Doppler UZV, angiografijom, kavografijom, scintigrafijom kostura i dr.

## SISTEMNA TERAPIJA RAKA BUBREGA – 1. LINIJA TERAPIJE

Prof.dr.sc. Eduard Vrdoljak

Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Nakon što je, zahvaljujući poboljšanju i učinkovitosti i podnošljivosti, mahom zamijenilo liječenje citokinima, ciljano liječenje danas predstavlja osnovicu sistemskog liječenja uznapredovalog i/ili metastatskog raka bubrega.<sup>1,2</sup> Kako svijetlostanični karcinomi čine veliku većinu svih karcinoma bubrega, većina kliničkih ispitivanja provodi se kod bolesnika sa svijetlostaničnom histologijom.<sup>2,3</sup>

Postoje brojne moguće strategije u inhibiranju VEGF-a ili angiogeneze kod raka bubrega. Od nedavno, istražuju se male molekule s inhibicijskim učinkom na receptor za VEGF (VEGFR) i unutarstanično signaliziranje. Ovi lijekovi ne inhibiraju samo VEGFR, već i druge receptore s razdvojenom kinaznom domenom iz superobitelji tirozin-kinaznih receptora uključujući i receptor za PDGF (PDGFR). PDGFR nalazimo u pericitima, koji služe kao potporne stanice endotelnim stanicama te bi stoga učinak ovih lijekova na PDGFR mogao biti terapijski značajan.<sup>4-7</sup>

Temeljem kliničkih ispitivanja faze III, sunitinib, i bevacizumab u kombinaciji s interferonom- $\alpha$ , te pazopanib, preporučuju se, prema međunarodnim smjernicama za liječenje metastatskog raka bubrega, u prvoj liniji, kod bolesnika s dobrom ili srednjom prognozom određenom prema MSKCC kriterijima.<sup>1-3, 8-13</sup> Temsirolimus spada u inhibitore rapamicinskog mjesta djelovanja kod sisavaca (mTOR); inhibicijom mTOR kinaznog puta prekida se stanični ciklus i angiogeneza, ometanjem niza staničnih signalnih putova. Temsirolimus se preporuča u smjernicama za liječenje raka bubrega kao prvolinijsko liječenje bolesnika s lošom prognozom.<sup>14-21</sup> Obzirom na učinkovitost sorafeniba u bolesnika nakon progresije na liječenje citokinima, sorafenib preporučuju NCCN i ESMO u svojim smjernicama kao osnovu drugolinjskog liječenja ove populacije bolesnika.<sup>22-31</sup> Nedavno je tivozanib, snažan, selektivni VEGFR inhibitor druge generacije, pokazao učinkovitost u randomiziranom kliničkom istraživanju faze III kao lijek u prvoj liniji liječenja mRCC-a.<sup>32</sup> Također, u našem stalnom nastojanju poboljšanja ishoda prvolinijskog liječenja mRCC-a, ispitivane su kombinacije već dokazanih lijekova; temsirolimus i bevacizumab (INTORACT studija) te everolimus i bevacizumab (RECORD-2 studija).<sup>33,34</sup> Kombinacije prije navedenih lijekova nisu poboljšale njihovu učinkovitost, ali, nažalost jesu povećale njihovu toksičnost i troškove liječenja. Posljedično, autori tih ispitivanja savjetuju primjenu tih lijekova sekvencijski, u monoterapiji, a ne u kombinaciji.

Tablica 1 prikazuje opcije liječenja bolesnika s mRCC-om u prvoj liniji.

Tablica 1. Standardne opcije liječenja mRCC-a

Lijek (ispitivanje)	Indikacija	RR (%)*	PFS (mj)**	OS (mj)***
sunitinib <sup>16</sup>	1. linija	44	11	26.4
bevacizumab + interferon $\alpha$ (AVOREN) <sup>10</sup>	1. linija	31	10.2	23.3
bevacizumab + interferon $\alpha$ (CALGB) <sup>11</sup>	1. linija	26	8.5	18.3
pazopanib <sup>13</sup>	1. linija	30	9.2	NP****
temsirolimus <sup>21</sup>	1. linija	8.6	5.5	10.9
tivozanib (TIVO-1) <sup>32</sup>	1. linija	33	12.7	NP****
everolimus + bevacizumab (RECORD-2) <sup>34</sup>	1. linija	27	9.3	NP****
temsirolimus + bevacizumab (INTORACT) <sup>33</sup>	1. linija	>25	9.1	25.8

\*Response rate \*\* Progression free Survival \*\*\* Overall Survival \*\*\*\* Nije Primjenjivo (postignuto)

## REFERENCE

- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. Guidelines on renal cell carcinoma (2009). European Association of Urology [www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf) (Accessed 14 October 2009).
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer v.2.2010 [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed 14 October 2009).
- Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v137-v139.
- Rini BI, Small EJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5601-5608.
- Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003;111:1287-1295
- Betsholtz C, Karlsson L, Lindahl P. Developmental roles of platelet-derived growth factors. *Bioessays* 2001;23:494-507.
- George D. Targeting PDGF receptors in cancer—rationales and proof of concept clinical trials. *Adv Exp Med Biol* 2003;532:141-151.

- 8 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU 11248) versus interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):LBA3.
- 9 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. *Lancet*. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind Phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–2111.
- 10 Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–2150.
- 11 Rini BI, Halabi S, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–5428.
- 12 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–2143.
- 13 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–1068.
- 14 Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progressionTarget of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151–3171.
- 15 Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002;22:7004–7014.
- 16 Yu K, Toral-Barza L, Discafani C, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:249–258.
- 17 Harding MW. Immunophilins, mTOR, and pharmacodynamic strategies for a targeted cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:2882–2886.
- 18 Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926–1945.
- 19 Thomas GV, Tran C, Mellinghoff IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006;12:122–127.
- 20 Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio D, et al. Antiangiogenic potential of the Mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus. *Cancer Res* 2006;66:5549–5554.
- 21 Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–2281.
- 22 Awada A, Hendlisz A, Gil T et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92:1855–1861.
- 23 Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:5472–5480.
- 24 Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1688–1694.
- 25 Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965–972.

- 26 Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–7109.
- 27 Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al. Randomized Phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280–1289. Erratum in: *J Clin Oncol* 2009; 27:2305.
- 28 Motzer RJ, Molina AM. Targeting renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3274–3276.
- 29 Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505–2512.
- 30 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;357:203.
- 31 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the Phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–3318.
- 32 [http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst\\_detail\\_view&confID=114&abstractID=96560](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=96560)
- 33 Rini BI, Bellmunt J, Clancy J et al. Randomized phase IIIb trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: results from INTORACT. Presented at: 37th European Society for Medical Oncology Congress; September 28-October 2, 2012; Vienna, Austria. Abstract LBA21.
- 34 Ravaud A, Barrios C, Anak O, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (eve) + bevacizumab (bev) versus interferon alfa-2a (ifn) + bev in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mrc): RECORD-2, Presented at: 37th European Society for Medical Oncology Congress; September 28-October 2, 2012; Vienna, Austria. Abstract 1520.

## **SISTEMNA TERAPIJA RAKA BUBREGA - 2 LINIJA**

**Prof.dr.sc. Marija Petković**

**Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka**

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2010. godine, u Republici Hrvatskoj otkriveno je 611 novih slučajeva oboljelih od raka bubrega (400 muškaraca, 211 žena). Ovo oboljenje najčešće se javlja nakon 40. godine života, a prosječna dob u trenutku dijagnosticiranja iznosi 65 godina. Karcinom bubrega često ne daje simptome, a klasični trijas simptoma kao što su bol u lumbalnoj regiji, palpabilna masa i makrohaturija sreću se u manje od 10% bolesnika. Na žalost, u trećine oboljelih karcinom bubrega se otkriva u metastatskom obliku. Stoga je i smrtnost visoka i iznosi 95%. Preživljenje takvih bolesnika je od 10 do 40 mjeseci uz primjenu ciljane terapije. Najčešći histološki tip raka bubrega je karcinom svijetlih stanica za kojeg se smatra da nastaje od proksimalnog zavijenog kanalića. Nedavna istraživanja dovela su do napretka u razumijevanju molekularne baze bubrežnog karcinoma, što je imalo za posljedicu da karcinom bubrega postane jednim od modela za translacijska istraživanja. Time je otvoreno novo poglavlje u liječenju ovog područja.

Nakon što prva linija liječenja metastatskog raka bubrega poluči neuspjeh, u koliko je bolesnik još uvijek zadovoljavajućeg općeg stanja, primjenjuje se druga linija liječenja. Prema ESMO smjernicama iz 2012. nakon liječenja citokinima preporuča se liječenje sorafenibom (IA), sunitinibom (IIIA), pazopanibom (IIA) te axitinibom (IA). Kod prethodnog liječenja tirozin kinaznim inhibitorima, u drugoj liniji preporuča se liječenje everolimusom (IIA) ili axitinibom (IA). I hrvatske smjernice preporučaju isti način liječenja s izuzetkom axitiniba za koji vjerujem kako će biti uvršten u novo izdanje smjernica.

## PREZENTACIJA SMJERNICA ZA RAK BUBREGA

Dag Zahirović, dr.med.

KBC Rijeka, Klinika za radioterapiju i onkologiju

Kliničke smjernice nude preporuke za dijagnostičke i terapijske postupke, lijekove i strategiju liječenja „prosječnog“ bolesnika od neke bolesti. Smjernice trebaju olakšati liječnicima i bolesnicima odluku o dijagnostičkim pretragama, liječenju ili o strategiji liječenja. Trebaju sagledati moguće neželjene nuspojave i razmotriti dobrobit liječenja u korelaciji sa kvalitetom života bolesnika. Također, moraju donijeti i standardizaciju dijagnostičko-terapijskih postupaka u svrhu razumnog korištenja lijekova te uporabe opreme, ljudskih i financijskih resursa. Kliničke smjernice daju preporuke koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika, no odluka o njihovoj primjeni donosi se za svakog individualnog bolesnika u ovisnosti o čitavom nizu čimbenika (komorbiditeti, opće stanje, suradljivost bolesnika).

Primjenu i provođenje smjernica može ograničavati i dostupnost terapijskih modaliteta, aparature, liječnika, kao i financijsko stanje zdravstvenog sustava ili društva ali ti parametri ne smiju biti isprika za odgađanje rada na smjernicama, na njihovom usvajanju ili za njihovo neprovođenje u praksi. Smjernice se donose na temelju dokaza (evidence-based medicine – medicina temeljena na dokazima) skupljenih najčešće u stručnim publikacijama u kliničko-znanstvenim časopisima (kliničke studije, konsenzusi stručnih skupina i slično).

Sukladno gore navedenim načelima, Hrvatsko onkološko društvo HLZ-a izradilo je i objavilo Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka bubrega<sup>1</sup>.

Rak bubrega klinički je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika očituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u truhu. Najčešće se otkrije slučajno tijekom radioloških pregleda. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se patohistološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. Svjetlostanični tip karcinoma bubrežnih stanica najčešći je oblik raka bubrega. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti i drugih čimbenika rizika. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat te s obzirom na visoku rezistenciju raka bubrega na kemoterapiju i hormonsku terapiju, primjenu ciljane terapije (imunoterapija, inhibicija tirozin kinaznih receptora, m-TOR inhibicija) te palijativnu radioterapiju. Smjernice donose i preporuke za kliničku evaluaciju učinkovitosti liječenja i kliničko praćenje bolesnika.

Literatura:

1. Petković M, Vrdoljak E, Ruzić IP, Belev B, Omrcen T, Ledina D, Tomek R, Ruzić B, Situm M, Buća A, Pisac VP; Croatian Oncologic Society HLZ-a Lijec Vjesn. 2012 Jan-Feb;134(1-2):5-8. Croatia.



## **EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I KIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA TESTISA**

**Željko Kaštelan, Tomislav Kuliš, Nikola Knežević, Mirko Bakula, Ivan Krhen, Marija Topalović Grković**

**Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb**

Tumori testisa čine oko 1% novotvorina muškaraca te oko 5% novotvorina u urologiji. Iako, relativno rijetki oni su najčešći maligni tumori muškaraca u dobi od 15 do 35 godina. Incidencija u razvijenim zemljama iznosi 3-10 na 100.000 muškaraca uz stalni porast u posljednjih nekoliko desetljeća. Tako se u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1983. do 2007. godine bilježi godišnji porast incidencije od 7% kod muškaraca u dobnoj skupini 15-54 g. U 2010. godini zabilježen je 181 novo oboljeli muškarac.

Tumori testisa etiološki se povezuju s genetskim faktorima, kriptorhizmom, lošim spermogramom, kemijskim karcinogenima, traumom i upalom. Od ukupnog broja tumora testisa 95% su tumori germinativnog epitela (seminomi i neseminomi), a ostatak čine tumori gonadalne strome testisa (tumori Leydigovih i Sertolijevih stanica te gonadoblastomi).

Bolesnici se obično jave na pregled nakon što su napipali uvećanje i/ili otvrdnuće u području testisa. Kliničkim pregledom postavlja se sumnja na tumor testisa. Ultrazvuk s obojenim doplerom predstavlja pouzdanu dijagnostičku metodu kojom se može potvrditi sumnja, a diferencijalno dijagnostički može se isključiti hidrokela ili orhiepididimitis kao razlog tumorskog uvećanja skrotuma.

Radikalna orhidektomija izvedena ingvinalnim pristupom, kojom se odstranjuje testis s tumorom te funikulus spermaticus, obično predstavlja prvi korak u liječenju bolesnika s tumorom testisa. Odstranjeno tkivo šalje se na patohistološku dijagnostiku. Za procjenu stadija bolesti važno je preoperativno određivanje tumorskih markera: alfa-fetoproteina, humanog korionskog gonadotropina i laktat dehidrogenaze. Nadalje, neophodno je učiniti MSCT pluća, abdomena i male zdjelice. Alternativno, u obzir mogu doći i ostale slikovne metode poput magnetne rezonancije i PET CT-a.

Ovisno o patohistološkom tipu tumora kao i stadiju bolesti određuje se daljnja terapija. S kirurške strane moguće je u odabranim slučajevima učiniti staging retroperitonealnu limfadenektomiju, obično laparoskopskim putem. Navedeni zahvat je uobičajen u slučaju neseminomskih tumora testisa s određenim značajkama (bez limfovaskularne invazije, <90% embrionalne komponente, velika zastupljenost teratomske komponente). Dodatno je kirurški moguća postkemoterapijska retroperitonealna limfadenektomija. Ovisno o stadiju i indikaciju moguće ju je učiniti otvorenim ili laparoskopskim putem.

Tumori testisa su danas jedan od najizlječivijih solidnih malignih tumora i predstavljaju ogledan primjer mogućnosti multimodalnog liječenja. Dobar ishod liječenja rezultat je uspješne kombinacije dobrih dijagnostičkih postupaka, pouzdanih tumorskih markera, uspješnih protokola provođenja kemoterapije i radioterapije te napretka kirurške tehnike.

## NOVOSTI U SISTEMNOM LIJEČENJU TUMORA TESTISA

Marija Gamulin

Bolesnici koji boluju od diseminirane bolesti germinativnih tumora testisa (GTT) imaju dobru prognozu i mogućnost izlječenja oko 70-80% s prvom linijom kemoterapije baziranoj na cisplatinu sa ili bez poskemoterapijskog kirurškog liječenja ostatne bolesti. Kod 20-30% bolesnika se ne može postići željeni terapijski odgovor na prvu liniju kemoterapije, a njih čine: bolesnici kod kojih dolazi do relapsa bolesti u kratkom vremenskom periodu nakon provedenog liječenja prvom linijom kemoterapije ili koji su refraktorni na cisplatinu u periodu do 4 tjedna od aplikacije zadnjeg ciklusa kemoterapije ili koji su apsolutno refraktorni na cisplatinu (refraktornost se razvije u vidu porasta tumorskih markera tijekom aplikacije kemoterapije). U prvoj liniji liječenja neseminiomskih tumora (NS) kemoterapijom bolesnika s „niskim rizikom“ stadiji IS, IIA i IIB (uz povišene vrijednosti tumorskih markera), IIC i IIIA se koriste 3 ciklusa bleomicin/etoposid/cisplatin (BEP) ili 4 ciklusa etoposid/cisplatin (EP). Navedena terapija je kurabilna u oko 90% navedenih bolesnika. Prva linija liječenja bolesnika sa „srednjim rizikom“ (stadij IIIB) NS je 4 ciklusa kemoterapije BEP s kojom se izlječi oko 70% bolesnika. Mnogi eksperti su mišljenja da je dio ove skupine bolesnika pretretiran s 4 ciklusa BEP-a, odnosno da ova skupina bolesnika zahtijeva dodatna istraživanja radi terapijskih opcija. Primarna terapija bolesnika „loše rizične skupine“ NS GTT (IIIC). Oko 20-30% svih bolesnika ove prognostičke skupine nije kurabilno s 4 ciklusa BEP kemoterapije ili VIP (etoposid/ifosfamid/cisplatin) te zahtijevaju liječenje drugom linijom kemoterapije vrlo brzo nakon aplikacije prve linije BEP-a ili VIP-a. Da bi se što bolje klasificirali bolesnici za odabir druge linije kemoterapije, dakle konvencionalne ili visoko-dozne kemoterapije sa transplantacijom perifernih matičnih stanica (HDKT) preporuča se svrstavanje svakog pojedinog bolesnika u jednu od dvije rizične skupine: „dobri prognostički faktori“ (primarni tumor testisa, kompletni terapijski odgovor na prvu liniju kemoterapije, niska vrijednost postorhidektomijskih tumorskih markera i mali volumen ostatne postkemoterapijske bolesti) i „loši prognostički faktori“ (nekompletni odgovor na prvu liniju kemoterapije, visoke vrijednosti serumskih tumorskih markera, veliki volumen ostatne postkemoterapijske bolesti ili ekstrapleuralni primarni tumor). Kod bolesnika s dobrim prognostičkim faktorima daje se prednost konvencionalnoj kemoterapiji cisplatin, ifosfamid sa vinblastinom ili sa paklitakselom (VeP ili TIP), a tek u trećoj liniji liječenja se primijenjuje HDKT. Kod bolesnika s lošim prognostičkim faktorima može se koristiti VeP ili TIP ili HDKT. Bolesnici s relapsom bolesti nakon navedenog liječenja ili oni kod kojih nije indicirana HDKT su kandidati za liječenje palijativnom ili „salvage“ kemoterapijom: gemcitabin i oksaliplatin (GEMOX); gemcitabin i paklitaksel (GP); gemcitabin, oksaliplatin i paklitaksel. Rezultati liječenja preporučene navedene kemoterapije su dobiveni temeljem istraživanja kliničkih faza II. Kao „salvage“ kemoterapija se može koristiti i monokemoterapija.

## **EPIDEMIOLOGIJA RAKA PROSTATE**

**Dr.sc. Igor Tomašković: Epidemiologija raka prostate  
Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb**

Rak prostate je sve veći zdravstveni problem s obzirom na svoju visoku pojavnost. Pet vodećih sijela raka u Republici Hrvatskoj čine ukupno 57% novih slučajeva raka u muškaraca: traheja, bronh i pluća (18%), prostata (16%), kolon (9%), rektum, rektosigma i anus (7%) i mokraćni mjehur (7%). Prema podacima HZJZ 2010. godine od raka prostate oboljelo je 1786 muškarca odnosno 83.8/ 100000 stanovnika. U našoj zemlji prisutan je trend porasta i incidencije i mortaliteta od ove bolesti. Procjenjena stopa incidencije EUCAN u Europi za 2012. godinu je 96/100000, a stopa mortaliteta je 19.3/100000. Porast incidencije u mnogim je zemljama posljedica promjene u otkrivanju raka prostate odnosno širokoj uporabi prostata specifičnog antigena (PSA) i posljedično većeg broja biopsija prostata što vodi značajnijem otkrivanju i klinički insignifikantnih karcinoma prostate. Pad mortaliteta zabilježen je u nekim zemljama no nejasno je li to posljedica otkrivanja bolesti u ranijem stadiju, boljeg liječenja i /ili uporabe testiranja putem PSA.

Rizični faktori za rak prostate su dob, rasa/etnicitet i pozitivna obiteljska anamneza. Mnogi drugi rizični faktori kao što su prehrana, metaboličke bolesti, upale, profesionalna ekspozicija, alkohol i pušenje još su predmetom proučavanja.

## DIJAGNOSTIKA I KIRURŠKA TERAPIJA RAKA PROSTATE

Prof. dr. sc. Boris Ružić

KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za urologiju

Dijagnostika raka prostate (CaP) započinje digitorektalnim pregledom (DRP) i određivanjem serumskih vrijednosti prostate specifičnog antigena (PSA). Većina CaP smještena je u perifernoj zoni te može biti otkrivena DRP kada je volumen karcinoma oko 0,2 ml ili veći. Prema smjernicama Europskog urološkog društva (EAU) iz 2012. godine suspektni DRP je jaka indikacija za biopsijom prostate jer je on prediktivan za više agresivni (Gleason score > 7) rak prostate. Mnogi muškarci imaju rak prostate i niski PSA, tako da preporuke o optimalnom pragu PSA potrebnom da se otkriju nepalpabilni, a klinički značajni CaP, još nema. Kod mladih muškaraca često se koriste vrijednosti veće od 2-3 ng/ml. Omjer slobodnog i totalnog PSA (F/T PSA) najčešće se koristi u kliničkoj praksi da bi razlikovali BPH od CaP. Omjer se može koristiti za određivanje rizika od CaP za muškarce koji imaju TPSA između 4 i 10 ng / ml i negativan DRP. On nema kliničku korist kada je TPSA > 10 ng / ml ili tijekom praćenja bolesnika s poznatim CaP. Transrektalni UZV (TRUS) ima dvije potencijalne uloge u otkrivanju CaP: otkrivanje lezija suspektnih na malignitet i poboljšanje preciznosti biopsije prostate. Definitivnu potvrdu dijagnoze raka prostate dat će nam patohistološki nalaz adenokarcinoma u operativnim uzorcima (transuretralna resekcija prostate ili otvorena prostatektomija), u uzorcima biopsije prostate ili citološkom analizom aspiracijskog punktata prostate. Razlikujemo osnovnu i ponovljenu biopsiju prostate. Indikacija za ponovljenu biopsiju su: PSA koji stalno raste ili je trajno povišen, suspektan DRP, atipična mala acinarna proliferacija (ASAP), i opsežna (kod više biopsijskih uzoraka) prostatična intraepitelna neoplazija (PIN). PIN visokog gradusa kao izolirani nalaz se više ne smatra indikacija za ponavljanje biopsije. Preporuča se standardno uzimanje 10 uzoraka tkiva. Ako usporedimo DRP, TRUS i CT, magnetska rezonancija (MRI) pokazuje veću preciznost za procjenu lokalnog stadija bolesti u jednom ili oba lobusa (T2), kod EPE i SVI (T3), i kod invazije susjednih struktura (T4). Kirurško liječenje lokaliziranog CaP podrazumijeva radikalnu prostatektomiju (RP), što znači uklanjanje cijele prostate i oba sjemena mjehurića. Postupak se može izvesti perinealnim, retropubičnim ili laparoskopskim pristupom. Retropubični pristup se češće koristi jer omogućuje istovremenu procjenu statusa zdjelčnih limfnih čvorova, što je nedostatak perinealnog pristupa. U posljednje vrijeme sve češće se izvodi robotski asistirana laparoskopska radikalna prostatektomija (RALRP). Funkcionalni i kratkoročni onkološki rezultati su usporedivi sa rezultatima otvorene tehnike. Međutim, dugotrajni onkološki rezultati još nisu dostupni. U muškaraca s lokaliziranim CaP i očekivanim životom > 10 godina, cilj RP bilo kojim pristupom mora biti izlječenje od bolesti, čuvajući kontinenciju i kad god je moguće potenciju. Ne postoji kruta dobna granica za RP i pacijent ne bi trebao biti bitno uskraćen za zahvat samo na osnovu dobi.

## RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE

**Mladen Solarić, prim. dr. med.**  
**Klinika za onkologiju, KBC Zagreb**

U bolesnika s rakom prostate radioterapija se rabi kako primarni (radikalni) oblik liječenje, poslijeoperacijsko liječenje (adjuvantna i salvage radioterapija) te pali-jativno liječenje. Prema podacima iz SAD u primarnom liječenju teleradioterapija se primjenjuje u oko 20% bolesnika, dok je brahiterapija sama ili udružena s teleradi-oterapijom zastupljena s 18%.

Dokazi učinkovitost radioterapiju u smanjenju smrtnosti su ograničeni. Prema epidemiološkim studijama primarna radioterapija se posebice pokazala učinkovitom u bolesnika u visokorizičnoj skupini gdje smanjuje desetogodišnju smrtnost od raka prostate. Direktno usporedbe primarne radioterapije i prostatektomije su rijetke i manjkave. Na temelju epidemioloških studija izgleda da u primarnom liječenju prednost valja dati prostatektomiji, osim u bolesnika starijih od 70 godina s visokim rizikom za recidiv gdje se učinkovitost pokazala jednakom. Učinkovitost radioterapije se nastoji poboljšati primjenom novijih tehnika te združenom primjenom hormonske terapije i zračenja.

Primjena 3-dimenzijske konformalne radioterapije (3D-CRT) i radioterapije snop-ovima promjenjivog intenziteta (IMRT) je omogućila bolju zaštitu okolnog tkiva uz primjenu viših doza zračenja. Meta-analiza randomiziranih studija ukazuje na opravdanost povišenja doze zračenja u smislu smanjenja mortaliteta od raka prostate. Međutim, apsolutna razlika u 5-godišnjoj smrtnosti od raka prostate je samo 1,7%. Slikovno vođena radioterapija (IGRT) osigurava veću preciznost zračenja što omogućuje dodatno povećanje doze i pouzdanije liječenje. Veće usporedne studije koje bi dokazale prednosti IGRT-a nedostaju, no retrospektivne usporedbe uka-zuju na manje komplikacija i veću učinkovitost ovakvog liječenja. Nove tehnike su praćene i značajnim rastom cijene liječenja. Potencijalna mogućnost poboljšanja učinkovitosti je hipofrakcioniranje, odnosno zračenje dnevnim frakcijama većim od 2 Gy. Opravdanost ovakvog pristupa je još u istraživanju. Stereotaksijska radioterapija prostate udružuje IMRT, IGRT i hipofrakcioniranje, a rezultati neusporednih studija su ohrabrujući.

Unazad 10-tak godina objavljeno je niz randomiziranih studija koje nedvojbeno opravdavaju združenu primjenu primarne radioterapije i hormonske terapije. To je potkrijepljeno nizom meta-analiza. Združeno liječenje poboljšava kontrolu bolesti za 24% (apsolutna razlika od 10%), a smanjuje ukupnu smrtnost za 14% (apsolutna razilka od 4,9%). Cijena ovog liječenja je vrlo prihvatljiva. Hormonska terapija u

trajanju barem 24 mjeseca je nužna u svih primarno zračenih bolesnika u skupini visokog rizika. Kratkotrajnu hormonsku terapiju (6 mjeseci) valja razmotriti i u bolesnika srednjeg rizika.

Primarna radioterapija se pokazala posebice učinkovitom u liječenju bolesnika u skupini visokog rizika. Nove tehnike te združena primjena hormonske terapije doprinose povoljnom učinku.

## HORMONSKA TERAPIJA KARCINOMA PROSTATE

**Dr.sc. Robert Zorica, dr. med.**

**KBC „S. Milosrdnice“, Klinika za tumore, Zagreb**

Karcinom prostate je hormonski ovisan tumor. Hormonsko liječenje zasniva se na sprječavanju stvaranja androgena ili na blokiranju njihove aktivnosti. Osnovne vrste hormonske terapije su kirurška kastracija (bilateralna orhidektomija) i kemijska (medikametozna) kastracija. U kemijsku kastraciju ubrajamo primjenu LHRH agonista, LHRH antagonista, antiandrogena, estrogena, ketokonazola i abiraterona.

Indikacije za primjenu hormonske terapije (HT) su klinički lokalizirana bolest ili metastatska bolest prostate. Kod klinički lokalizirane bolesti HT se primjenjuje kod bolesnika s umjerenim (kroz 6 mjeseci), visokim ili vrlo visokim rizikom povrata bolesti (kroz 2-3 godine). HT se može primjenjivati sa (LHRH agonisti) ili bez zračenja (bikalutamid). Ne preporuča se primjena HT prije ili nakon prostektomije. Kod metastatske bolesti primjenjuje se kirurška kastracija (obostrana orhidektomija) ili medikametozna kastracija (LHRH agonisti ili antiandrogeni). Kirurška ili medikametozna kastracija su jednakovrijedne. Kompletna androgena blokada (kirurška ili medikametozna kastracija + antiandrogen) nije bolja od same kastracije. Ne preporuča se primjena trostruke blokade androgena (inhibitori 5  $\alpha$ -reduktaze finasterid ili dutasterid uz kompletnu androgenu blokadu). Tijekom liječenja je potrebno postići kastracijsku razinu testosterona u serumu (<20 ng/dL ili 0,7 nmol/L).

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



## TERAPIJA KASTRACIJSKI REZISTENTNOG RAKA PROSTATE

Prim. Mislav Grgić, dr. med.

Klinika za onkologiju, Odjel za urogenitalne tumore

Osnovni način sistemnog liječenja bolesnika s karcinomom prostate predstavlja hormonska terapija (LH-RH agonisti ili kirurška kastracija) kojom se postiže kastracijska razina testosterona u serumu. Skoro svi bolesnici imaju pozitivan odgovor na ovu terapiju, ali će se kod svih s vremenom razviti i progresija bolesti.

Pod imenom kastracijski rezistentan karcinom prostate podrazumijeva se ona faza maligne bolesti kada uz postignutu i održavanu kastracijsku razinu testosterona u serumu dolazi do progresije bolesti. Progresija bolesti može biti samo biokemijska (porast PSA) ili radiološka ili scintigrafska - odnosno bilo koja kombinacija navedenog.

Prema EAU definiciji kastracijski rezistentan rak prostate karakterizira:

- kastracijski nivo testosterona u serumu ( $< 1,7$  nmol/L ili  $< 50$  ng/dL)
- tri uzastopna porasta PSA mjerena u razmacima od namanje tjedan dana uz napomenu da dvije vrijednosti povišenog PSA moraju biti za 50% iznad najniže zabilježene vrijednosti. Najviša vrijednost poraslog PSA mora biti namanje 2 ng/mL.
- porast PSA unatoč konsektivnoj hormonskoj manipulaciji (prekid anti-androgene terapije ili primjena sekundarne hormonske terapije). Ukoliko se primjeni prekid antiandrogene terapije za praćenje nivoa PSA treba proći najmanje 4 tjedna za flutamid, a najmanje 6 tjedana za bikalutamid.

Kod kastracijski rezistentnog karcinoma prostate nije riječ o hormonskoj rezistenciji tumora prostate budući se novijom hormonskom terapijom mogu i u takvih bolesnika postići terapijski odgovori.

Niz promjena na molekularnom nivou u tumorskim stanicama prethodi nastanku ove faze bolesti. Povećan broj androgenih receptora, mutacije androgenih receptora, de novo sinteza testosterona u samim tumorskim stanicama, pojačana funkcija nuklearnih koaktivatora u odnosu na nuklearne korepresore itd.

Desetljećima nije bilo terapijskog pomaka koji bi doveo do duljeg preživljenja nakon što bi nastupila ova faza bolesti.

Kemoterapija s docetakselom uz prednison danas predstavlja standardni način prve linije liječenja ove faze bolesti. U usporedbi s mitoksantronom uz prednison dokazano je značajno dulje preživljenje (3,0 mj). Docetaksel je u ovoj indikaciji prihvaćen i od HZZO-a.

Nakon progresije bolesti poslije liječenja docetakselom moguće je s kabazitakselom i prednisonom također postići produljenje preživljenja u usporedbi s mitoksantronom i prednisonom (2,4 mj).

Osim kemoterapijom (kabazitaksel) produljenje preživljenja nakon progresije po liječenju docetakselom moguće je postići i hormonskom terapijom. Abirateron (+ prednison) koji inhibira biosintezu androgena, uključujući i onu u tumorskim stanicama, značajno produlje život ovih bolesnika u odnosu na placebo + prednison (4,6 mj). Najnoviji način hormonskog liječenja ove skupine bolesnika predstavlja enzalutanib (MDV3100), najnoviji i najpotentniji antiandrogen koji u odnosu na placebo dovodi do značajnog produljenja života tih bolesnika (4,8 mj.)

Imunoterapijom, sipuleucel-T, također je moguće u određenoj podskupini bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate postići produljenje života u odnosu na placebo (4,1 mj.)

Najnovija ispitivanja pokazuju da se i radioterapijskom metodom, alfaradin (radium-223), u usporedbi s placeboom također produljuje preživljenje (2,8 mj) ove skupine bolesnika uz napomenu da je njegovo djelovanje ograničeno samo na koštane metastaze.

Sve navedeno pokazuje kako je u relativno kratkom vremenu došlo do značajnog napretka u liječenju bolesnika s kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. Osim docetaksela u ovom trenutku u ovoj indikaciji nijedan drugi lijek nije na listi lijekova HZZO-a.

## IMUNOTERAPIJA UROLOŠKIH TUMORA

Antonio Juretić<sup>1,2</sup>, Katarina Pučo<sup>1</sup>, Vesna Bišof<sup>1</sup>, Darko Katalinić<sup>1</sup>, Zoran Rakušić<sup>1</sup>, Fedor Šantek<sup>1,2</sup>, Josip J Grah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar "Zagreb", Kišpatičeva 12, Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra iz onkologije, Šalata 3, Zagreb

U liječenju zloćudnih tumora, uz tzv. "standardne" terapijske modalitete (kirurško liječenje, radioterapija i sistemna terapija (kemoterapija, hormonoterapija, ciljana terapija)), upotrebljavaju se i postupci i/ili metode koje aktivacijom imunološkog sistema domaćina (aktivna imunost) ili uporabom raznih molekula imunološkog sustava (antitijela, citokini; pasivna imunost) ili uporabom prethodno aktiviranih in vitro autolognih imunih stanica (pasivna imunost) također nastoje djelovati protiv malignih stanica, odnosno tumorske bolesti.

Imunoterapija tumora najčešće nije učinkovita kao gore navedeni standardni terapijski modaliteti, tako da se kod većine tumora rutinski ne upotrebljava. Imunoterapija se najčešće upotrebljava u vidu kliničkih studija, kod progresije bolesti, a nakon prethodne primjene drugih standardnih terapijskih modaliteta. Nadalje, ograničavajući faktor u primjeni imunoterapije može biti i relativna tehnološka složenost i cijena pojedinih imunoterapijskih metoda.

Za imuni sustav, odnosno za imunološke reakcije zna se da pokazuju djelotvornost protiv razmjerno velikog broja raznih mikroorganizama kao i protiv transplanta organa i tkiva iz genetski neidentičnih jedinki iste ili druge vrste (alo- i ksenotransplantati). Imunološkom reakcijom protiv raznih mikroorganizama najčešće se postiže zaštita jedinki, a protiv transplantata njihovo odbacivanje. U tom kontekstu "imunološke zaštite" postoji želja da se ista proširi i protiv autolognih (vlastitih) tumora. Odatle ideja o pokretanju imunološke reakcije protiv tumora (imunoterapija) bilo s terapijskom namjerom (kod već postojećih tumora) ili s preventivnom namjerom (npr. u adjuvantnoj primjeni ili u zdravih osoba).

Minimalni preduvjet za imunoterapijsko liječenje tumora je da tumorske stanice sadrže antigene preko kojih one mogu biti prepoznate kao organizmu strane. Za očekivati je tada da se protiv tumorskih stanica može pokrenuti antitumorska imunološka reakcija usmjerena ka njihovom uništenju, odnosno može se očekivati klinički odgovor u smislu remisije bolesti i eventualnog izlječenja bolesnika. U tom razmatranju postoji još mnogo nepoznanica u svezi imunološkog odnosa tumor-domaćin. Kako su u 90-tim godinama prošlog stoljeća barem na dijelu tumora de-

finitivno utvrđeni i okarakterizirani ljudski tumorski antigeni, jedna od dilema da li oni postoje ili ne je donekle razriješena. Također, onkološki bolesnici po testovima procjene imunostanja, osim u eventualno terminalnoj fazi bolesti, imaju uglavnom zadovoljavajući opći imunostatus. Pitanje je tada zašto u bolesnika "spontani" tumori rastu i šire se, a bez izazivanja djelotvorne imunološke reakcije protiv sebe? Možda je to stoga što su ti tumori ranije izmakli "imunološkom nadzoru", odnosno imunološkom prepoznavanju i/ili imunološkoj reakciji protiv sebe?

Mogućnost kontrole rasta i uništenja tumorskih stanica od strane imunološkog sustava potvrđuju brojni eksperimenti izvedeni in vivo na visokosrodnim pokusnim životinjama. Oni su pokazali da se u eksperimentalnim visokosrodnim životinjama može izazvati zaštitna imunoreakcija (transplantacijska reakcija) protiv vlastitih/autolognih tumora. Na tim eksperimentalnim modelima imunološkom reakcijom se može postići preventivna zaštita ili čak i izlječenja od uznapredovalih rastućih tumora.

Bez obzira na nezadovoljavajuće stanje u svezi djelotvornosti imunoterapije, postoji kontinuirana akumulacija važnih spoznaja koje se odnose na interakcije između stanica imunološkog sustava i tumorskih stanica. Važnu ulogu u pokretanju imunološke reakcije imaju dendritičke stanice (DC, prema engl. dendritic cells). Fiziološka im je uloga u prezentaciji antigena limfocitima, a kroz tu prezentaciju i u aktivaciji limfocita. Preko zrelih aktiviranih dendritičkih stanica (profesionalne antigen-prezentirajuće stanice), koje tada luče IL-12 kreće zapravo aktivacija stečene imunosti, odnosno aktivacija Th1 CD4+ i CD8+ T-limfocita (i razvitak anti-tumorske imunosti). Ukoliko nije došlo do aktivacije ili sazrijevanja dendritičkih stanica, tada one s drugom skupinom citokina (IL-6 i TNF- $\alpha$ ) zapravo „blokiraju“ nastanak citotoksičnih T-limfocita. Dolazi da razvika Th2 CD4+ i Treg CD4 T-limfocita i supresorskih stanica mijeloidnog porijekla. Istraživanja ukazuju da pokretanje imunoreakcije, odnosno aktivacija ili neaktivacija pomoćničkih, ali i citotoksičnih T-limfocita ovisi i o načinu (kontekstu) prezentiranja antigena njima.

Tumorske stanice su u pogledu imunogeničnosti i ekspresije kostimulacijskih molekula slične vlastitim stanicama (nema se "autoimunosti"). Najčešće su slabo imunogenične. Također, najčešće nemaju ni kostimulacijskih molekula s aktivacijskom ulogom. Poznato je primjerice da cjepiva sastavljena samo od tumorskih stanica (umrtvljenih ili ubijenih) najčešće nisu djelotvorna u izazivanju anti-tumorske imunosti.

Imunoterapijski pristupi u liječenju onkoloških bolesnika su zapravo brojni, jer barem na temelju uspješnih rezultata iz raznih eksperimentalnih modela, racionalna osnova za imunoterapiju tumora postoji. Kod razmatranja imunoterapije dosadašnje iskustvo govori da se bolji rezultati mogu očekivati u kliničkim situacijama s minimalnom tu-

morskom bolešću (npr. u adjuvantnoj primjeni). Manja se uspješnost može očekivati u situacijama postojanja opsežne tumorske diseminacije i još k tome u bolesnika "pretiretiranih" s kemoterapijom i radioterapijom, tj. s terapijskim modalitetima koji su i imunosupresivni. Nažalost, kliničke se studije najčešće mogu započeti tek u takvih bolesnika, a što je zasigurno jedan od razloga slabe učinkovitosti testiranih pripravaka.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi imunoterapija tumora (najčešće u vidu kliničkih studija) još uvijek ne pokazuje djelotvornost koja se od nje očekuje, odnosno koja se postiže u raznim pokusima na eksperimentalnim životinjama i s njihovim (selekcioniranim) tumorima.

Rezultati imunoterapije u kliničkoj onkologiji su zapravo skromni. Izuzetak je učinkovitost intravezikalne primjene BCG-a u liječenju površnog karcinoma mokraćnog mjehura. U liječenju (metastatskog) melanoma i karcinoma bubrega učinkovitost mogu pokazivati i rekombinantni citokini interleukin-2 (rIL-2) i interferon-alfa (rIFN- $\alpha$ ). Postoje i primjeri uspješnog liječenja bolesnika s melanomom ili rakom bubrega s limfocitima aktiviranim s rIL-2 (stanice LAK, od engl. lymphokine activated killer cells) i s tumor infiltrirajućim limfocitima (stanice TIL, od engl. tumor infiltrating lymphocytes) ali opet uz dodatak visokodoznog rIL-2. Skromni rezultati i/ili neučinkovitost navedenih imunoterapijskih postupaka vjerojatno je uvjetovana nepoznavanjem prediktivnih parametara, jer kako inače objasniti da se u pojedinih bolesnika ipak postižu i dugotrajne remisije i moguće i izlječenja.

S praktičnog kliničkog stanovišta, širu primjenu treba očekivati za one "imunomodulatore" koji se mogu ili će se moći jednostavno aplicirati (pakirani u kapsulama i/ili ampulama s mogućnošću enteralne ili parenteralne aplikacije), a manju za one postupke koji zahtijevaju ekstenzivne kultivacije stanica imunološkog sustava i/ili tumorskih stanica in vitro, kao i upošljavanje specifično educiranog dodatnog osoblja (npr. biologa, molekularnih biologa) i nabavu dodatne laboratorijske opreme. Farmakološka je industrija sklonija i orijentirana na izradu gotovih pripravaka (npr. monoklonska protutijela, rekombinantni citokini, druge molekule) koji se mogu primijeniti na većem broju bolesnika po mogućnosti i putem dnevnih bolnica.

Ipak, unatrag nekoliko zadnjih godina obećavajućima se pokazala primjena nekoliko (humaniziranih) monoklonskih protutijela (mab, od engl. monoclonal antibodies) protiv regulacijskih molekula na T-limfocitima (anti-CTL4 mab (ipilimumab) i anti-PD1 mab ili protiv liganda za tu molekulu (anti-PDL1 mab). Slično je i s vakcinom od autolognih dendritičnih stanica s antigenom prostatičnom kiselom fosfatazom (sipuleucel-T) koja je primijenjena u bolesnika s kastracijski-rezistentnim metastatskim rakom prostate. U kliničkim studijama faze 3 s ipilimumabom u bolesnika s metastatskim melanomom i sa sipuleucelom-T u bolesnika s kastracijski rezistent-

nim rakom prostate postignuto je statistički značajno produženje preživljena u bolesnika koji su primali ipilimumab, odnosno sipuleucel-T. Na temelju tih rezultata FDA (američka agencija za hranu i lijekove, US Food and Drug Administration) je odobrio indiciranu primjenu tih lijekova. Ipilimumab u budućnosti, moguće očekuje vjerojatno primjena, ne samo u bolesnika s metastatskim melanomom, već i u bolesnika s kod drugim vrstama tumora. Naime, u tijeku su odgovarajuće kliničke studije. Standardna primjena sipuleucela-T je pred izazovima jer se u međuvremenu pojavljuju novi lijekovi (npr. abirateron, MDV3100, cabazitaxel, radium-223), a neki od njih se mogu pozicionirati po liniji primjene paralelno sa sipuleucelom-T (abirateron i MDV 3100).

#### Literatura:

1. Antonarakis ES, Drake CG. Combining immunological and androgen-directed approaches: an emerging concept in prostate cancer immunotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:258-65.
2. Blankenstein T et al. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:307-13.
3. Brahmer JR et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-65.
4. Galluzzi L et al. Trial Watch: Adoptive cell transfer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2012;1:306-15.
5. Galsky MD et al. Clinical development of novel therapeutics for castration-resistant prostate cancer: historic challenges and recent successes. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:299-308.
6. Hong CW, Zeng Q. Awaiting a new era of cancer immunotherapy. *Cancer Res.* 2012;72:3715-9.
7. Kantoff PW et al.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
8. Kirkwood JM et al. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:309-35.
9. Lima L et al. Predictive biomarkers of bacillus calmette-guérin immunotherapy response in bladder cancer: where are we now? *Adv Urol.* 2012;2012:232609.
10. Old LJ. Cancer vaccines: an overview. *Cancer Immun.* 2008;8 Suppl 1:1.
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-64.
12. Riether C, Schürch C, Ochsenbein A. From "magic bullets" to specific cancer immunotherapy. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:0.
13. Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-26.
14. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565-70.
15. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54.
16. Zhou G, Levitsky H. Towards curative cancer immunotherapy: overcoming posttherapy tumor escape. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:124187.

## NOVOSTI U SISTEMNOM LIJEČENJE RAKA MOKRAČNOG MJEHURA

doc.dr.sc. Tomislav Omrčen

Klinički bolnički centar Split, Centar za onkologiju, Spinčićeva 1, 21000 Split

Razmatrajući sistemno liječenje raka mokraćnog mjehura moramo odgovoriti na nekoliko pitanja: koja je optimalna prva linija liječenja, kako liječiti bolesnike koji ne mogu tolerirati liječenje cisplatinom, koja je optimalna druga linija liječenja i konačno budućnost sistemnog liječenja raka mokraćnog mjehura. Kako bi razumjeli modernu sistemnu terapiju raka mokraćnog mjehura potrebno je vratiti se u prošlost, točnije u 1985.godinu kada su Sternberg i Harker objavili prve studije s M-VAC i CMV protokolom u liječenju metastatskog raka mokraćnog mjehura (1,2). Tijekom 90-tih godina prošlog stoljeća bilo je više pokušaja poboljšanja prve linije liječenja. U više studija M-VAC je pokazao da postiže bolje stope odgovora u odnosu na monoterapiju cisplatinom ili kombinaciju infuzijskog 5-Fu i cisplatina (3,4). Von der Maase 2000.g. objavljuje rezultate randomizirane prospektivne studije s 405 bolesnika koja je pokazala jednaku učinkovitost GC protokola u odnosu na M-VAC protokol uz značajno manju učestalost nuspojava, posebice febrilne neutropenije (5). Sternberg 2001. objavljuje studiju u kojoj se uspoređivao klasični M-VAC protokol s visokodoznim M-VAC protokolom (HD M-VAC). Nije postignut statistički bolji OS kod bolesnika liječenih HD M-VAC, no postojala je skupina bolesnika koji su zadržali višegodišnje preživljenje (6). Bellmunt 2012. godine objavljuje studiju s ciljem poboljšanja rezultata liječenja prvom linijom: postignut je statistički nesigantan dobitak u ukupnom preživljenju (OS) od 3 mj. u skupini bolesnika kojima je standardnom GC protokolu dodan paklitaksel i zbog toga ovaj protokol nije postao standard (7).

Drugi važan problem u sistemnom liječenju IV stadija raka mokraćnog mjehura su bolesnici koji nisu dobri kandidati za primjenu cisplatina. Naime, gotovo 50% bolesnika s rakom mjehura smatraju se neadekvatnim za primjenu cisplatina (zbog glomerularne filtracije < 60 ml/min, srčane bolesti, ECOG status >2). Postoji značajna klinička dvojba kako liječiti ove bolesnike. De Santis 2009. objavljuje rezultate EORTC 30986 studije faze II/III sa 178 bolesnika u kojima su se uspoređivali GC protokol (umjesto cisplatina karboplatin) s MCAVI protokolom (klasičan CMV protokol u kojem je cisplatin zamijenjen karboplatinom). Objektivna stopa odgovora za CG protokol iznosila je 42% naprama 30% za MCAVI protokol. Teška toksičnost je zabilježena u 23% bolesnika liječenih MCAVI protokolom u odnosu na 14% liječenih GC protokolom (8). Možda i važniji zaključak ove studije bio je da bolesnici s ECOG statusom >2 i smanjenom bubrežnom funkcijom nisu dobri kandidati za polikemoterapijske protokole. Glede OS nije bilo razlike između dviju skupina bolesnika te GC protokol s karboplatinom predstavlja standardni protokol 1.linije liječenja bolesnika koji nisu kandidati za primjenu cisplatina.

U najvećem broju bolesnici s metastatskim rakom mjehura nakon početnog dobrog odgovora na liječenje zadobiju progresiju bolesti. Postavlja se pitanje kako liječiti te bolesnike drugom linijom kemoterapije? Većina studija s drugom linijom liječenja su uključivale mali broj pacijenata, obično je postojala jedna grana u studiji, vrlo mali je broj studija s polikemoterapijom, postižu se niske stope odgovora (10-25%) i kratko preživljenje. Najbolji rezultati postignuti su vinfluninom. 2009. Bellmunt objavljuje studiju faze III s vinfluninom koji se u drugoj liniji uspoređivao s najboljom potpornom terapijom (BSC). Postignuta je statistički značajna razlika u OS u skupini bolesnika koja je primala vinflunin u odnosu na BSC: 6.9 vs 4.3 mjeseca (9). To je jedini lijek koji je pokazao korist u OS u odnosu na BSC u 2.liniji liječenja uznapredovalog raka mokraćnog mjehura.

I konačno, što je s primjenom bioloških lijekova u liječenju metastatskog raka mokraćnog mjehura? Dodatak cetuksimaba GC protokolu nije povećao učinkovitost protokola nego samo toksičnost (10). Pazopanib u drugoj liniji je pokazao radiološku stopu odgovora od 49% i OS od 4.7 mj. (11) U tijeku je nekoliko studija koje ispituju nove, među njima i biološke lijekove: GC protokol sa ili bez bevacizumaba u 1.liniji, kabazitaksel vs BSC u 2.liniji, lapatinib vs placebo u 2.liniji kod HER2 pozitivnih karcinoma mjehura, pazopanib vs paklitaksel u 2.liniji.

U zaključku: GC protokol je standardni oblik liječenja bolesnika u stadiju IV raka mokraćnog mjehura, dok su M-VAC i HD MVAC alternativni protokoli. Bolesnike koji ne mogu tolerirati cisplatin treba liječiti GC protokolom s karboplatinom. Druga linija liječenja još uvijek nije jasno određena. Stoga, postoje mnoge mogućnosti za razvoj protokola liječenja metastatskog raka mjehura te je potrebno odgovoriti na niz pitanja: kakva je uloga VEGF, HER, androgenih receptora te kakva je važnost potencijalnih biomarkera kao što su Snips, ERCC1.

#### Reference

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403.
2. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1463.
3. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long-term follow up of phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-9. Kish JA, Wolf MK, Schellhammer PF, et al. Continuous-infusion 5-fluorouracil and cisplatin for advanced/recurrent transitional cell cancer of the bladder: a Southwest Oncology Group trial. *Am J Clin Oncol* 1997;20(4):327-30.
4. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabin and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: result of large, randomized, multinational, multicentric, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068.



5. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
6. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30(10): 1107-13.
7. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/ carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy (CHT): Phase III results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2010;28:18s [suppl; abstr LBA4519].
8. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-61.
9. Black PC, Agarwal PK, Dinney CP. Targeted therapies in bladder cancer-an update. *Urol Oncol* 2007;25(5):433-8.
10. Necchi A, Nicolai N, Ortega C, et al. Updated results of INT70/09 phase II study of pazopanib [PZP] monotherapy for patients with relapsed/refractory urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2011;29:2011[suppl; abstr 4618].

## PREZENTACIJA SMJERNICA RAKA MOKRAĆNOG MJEHURA

Marija Gamulin

Stopa incidencije raka mokraćnog mjehura na 100 000 stanovnika 2010. godine u Republici Hrvatskoj iznosila je 22.4. Kod muškaraca je stopa incidencije bila 35, a kod žena 10.5. Ukupni mortalitet od raka mokraćnog mjehura 2008. godine u Republici Hrvatskoj na 100 000 stanovnika bio je 5.3, kod muškaraca je iznosio 10.5, a kod žena 2.1

Urotelijalni rak je najčešći rak mokraćnog mjehura. Hematurija je najčešći simptom pri prezentaciji bolesti. Dijagnoza raka mokraćnog mjehura se postavlja uglavnom transuretralnom resekcijom nakon čega slijedi patohistološka dijagnoza. Neophodno je utvrditi da li je rak zahvatio mišićni sloj (mišićno-invazivni rak) ili nije (mišićno-neinvazivni rak). Dijagnostička obrada podrazumijeva: anamnezu i klinički pregled uz obvezno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi bimanualne palpacije kod muškaraca i žena (u anesteziji), te digitorektalnog pregleda kod muškaraca radi statusa prostate, citologija urina na maligne stanice, UZV urotakta, cistoskopija, nalaz transuretralne resekcije mokraćnog mjehura, kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi, klirens kreatinina, analiza sedimenta urina, RTG prsišta, CT ili MR zdjelice i trbuha, CT urografija ili iv urografija, kod mišićno-invazivnog raka mokraćnog mjehura preferira se CT prsišta umjesto RTG prsišta, CT urografija se može koristiti ako se sumnja na multifokalnost tumora, MR je superiornija u odnosu na CT za lokalni status koji uključuje i detekciju metastaza u limfne čvorove. Kod bolesnika sa simptomima se proširuje pretraga ovisno o sumnji na sijelo metastaza. Odluka o terapijskom modalitetu ovisi i o kliničkom stadiju bolesti. Za mišićno ne-invazivni rak mokraćnog mjehura uglavnom se preferira transuretralna resekcija tumora mokraćnog mjehura sa ili bez intravezikalne instilacije s Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Za mišićno-invazivni rak je metoda izbora radikalna cistektomija. Radioterapija se koristi u radikalne i palijativne svrhe. Kod bolesnika s mišićno-invazivnim lokalnim rakom mokraćnog mjehura kao alternativa radikalnoj cistektomiji se može provoditi poštedna terapija uz očuvanje mokraćnog mjehura, (engl. „bladder-sparing“) trimodalnom terapijom (potpuna transuretralna resekcija sa združenom radiokemoterapijom) s rezultatima liječenja koji su usporedivi s radikalnom cistektomijom u smislu 5 godišnjeg (50-70%) i 10-godišnjeg preživljenja pri dobrom odabiru bolesnika (T2 <5cm, učinjena kompletna transuretralna resekcija raka mokraćnog mjehura, bez Tis-a, ureteralne opstrukcije uz dostatan kapacitet mokraćnog mjehura, N0, M0). Metastatska bolest se najčešće liječi kemoterapijom metotreksat/vinblastin/doksorubicin/cisplatin (MVAC), gemcitabin/cisplatin (GC) ili metotreksat/vinblastin/cisplatin (CMV).

Kao alternativa cisplatini s manjom učinkovitošću se može koristiti karboplatina (uobičajeno u ciklusima svaka 3 tjedna, AUC 5) kod bolesnika koji nisu u mogućnosti (njih oko 30-50%) podnijeti liječenje s kemoterapijskim protokolima u kojima je cispatina bazični citostatik.

Nema standardnog stava za liječenje drugom linijom kemoterapije. Izbor druge linije kemoterapije ovisi o: stanju bolesnika, laboratorijskim parametrima i protokolu prve linije kemoterapije. Preporuča se: kombinirana kemoterapija (MVAC, GC CMV), ili monokemoterapija: cisplatina, karboplatina, doksorubicin, 5-fluorouracil, ifosfamid, metotreksat ili vinblastin.

Cilj ovog predavanja je predstavljanje kliničkih uputa radi standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnika s rakom mokraćnog mjehura u Republici Hrvatskoj.



**KNJIGA SAŽETAKA**

**GINEKOLOŠKI SIMPOZIJ**  
**06.04.2013.**

## KONKOMITANTNA KEMOBRAHIRADIOTERAPIJA RAKA VRATA MATERNICE

Tihana Boraska Jelavić<sup>1</sup>, Eduard Vrdoljak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centar za onkologiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, Split, Hrvatska

Rak vrata maternice je treći po učestalosti rak žena u svijetu, u Hrvatskoj je na 7. mjestu, . Iako razvijene zemlje svijeta bilježe pad smrtnosti od raka vrata maternice, prvenstveno zahvaljujući implementaciji učinkovitih mjera ranog probira, u zemljama u razvoju on je i dalje jedan od vodećih uzročnika smrtnosti žena od malignih bolesti. Glavni razlog za to je dijagnosticiranje ove bolesti u kasnim stadijima razvoja kada je učinkovitost liječenja manja.

Konkomitantna kemoradioterapija je standard liječenja lokalno uznapredovalog raka vrata maternice, FIGO stadija IB2 do IVA, iako se manja bolest, FIGO stadija IB-IIA, može liječiti i primarno kirurški. 1999. godine su objavljeni rezultati 5 velikih studija kojima je dokazana prednost liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom temeljenoj na cisplatinu u odnosu na samu radioterapiju, a koje su zbirno dovele do 39%-tnog pada smrtnosti ovih bolesnica, odnosno apsolutnog povećanja ukupnog preživljenja od 10- 15% , , , . Temeljem ovih rezultata Američki nacionalni institut za rak je iste godine objavio rijetki proglas o preporuci primjene konkomitantne kemoradioterapije temeljene na cisplatinu u liječenju pacijentica s lokalno uznapredovalim tumorima vrata maternice.

Spomenuta istraživanja su se međusobno razlikovala u odnosu na uključene stadije bolesti, primijenjene kemoterapijske protokole i radioterapijske odrednice (dizajn polja, niskodozna vs visokodozna brahiradioterapija, doza zračenja). Danas najuobičajeniji protokol liječenja je onaj primijenjen u istraživanju Rosea i suradnika, aplikacija 6 tjednih monoterapija cisplatina u dozi od 40 mg/m<sup>2</sup> tijekom eksterne radioterapije. Ipak, mnoga druga istraživanja, pa i najnovija metaanaliza primjene konkomitantne kemoradioterapije u raku vrata maternice su pokazala da su i drugi cisplatiniski, a moguće i necisplatiniski kemoterapijski protokoli učinkoviti u konkomitantnoj primjeni. I dalje je ostao nedefiniran optimalan broj kemoterapijskih ciklusa, kao i uloga adjuvantne (konsolidacijske) kemoterapije u liječenju ovih bolesnica iako postoje randomizirana klinička istraživanja koja podupiru ovaj koncept liječenja, inače uobičajen u liječenju drugih solidnih tumora. U većini istraživanja kemoterapija je gotovo ekskluzivno primijenjena tijekom eksterne radioterapije. Istraživanje Vrdoljaka i suradnika je, među ostalim, eksploriralo primjenu kemoterapije isključivo tijekom brahiradioterapije niske brzine doze . Teorijska pozadina ovog pristupa leži u činjenicama da lijek ifosfamid (kao dio kombinacijskog protokola s cisplatinom) pokazuje specifičnu sinergiju s brahiradioterapijom niske brzine doze, kao i to da se kemoterapija ordinira s višestruko većom dozom zračenja (24-satna aplikacija ke-

moterapije tijekom ordinacije 30 Gy unutrašnjeg zračenja) u odnosu na ordinaciju tijekom eksterne radioterapije (dnevna frakcija 1.8 do 2 Gy). U konačnici, iako je više studija pokazalo jednakovrijednost liječenja raka vrata maternice brahiradioterapijom niske i visoke brzine doze, mogućnosti i ishodi njihovog kombiniranja s kemoterapijom su i dalje neistraženi.

U zaključku, iako je koncem prošlog stoljeća napravljen značajan iskorak u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom vrata maternice, ne možemo biti zadovoljni sa postignutim platom u liječenju ovih bolesnica. Postoje mnoga otvorena pitanja koja zaslužuju daljnji intenzivni klinički i znanstveni angažman.

## KEMOTERAPIJA KARCINOMA CERVIXA

**Mate Matić, dr.med.specijalist onkologije i radioterapije**  
**KBC Osijek, Odjel za onkologiju i radioterapiju**

**Standardna terapija karcinoma cerviksa** Primjena primarne konkomitantne kemoterapije (KKRT) tj. kombinacija eksterne zdjelične iradijacije dozom od 45-50 Gy i brahiterapije ukupno dozom od 85-90 Gy na točku A, uz kemoterapiju baziranu na Cisplatinu.

**FIGO IB1-IIA1 sa lošim prognostičkim čimbenicima** (duboka stromalna invazija, limfovaskularna invazija, veliki tumori)- operacija i iradijacija + Cisplatinu ?

Dodatak Cisplatine tjedno uz iradijaciju signifikantno poboljšava PFS i OS i reducira pojavu lokalnog i regionalnog recidiva kod visoko rizičnih ranih stadija bolesnicama kojima je učinjena histerektomija i zdjelična limfadenektomija

**FIGO I B2- IV A (karcinom proširen izvan cerviksa)** Radi se o lokalno uznapredovalo bolesti kada se operacijski zahvat više ne može izvesti. Standard liječenja predstavlja Cisplatinu u dozi 40 mg/m<sup>2</sup> tjedno za vrijeme radioterapije. Superiornija je samoj radioterapiji za lokalnu kontrolu, rizik od metastaza, DFS i OS. Nekoliko studija je pokazalo smanjenje pojave lokalnog recidiva (19% kod KKT vs 31,7% kod samo RT) KKRT ima znatno veću akutnu toksičnost u odnosu na samu RT, uglavnom se javljaju gastrointestinalne i hematološke nuspojave. Do sada je objavljeno 18 studija sa ukupno 3452 bolesnica, koje su pokazale 6% poboljšanje u apsolutnom 5-god preživljenju i 8% poboljšanje u 5-god DFS. Bolesnici stadija IB2- II A/B imaju veći benefit od KKRT, nego oni stadija III i IVA, odnosno IB-IIA imaju 5 god preživljenje 10%, II B 7%, st III i IV A 3% preživljenje. Učinkovitost adjuvantne KT nakon KKRT nije potvrđena. Kontroverzna ostaje i primjena neoadjuvantne kemoterapije Jedan od glavnih prognostičkih faktora je zahvaćenost paraaortalnih i zdjeličnih limfnih čvorova

St I - 6% zahvaćenost paraaortalnih l. č.

St II - 16%

St III - 25%

U stadiju II B i III B 3-godišnje preživljenje je 25%.

**FIGO IV B - metastatski rak vrata maternice** liječi se kemoterapijom uz primjenu palijativne iradijacije (najčešće kod koštanih presadnica ili uvećanih l.č.) Kemoterapija se može primijeniti kao monoth ili u kombinacijama. Najaktivniji citostatik je Cisplatinu sa stopom odgovora 20-30 %. Uz Cisplatinu u monoterapiji se mogu primijeniti Ifosfamid i Carboplatina. Kombinacija Cisplatine i Topotecana je pokazala bolju stopu odgovora i produžila medijan uk. preživljenja i DFS u odnosu na mono-



th. Ostali aktivni agensi su Cisplatina/Paclitaxel, Cisplatina/Gemcitabin, Cisplatina/Vinorelbin, Cisplatina/Ifosfamid Kao druga linija liječenja koriste se eksperimentalno razni citostatici- Docetaxel, 5Fu, Ifosfamid, Gemcitabin, Mytomicin, no bez statistički značajnog odgovora.

**Recidivirajuća bolest** Liječenje recidiva ovisi o lokalizaciji recidiva i prethodno primijenjenim metodama liječenja Kod prethodno zračenih bolesnica sa centralnim zdjeličnim recidivima- u obzir dolazi kirurški zahvat - zdjelična egzenteracija ovisno o procjeni kirurga Kod onih koje nisu zračene provodi se iradijacija sa ili bez KT (lokalni recidiv ili l.č.) Praćenje bolesnica nakon liječenja:

- ginekološki pregled svaka 3 mj. prve 2 godine, zatim svakih 6 mj. 3 godine i nakon toga jednom godišnje. PAPA test najmanje 1x god.
- UZV abdomena, Rtg pluća
- PET CT je bolji za razlikovanje fibroze od recidiva

## PREZENTACIJA SMJERNICA ZA LIJEČENJE RAKA VRATA MATERNICE

Dr Suzana Lide-Škalec

KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za ginekološku onkologiju  
Petrova 13, Zagreb

Prema podacima HZJZ, Registra za rak, 2010.godine od raka vrata maternice u Hrvatskoj su oboljele 323 žene, što je incidencija od 14.1/100 000, time zauzima 7. mjesto na ljestvici učestalosti malignoma žena u Hrvatskoj, a u razdiobi po sijelima čini 3% malignoma u žena. Istovremeno, mortalitet iznosi 4.8/100 000.

U etiopatogenezi raka vrata maternice temeljno mjesto zauzima HPV (Humani papiloma virus). Tek manji broj infekcija inicira razvoj raka vrata maternice, od 150 tipova, njih 15 su onkogeni (tipovi visokog rizika), a kod nas najčešći su tipovi 16 i 18.

Primarnu prevenciju predstavlja zaštita od infekcije HPV-om (spolno odgovorno ponašanje), redoviti ginekološki pregledi s PAPA testom, te cijepljenje cjepivom protiv HPV-a.

U srpnju 2010.g. predstavljen je nacionalni program ranog otkivanja raka vrata maternice. Uvođenjem organiziranog probira i cijepljenja incidencija se može smanjiti za oko 80%!

Patohistološki najčešći tip je planocelularni karcinom (oko 85%), zatim adenokarcinom (oko 15%), a ostali tipovi su mnogo rjeđi.

Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom biopsije vrata maternice ili konizacije.

Nakon toga slijedi kliničko-radiološka obrada, utvrđivanje proširenosti bolesti (FIGO stadija), te postavljanje plana liječenja, koje je multidisciplinarno, kao i samo liječenje.

Osnovna načela liječenja: Rezultati liječenja radikalnom kemoiradijacijom i kirurškim zahvatom jednako su uspješni, prvenstveno zbog mogućnosti primjene visoke doze zračenja (85-90 Gy u tumor, odnosno cerviks), zahvaljujući kombinaciji teleradioterapije i brahiterapije.

U ranim stadijima bolesti (IA1, IA2), prva metoda liječenja je operativni zahvat. U svim slučajevima, osim IA1, bez limfokapilarne invazije, potrebna je i zdjelična limfadenektomija. Radioterapija se primjenjuje samo kod kirurške kontraindikacije. Primjena adjuvantne (kemo)radioterapije ovisi o nalazu PHD-a.

U stadijima IB1 i IIA1 jednakovrijedno se mogu primijeniti radikalni kirurški zahvat ili radikalna kemoiradijacija, ali bi trebalo prethodnom obradom nastojati što točnije

predvidjeti kolika je vjerojatnost da će nakon radikalne operacije biti potrebno adjuvantno zračenje, u tom slučaju bolje je provesti radikalnu kemoiradijaciju (doza 80-85Gy), radi izbjegavanja povećanog morbiditeta, koje koji prati takvu kombinaciju liječenja. Indikacija za adjuvantno zračenje nakon radikalne operacije ovisi o PH nalazu.

U stadijima IB-IVA terapija izbora je radikalna kemoiradijacija u dozi od 85-90Gy. Teleradioterapijom se aplicira obično 45 Gy na zdjelicu, uz Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, jednom tjedno, a ostatak doze brahiterapijom. Trajanje radioterapije treba biti kraće od 6-8 tjedana jer se sa svakim danom produženja liječenja gubi 0.5%-1% na lokalnoj kontroli tumora i preživljenju. Težnja je postizanje novih standarda, uz već etabliranu konformalnu teleradioterapiju, također i primjena 3D brahiterapije. Neoadjuvantna kemoterapija zasad nije standard liječenja.

Stadij IVB liječi se sistemski, kemoterapijom (cisplatin, topotekan, ifosfamid).

Recidiv bolesti, ukoliko je diseminirana, liječi se kemoterapijom. Ukoliko se radi o centralnom recidivu nakon op. zahvata moguća je kemoiradijacija, a nakon radikalnog zračenja mogući je tzv. «salvage» op. zahvat- egzenteracija zdjelice.

Nakon završenog liječenja potrebno je praćenje, i to svaka 3 mjeseca prve 2 godine, nakon toga svakih 6 mjeseci slijedeće 3 godine, nakon toga 1x godišnje, a obuhvaća klinički i ginekološki pregled, PAPA test (najmanje 1x godišnje), te ostale pretrage prema kliničkoj indikaciji.

## **EPIDEMIOLOGIJA RAKA ENDOMETRIJA**

**Herman Haller**

**Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska**

Rak endometrija je najčešće maligno oboljenje ženskog genitalnog sustava u razvijenim zemljama s pojavnošću od 12,9 na 100.000 žena i stopom smrtnosti od 2,4 na 100.000 žena. U zemljama u razvoju drugi je po redu među ginekološkim malignomima, iza raka vrata maternice s pojavnošću od 5,9 na 100.000 žena i stopom smrtnosti od 1,7 na 100.000 žena (GLOBOCAN 2008). U Hrvatskoj prema podacima registra za rak tijekom 2010 godine obolilo je od ove bolesti 649 novih slučajeva što je nešto više u odnosu na 2008 gdje ih je bilo registrirano 619 (19,3/100.000 žena - Eucan). Najčešće zahvaćena dob je od 65. do 85. godine života, ali se može javiti i u mlađih od 45 godina. Pet-godišnje preživljenje se procjenjuje oko 75% do 83%. Rak endometrija se u našoj populaciji najčešće dijagnosticira u prvom i drugom FIGO stadiju kada je bolest ograničena na maternicu (oko 85% slučajeva), širenje na susjedne organe ili limfogeni rasap se nalazi u oko 10-15% slučajeva, dok su udaljene metastaze rijetke.

## DIJAGNOSTIKA I KIRURŠKA TERAPIJA RAKA ENDOEMTRIJA

Herman Haller

Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

Probir raka endometrija se sustavno ne provodi i trenutno nema dokaza koji bi opravdali primjenu niti jedne dijagnostičke metode uključujući ultrazvučnu dijagnostiku. Krvarenje iz maternice u raznim kliničkim oblicima od sukrvice i mrljanja do obilnih profuznih krvarenja je dominantni je simptom mogućeg prisustva bolesti, posebno u postmenopauzi. Dijagnoza se isključivo zasniva na histološkoj analizi tkiva sluznice maternice. Najveći broj bolesnica se nalazi unutar prvog stadija bolesti predmnijevajući relativno povoljno pet-godišnje preživljenje koje trenutno u Hrvatskoj iznosi 72,8%. Mogućnosti predoperacijske dijagnostike u smislu određivanja proširenosti bolesti je poboljšana, međutim realnost primjene suvremenih metoda predoperacijske procjene dubine invazije, zahvaćenosti vrata maternice i statusa limfnih čvorova uporabom ultrazvučne dijagnostike (UZ), magnetske rezonancije (MR), kompjuterizirane tomografije (CT) i pozitronske emisijske tomografije sa kompjutoriziranom tomografijom (PET-CT) je nedostatne točnosti i ograničene primjene u kliničkoj praksi. Trenutno nema zamjene intraoperacijskom određivanju navedenih parametara uporabom smrznutog reza radi procjene proširenosti bolesti tj. određivanja intraoperacijskog „kirurškog staginga“ kao i definiranja opsega samoga kirurškog zahvata u smislu izvođenja zdjelice i/ili para-aortne limfadenektomije. Liječenje raka endometrija zasniva se na temeljnom operacijskom zahvatu koji uključuje odstranjenje maternice i adneksa (jajnika i jajovoda) s dodatkom određivanja statusa regionalnih limfnih čvorova - zdjelice i paraaortnog područja sukladno čimbenicima rizika u koje ubrajamo histološki tip tumora, stupanj diferenciranosti, dubina invazije, procjena zahvaćenosti vrata maternice. Suvremeni kirurški pristup daje prednost minimalno invazivnim tehnikama (totalna laparoscopska histerektomija - TLH ili laparoscopski asistirana vaginalna histerektomija - LAVH) s obostranom adnektomijom uz laparoscopsku limfadenktomiju, zdjeličnu i/ili para-aortnu u odnosu na laparotomijske tehnike. U slučajevima visoko rizičnih bolesnica može se primijeniti isključivo vaginalni pristup histerektomiji. U žena s nedovršenom reprodukcijom, a u kojih je nađen rak endometrija sa čimbenicima niskog rizika - površni tumor ograničen isključivo na endometriju dobre diferencijacije uz negativne regionalne limfne čvorove može se primijeniti liječenje konzervativnim metodama.

## SISTEMNA TERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA

Višnja Matković

Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb

**Uvod:** Lokalno uznapredovali i visoko rizični rak tijela maternice obuhvaća šaroliku grupu bolesnica i optimalni način njihovog liječenja je kontroverzan. Sistemsko liječenje je osnova liječenja takvih bolesnica iako je njihova prognoza i dalje loša. Cisplatin, antraciklini te u novije vrijeme taksani u kombinaciji postižu dobar odgovor na liječenje. Dodatna kemoterapija pokazala se učinkovitom i u ranim stadijima bolesti s lošom prognozom kao što su slabo diferencirani tumori (G3) i neendometrioidnim tumorima (serozni, tumori svijetlih stanica).

**Bolesnice i metode:** Prema FIGO klasifikaciji iz 2009 bolesnice s rakom endometrija dijele se u tri skupine: niskog rizika- stadij IA G1; srednjeg rizika – IA G3 ili IB G1 ili G2; visokog rizika - IB G3, serozni, tumori svijetlih stanica - st II, III, IV.

Uloga kemoterapije u liječenju raka tijela maternice ispitivana je u nekoliko randomiziranih ispitivanja koja su uspoređivala kemoterapiju s radioterapijom ili kemoterapiju uz radioterapiju nasuprot samo radioterapiji.

Kombinacija doksorubicina s cisplatinom (doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>) smatra se standardnom terapijom uz odgovor od 40% i srednje preživljenje od 9 mj. Dodatak pakliteksela ovoj kombinaciji (DOX 45 mg/m<sup>2</sup>, CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>, PAC 160 mg/m<sup>2</sup>) u GOG ispitivanju pokazalo je poboljšanje odgovora (57% vrs 31%) produženje slobodnog intervala (PFS 83 mj vrs 5,3 mj) i produženje preživljenja (OS 15,3 vrs 12,3 mj). No, dodatak paklitaksela značajno je povećao toksičnost posebno perifernu neuropatiju G2-3. GOG 209 ispitivanje koje je nedavno završilo umjesto cisplatine ispitala je karboplatinu, ali rezultati još nisu primjenjivi.

Prvo randomizirano kliničko ispitivanje kemoterapije u odnosu na radioterapiju GOG 122 uspoređivalo je bolesnice FIGO stadija III-IV s rezidualnom bolešću <2cm. Bolesnice su bile randomizirane u 2 skupine: postoperativno zračenje cijelog abdomena ili postoperativna kemoterapija. U grupi s kemoterapijom 50% bolesnica dobilo je recidiv u odnosu na 54% bolesnica koje su zračene. Nije bilo značajnijeg 5-to godišnjeg slobodnog intervala niti ukupnog 5-to godišnjeg preživljenja unutar ispitivanih grupa.

Ispitivanje Nordijskog društva ginekološke onkologije (NSGO) zajedno s European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (NSGO-EC-9501/EORTC-55991) uključilo je bolesnice s visokim rizikom u 2 skupine: 1. zračenje zdjelice +/- brahiterapija zaraslice 2. zračenje zdjelice + 4 ciklusa kemoterapije na osnovi cisplatine. 5-to godišnje preživljenje i vrijeme do progresije bolesti su bili duži u

bolesnica s kombiniranom terapijom. (84,7% vrs 82,1%) Lokoregionalni povrat bolesti uočen je kod 4,2% bolesnica na radioterapiji, te 2,4% na kombinaciji RT+KTH..

**Hormonska terapija:** Hormonska terapija metastaskog raka endometrija koristi se preko 4 desetljeća. Prisutnost estrogenskih i progesteronskih receptora nađena je u preko 90% ebdometriodnih tumora te oko 31% u papilarno-seroznim tumorima dok tumori svijetlih stanica ne pokazuju hormonsku ovisnost. Postotak pozitivnost receptora proporcionalan je sa stupnjem diferencijacije tumora. Ispitivanje GOG 48 pokazalo je 17% odgovora u bolesnica koje su primale medroxyprogesteron acetat, uz slobodni interval i ukupno preživljenje 4 mj u odnosu na 10 mj. Ova terapija smatra se opcijom liječenja u bolesnica koje ne mogu primiti kemoterapiju.

Selektivni estrogen modulatori (tamoksifen) te inhibitori aromataze također se mogu uspješno primjeniti u bolesnica s metastatskom bolešću posebno u onih lošeg općeg stanja uz komorbiditete.

Kombinacija hormonske terapije i kemoterapije ispitivana je u nekoliko nerandomiziranih istraživanja. Odgovor na liječenje bio je od 48 do 73%. Do danas nema preporuke da ova kombinacija je bolja od same kemoterapije.

Bolesnice koje dobiju recidiv bolesti nakon primarne kemoterapije pokazuju visoki postotak kemorezistencije pa se danas pokušava naći nove oblike sistemske terapije (oxaliplatina, ixabepilone, becacizumab, sorafenib, trastuzumab).

**Zaključak:** Kombinacija kemoterapije i zračenja pokazala je obećavajuće rezultate u lokalnoj kontroli bolesti kao i u smanjenu udaljenih presadnica. Oko 75% bolesnica s rakom endometrija ima niski ili srednji rizik za povrat bolesti ili udaljne presadnice i ne treba nikakvo dodatno liječenje. Bolesnice s visokim rizikom morale bi biti liječene kombinacijom RT i KTH.

## RADIOTERAPIJA KARCINOMA ENDOMETRIJA

Ružica Kranjuš-Begonja, dr. med.

Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka

Radoterapija karcinoma endometrija imala je različitu ulogu tijekom povijesti od glavne kao jedini oblik liječenja preko preoperativne odnosno adjuvantne koja je slijedila iza operacijskog zahvata. Danas je u liječenju karcinoma endometrija osnovni terapijski pristup kirurški, u ranim i uznapredovalim stadijima, osim u slučaju medicinskih kontraindikacija i odbijanju od strane bolesnice.

Klasifikacija endometrialnih karcinoma prema FIGO stadiju objedinjuje kirurški i patološki nalaz i omogućuje uz prognostičke čimbenike (starosna dob, histologija i gradacija tumora, invazija miometrija, LVSI) izdvajanje bolesnic koje će imati korist od primjene adjuvantnog liječenja.

Adjuvantno liječenje ima za cilj spriječavanje povrata bolesti, a obuhvaća primjenu zračenja (transkutano, brahiterapijsko), kemoterapije i njihovu kombinaciju.

Uloga adjuvantne radioterapije je kontroverzna u ranim stadijima, primjenjuje se samo u bolesnicima s visokim rizikom za relaps. Prema literaturnim podacima randomiziranih istraživanja, osobito u slučajevima limfadenektomije primjena transkutano zračenja udružena je s povećanom toksičnošću bez utjecaja na sveukupno preživljenje.

Nema statistički značajne razlike u pojavnosti lokoregionalnog relapsa kod bolesnica srednje rizične grupe ranih stadija (IA G 3, IB G 2 i stadij II gradus 1.2 < 50% invazije miometrija) primjenom transkutano zračenja zdjelice u odnosu na vaginalnu brahiterapiju. Stoga je indicirana primjena brahiterapijskog liječenja s postizanjem zadovoljavajućeg terapijskog učinka uz minimalne nuspojave. Kod bolesnica starijih od 60 godina s neadekvatnim kirurškim zahvatom i uz prisustvo LVSI treba razmisliti o opciji zračenja zdjelice.

U 3-20% bolesnica ranih stadija (IB G 3, >50% invazije miometrija, stadij II, G 3 uz prisustvo LVSI) dolazi do pojave relapsa u zdjelici i udaljeni metastaza te je ishod liječenja nepovoljan. Te su bolesnice na osnovu rizičnih čimbenika za relaps svrstane u visokorizičnu grupu i zahtijevaju agresivniji oblik adjuvantnog liječenja koje uključuje zračenje zdjelice, brahiterapiju +/- kemoterapiju.

Neupitna je korist liječenja adjuvantnim zračenjem u uznapredovalih stadija. (FIGO III i IV)

Zračenje se sprovodi konvencionalnim metodama: zračenje zdjelice fotonima, energije 6-15 MV s 4 polja (box tehnika) +/- zračenje PA limfnih čvorova, TD 45-50 Gy / 25-



28 fr u 5-5 1/2 tjedana, Suvremenije metode zračenja su konformalna 3D terapija ili IMRT terapija, koje omogućuje precizno zračenje ciljnog volumena i s većom tumorskom dozom uz maksimalnu poštedu organa od rizika, a s posljedičnim smanjenjem akutnih i kasnih komplikacija.

Adjuvantna brahiterapija je lokalni oblik liječenja, a izvor zračenja dovodi u bliski kontakt s ciljnim volumenom i s mogućnošću primjene visokih doza zračenja također uz maksimalnu poštedu okolnog tkiva a zbog brzog pada doze zračenja prema periferiji. TD brahiterapije primjenjene kao jedini oblik liječenja 30-40 Gy (LDR) ili 33Gy /5fr (HDR)

## EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I KIRURŠKA TERAPIJA RAKA JAJNIKA

Vlastimir Kukura<sup>1</sup>, Branimir Kocman<sup>2</sup>, Gojko Zovko<sup>1</sup>, Stipislav Jadrijević<sup>2</sup>,  
Josip Valetić<sup>1</sup>, Danko Mikulić<sup>2</sup>, Karlo Polančec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>2</sup> Centar za transplantaciju solidnih organa, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Zloćudni tumor jajnika šesti je po učestalosti i sedmi po smrtnosti rak kod žena u svijetu. U 2010.

godini dijagnosticirano je 482 karcinoma jajnika što predstavlja petu najučestaliju malignu bolest

žena u Republici Hrvatskoj. Najčešće su podrijetla pokrovnog epitela a u 2/3 slučajeva otkrivaju se

u uznapređovalom stadiju bolesti. Subspecijalist ginekološke onkologije za postavljanje dijagnoze bolesti koristi anamnestičke podatke, ginekološki pregled, ultrazvuk, obojeni dopler i tumorske biljege, najčešće CA-125. Ultrazvuk gornjeg abdomena, eventualno CT uz RTG pluća daju uvid u proširenost bolesti. Operacija se počinje s abdominalnim kirurgom koji je subspecijaliziran za transplantaciju praktički svih abdominalnih organa. Na operaciji se učini inspekcija i palpacija cijelog abdomena, uzme uzorak tumora za intraoperacijsku analizu i donosi odluka o vrsti zahvata. Bitno

je postići maksimalno moguću citoredukciju, najbolje bez makroskopski vidljivog tumora. To se može postići standardnom ili radikalnom operacijom a nekad je zbog proširenosti bolesti potreban supraradikalni pristup. Shema kemoterapije donosi se na otvorenom trbuhu a zavisi o proširenosti tumora, učinjenom zahvatu i patohistološkom nalazu. Počinje se davati nakon dobivanja konačnog patohistološkog nalaza, obično deseti dan poslije standardnih i petnaesti dan poslije radikalnih i supraradikalnih operacija. S obzirom da pacijentice s bilo kojom rezidualnom bolesti nakon operacije imaju loše rezultate to zahtijeva nove terapijske mogućnosti. Tu spadaju lijekovi koji inhibiraju angiogenezu, reduciraju protok krvi u tumorima i na taj način sprječavaju njihov rast. Bolesnice se prate neinvazivnim metodama a o nalazima povrata bolesti ovisi daljnji postupak, kemoterapija ili operacija.

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM.

2 GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 27/February/2013.

- 3 Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Bilten br. 35. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012.
- 4 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-48.
- 5 Peters WA, Liu PY, Barret RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
- 6 Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340 (15):1137-43.
- 7 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340 (15):1144-53.
- 8 Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340 (15):1154-61.
- 9 Vrdoljak E, Omrčen T, Saratlja-Novaković Ž, Boraska Jelavić T, Prskalo T, Hrepić D, Hamm W. Concomitant chemobrahyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix- Final results of a prospective phase-II study. *Gynecol Oncol.* 2006;103:494-499.

## SISTEMNA TERAPIJA RAKA JAJNIKA - II LINIJA

Ani Mihaljević Ferari

Klinika za radioterapiju i onkologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Rak jajnika najčešće je dijagnosticiran kao lokalno uznapredovala bolest (FIGO III stadij). Nakon provedenog citoreduktivnog kirurškog zahvata i adjuvantne kemoterapije ("zlatni standard" paclitaxel/carboplatin), relaps bolesti je učestao.

Za bolesnice sa relapsom bolesti II linija kemoterapije najčešća je opcija liječenja, te stoga treba biti pažljivo odabrana. Terapija II linije je palijativna, a ne kurativna.

Danas prepoznajemo grupu bolesnica sa rekurentnim rakom jajnika (platina senzitivni). Recidiv kod ove grupe nastaje nakon 6 ili više mjeseci po provedenom liječenju. Kod rezistentnog raka jajnika recidiv bolesti je unutar 6 mjeseci od završetka liječenja. Refraktorna bolest označava grupu bolesnica kod kojih se progresija bolesti javlja za vrijeme liječenja kemoterapijom. Posebno možemo označiti grupu bolesnica sa serološkim relapsom (porast tm markera CA 125) bez kliničke ili radiološke potvrde bolesti.

Kod bolesnica sa serološkim relapsom potvrđenim sa ponovljenim mjerenjem tm markera protekne i nekoliko mjeseci dok se ne potvrdi bolest klinički ili radiološki. U ovim slučajevima može se razmotriti hormonalna terapija. Obzirom na nedostatak dokaza koji bi potvrdili dobrobit davanja kemoterapije kod serološkog relapsa, ista se ne preporuča.

Bolesnice koje imaju rekurentnu bolest (platina senzitivna) opcija liječenja je ponovljena kombinacija paclitaxel/carboplatin. Kombinacija citostatika daje bolje preživljenje u odnosu na monoterapiju platinom.

Bolesnice sa refraktornom ili rezistentnom bolesti nisu odgovorile na inicijalnu terapiju. Obzirom da se radi o bolesti koja je na platinu rezistentna, liječenje u II liniji sastoji se od primjene citostatika u monoterapiji (topotecan, oralni vepesid, gemcitabin, docetaxel, tjedni paclitaxel, ifosfamid, vinorelbin, PLD). Također treba razmotriti i primjenu hormonske terapije (tamoksifen).

Jedan od novijih preparata koji pokazuje obećavajuće rezultate je bevacizumab (monoklonalno antitijelo koje se veže na VEGF receptore) te inhibira rast tumora zaustavljajući angiogenezu.

Prilikom izbora optimalnog liječenja II linijom kemoterapije mora se uzeti u obzir opće stanje bolesnice (PS ECOG/Karnofsky), komorbiditete, predhodnu toksičnost, te simptome bolesti. Potrebno je imati na umu da je terapija palijativna te da toksičnost terapije ne smije ugroziti kvalitetu života bolesnica.

## RAK VULVE – EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA, NOVOSTI U LIJEČENJU

Joško Zekan

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

Rak stidnice obuhvaća oko 5% svih ginekoloških karcinoma. Najčešći histološki tip (87%) je karcinom porijekla pločastih stanica. Vrh pojavnosti je između 65. i 75. godine života, međutim oko 15% oboljelih žena mlađe je od 40 godina. Brojne epidemiološke i kliničke studije ukazuju na porast učestalosti intraepitelnih i invazivnih neoplazija stidnice uz značajno sniženje prosječne životne dobi oboljelih. Prognostički čimbenici karcinoma stidnice su zahvaćenost limfnih čvorova, veličina primarnog tumora, dubina invazije, histološki stupanj diferenciranosti, limfokapilarna invazija, lokalizacija tumora, dob bolesnice te vrsta i opseg kirurškog pristupa. Status limfnih čvorova je prognostički najvažniji pokazatelj. Negativni limfni čvorovi značajno reduciraju rizik povrata bolesti i smrtnost bolesnica.

Početak prošlog stoljeća preživljenje bolesnica oboljelih od raka stidnice bilo je oko 15%. Potaknut istraživanjima francuskog anatoma Marie Philibert Constant Sappeya o limfnoj drenaži stidnice, Antoine Basset je u svojoj doktorskoj disertaciji 1912. godine prvi opisao radikalnu vulvektomiju i obostranu ingvinofemoralnu limfadenektomiju u bloku (fr. en bloc dissection). Uočio je da regionalne presadnice nisu uvijek obostrane i da primarno mogu nastati u površinskim i dubokim limfnim čvorovima. Tom spoznajom ustvrdio je prednost ekstenzivnog kirurškog pristupa i nužnost potpunog uklanjanja tumora, limfnih čvorova i mreže limfnih kanala. Upozorio je da zahvat nema opravdanja ako nije moguće u cijelosti otkloniti tumor i regionalno limfno tkivo.

Frederick Taussig i Stanley Way popularizirali su i unaprijedili radikalni operacijski pristup kod karcinoma stidnice. Cosbie je 1940. godine ukazao na značenje radikalnog kirurškog pristupa u smanjenu smrtnosti oboljelih od karcinoma stidnice uz visoki postoperacijski morbiditet. Hacker je 1981. godine ukazao na prednosti radikalne vulvektomije i obostrane ingvinofemoralne limfadenektomije tehnikom separativnih rezova (engl. triple incision technique), koja uskoro postaje zlatni standard u kirurgiji karcinoma klinički ograničenih na stidnicu, značajno smanjujući udio ranih i kasnih komplikacija bez negativnog utjecaja na preživljenje.

Novije spoznaje o prognostičkim čimbenicima dovele su do smanjenja ekstenzivnih operacijskih zahvata. Kod karcinoma s invazijom do 1 mm i veličinom lezije do 2 cm (stadij IA) dostatan je zahvat široka ekscizija uz histološki potvrđene slobodne rubove preparata. Obostrana ingvinofemoralna limfadenektomija i radikalna vulvektomija

standardni je kirurški postupak u stadiju IB i II. Ako je dubina prodora tumora do 3 mm i lateralna lokalizacija lezije (2 cm ili više od medijalne linije) optimalan je postupak široka ekscizija i ipsilateralna ingvinofemoralna limfadenektomija.

Micheletti i suradnici (2002) su embriološkim studijama ukazali na anatomske značajke femoralnog trokuta. Dokazali su da je morfogenetsko porijeklo lamine cribrose različito od femoralne fascije. Nadalje, ustvrdili su da je limfatično tkivo fose ovalis izvorište dubokih ingvinalnih limfnih čvorova i da nema limfnih čvorova ispod femoralne fascije distalno od donjeg ruba ovalne fose, što je važna spoznaja u nastojanju očuvanja femoralne fascije. Superficialna cirkumfleksna arterija predstavlja vanjsku granicu ingvinofemoralne limfadenektomije jer lateralnije od ove arterije nema limfnih čvorova. Očuvanje fascije late i vene safene značajno smanjuje udio postoperacijskih komplikacija u radikalno operiranih bolesnica.

Prognostički najvažniji čimbenik kod karcinoma stidnice je prisutnost tumora u limfnim čvorovima ingvinofemoralne regije. U 20% do 25% bolesnica s karcinomom klinički ograničenim na stidnicu mogu se naći pozitivni regionalni limfni čvorovi i samo u tih bolesnica ingvinofemoralna limfadenektomija ima opravdanje. Posljednjih nekoliko godina potvrđena je pouzdanost određivanja limfnog čvora čuvara (engl. sentinel lymph node) kod ranog karcinoma stidnice. Ovim postupkom može se značajno smanjiti broj nepotrebnih radikalnih zahvata.

# LHRH agonist za liječenje karcinoma prostate

## Eligard® snižava testosteron

## i održava ga niskim<sup>1,2</sup>

**SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA: ELIGARD 22,5 mg prašak i otopalo za otopinu za injekciju DJELATNA TVAR:** leuporelin **SASTAV:** jedna napunjena štrcaljka s praškom za otopinu za injekciju sadrži 22,5 mg leuporelinacetata, što odgovara 20,87 mg leuporelina. Za popis pomoćnih tvari vidjeti zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka. **TERAPIJSKA INDIKACIJA:** za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate. **DOZIRANJE:** Doziranje u odraslih muškaraca: ELIGARD 22,5 mg se daje u vidu potkožne injekcije jednom u tri mjeseca. Injicirana otopina formira čvrsti depo datog lijeka i na taj način se osigurava kontinuirano otpuštanje leuporelinacetata tijekom tri mjeseca. U pravilu, liječenje uznapredovalog karcinoma prostate lijekom ELIGARD 22,5 mg podrazumijeva dugotrajno liječenje i ne bi se trebala prekinuti njegova primjena pojavom remisije. Odgovor na liječenje lijekom ELIGARD 22,5 mg potrebno je kontrolirati praćenjem kliničkih pokazatelja i mjerenjem koncentracije prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja su pokazala da u prva tri dana liječenja u većine neorhidektomiranih bolesnika dolazi do povišenja razina testosterona, da bi se nakon toga unutar 34 tjedna njegova koncentracija smanjila na vrijednosti ispod onih koje odgovaraju medicinskoj kastraciji. Nakon postizanja, kastracijska koncentracija se održava tako dugo dok traje liječenje (u <1% slučajeva razina testosterona je iznad te vrijednosti). Ukoliko se primijeti da odgovor bolesnika na liječenje nije optimalan, potrebno je provjeriti da li je razina testosterona u serumu uopće dosegla kastracijske vrijednosti, odnosno da li se zadržala na tim vrijednostima. **Način primjene:** Sadržaj dvije napunjene sterilne štrcaljke potrebno je pomiješati neposredno prije davanja potkožne injekcije ELIGARD 22,5 mg. **KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na leuporelinacetat ili druge GnRH agoniste, odnosno na bilo koji od pomoćnih sastojaka. U prethodno orhidektomiranih bolesnika. Kao monoterapija u bolesnika s karcinomom prostate kod kojih je došlo do kompresije ledne moždine, odnosno u kojih su dokazane spinalne metastaze. ELIGARD 22,5 mg je kontraindiciran u žena i djece. **POSEBNA UPUZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPORABI:** Leuporelinacetat tijekom prvog tjedna liječenja dovodi do porasta koncentracije testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfate u serumu. Bolesnici mogu osjetiti pogoršanje simptoma ili pojavu novih simptoma poput bolova u kostima, neuropatije, hematurije, a isto tako može doći i do opstrukcije uretera ili ušća mokraćnog mjehura. Nastavkom liječenja ti simptomi obično nestaju. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost popratnog davanja odgovarajućeg antiandrogena s čijim davanjem bi se započelo 3 dana prije početka liječenja leuporelinom i nastavilo se tijekom prva dva do tri tjedna liječenja. Izvješća pokazuju kako se na taj način mogu prevenirati posljedice početnog porasta koncentracije testosterona u serumu. Nakon kirurške kastracije, ELIGARD 22,5 mg ne dovodi do daljnjeg snižavanja koncentracije testosterona u serumu muških bolesnika. Tijekom primjene GnRH agonista opisani su slučajevi opstrukcije uretera i kompresija ledne moždine, koja može dovesti do paralize sa ili bez fatalnih komplikacija. Ukoliko dođe do pojave kompresije ledne moždine ili zatijavanja bubrega, potrebno je primijeniti standardne mjere liječenja navedenih komplikacija. Bolesnike s metastazama u kralježnici i/ili mozgu kao i bolesnike s opstrukcijom urinarnog trakta treba prvih tjedna liječenja posebno nadzirati. Jedan dio bolesnika imaće tumor koji nije osjetljiv na hormonsko liječenje. Odsutnost kliničkog poboljšanja unatoč odgovarajućoj supresiji testosterona u serumu dijagnostički je najvažniji pokazatelj takvog stanja i u tih bolesnika daljnje liječenje lijekom ELIGARD 22,5 mg neće biti ni od kakve koristi. U postmarketinškoj fazi uočeni su rijetki slučajevi apopleksijske hipofize (klinički sindrom sekundarnog infarkta hipofize) nakon primjene GnRH agonista, uglavnom unutar 2 tjedna od primjene prve doze, a neki unutar prvog sata. U tim slučajevima se apopleksijska hipofize prikazala kao iznenadna glavobolja, povraćanje, promjene vida, oftalmoplegija, promjena mentalnog stanja i ponekad u obliku kardiovaskularnog kolapsa. U tim slučajevima treba odmah poduzeti medicinsku skrb. **Oprez:** Kod nekih bolesnika liječenih agonistima GnRH zapažene su promjene u toleranciji glukoze. Stoga se preporučuje češća kontrola dijabetičkih bolesnika tijekom liječenja lijekom ELIGARD 22,5 mg. **INTERAKCIJE:** Nije zabilježena niti jedna prijava interakcije leuporelinacetata s drugim lijekovima. **NUSPOJAVE:** Nuspojave zamijećene tijekom liječenja lijekom ELIGARD 22,5 mg uglavnom su posljedica specifičnog farmakološkog djelovanja leuporelinacetata, odnosno povišenja ili sniženja razine određenih hormona. Najčešće zabilježene nuspojave su napadaji vrućice, osjećaj opće slabosti, mučnina i umor te prolazni lokalni nadražaj na mjestu davanja injekcije. Za ostale nuspojave vidjeti zadnje odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka. **INKOMPATIBILNOSTI:** Leuporelinacetat koji se nalazi u štrcaljki B smije se miješati samo s otopalom iz štrcaljke A i ne smije se miješati ni sa kakvim drugim lijekovima. **NAČIN IZDAVANJA:** na recept u ljekarni. **IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Astellas d.o.o., Ilica 1, Zagreb, Hrvatska **BROJ RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** UP/1-530-09/07-01/30

**Literatura:** 1. Perez-Marrero R et al. *Clin Ther* 2002;24:1902-14 2. Chu FM et al. *J Urol* 2002;168(3):1199-1203

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenjnoj uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne novine" br. 118/2009). Za više informacija molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku odobrene od Agencije za lijekove i medicinske proizvode. Datum sastavljanja je sadržan u unutrašnjem promidžbenom broju.

**eligard®**  
leuporelin acetat

**BIXALAN**<sup>®</sup>  
**FILMOM OBLOŽENE TABLETE**  
28 x 50 mg 271,00 kn  
28 x 150 mg 923,86 kn

**NA OSNOVNOJ LISTI HZZO-a!**



**Sastav** Jedna filmom obložena tableta sadržava 50 mg, odnosno 150 mg bikalutamida.  
**Indikacije** **BIXALAN 50 mg tablete:** Liječenje uznapredovalog raka prostate u kombinaciji s LHRH analogom ili kirurškom kastracijom. **BIXALAN 150 mg tablete:** Monoterapija ili adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju kod lokalno uznapredovalog raka prostate s visokim rizikom za progresiju bolesti. Lokalno uznapredovali rakom prostate, bez metastaza, ukoliko kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva. **Kontraindikacije** Primjena kod žena i djece. Preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari u ovom lijeku. Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi** U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid treba primijeniti s oprezom. Potrebno je razmotriti povremeno ispitivanje jetrene funkcije obzirom na moguće promjene na jetri. Većina mogućih promjena jetrene funkcije očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije bikalutamidom. Ozbiljne promjene parametara jetrene funkcije su rijetke uz primjenu bikalutamida, a ako do njih dođe, potrebno je prekinuti liječenje bikalutamidom. Prekid liječenja bikalutamidom treba razmotriti u bolesnika kojima je objektivno utvrđeno napredovanje bolesti i povećanje PSA. **Nuspojave** Anemija, anoreksija, smanjen libido, depresija, vrtoglavica, pospanost, naleti vrućine, bol u trbuhu, konstipacija, mučnina, dispepsija, nadutost, jetrene promjene, alopecija, hirzutizam, suha koža, svrbež, osip, hematurija, ginekomastija i osjetljivost dojki, impotencija, astenija, edem, bol u prsima, povećanje tjelesne težine. **Doziranje i način primjene** **BIXALAN 50 mg tablete:** Jedna tableta od 50 mg jedanput na dan. Liječenje bikalutamidom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istovremeno s kirurškom kastracijom. **BIXALAN 150 mg tablete:** Jedna tableta od 150 mg jedanput na dan. Bixalan 150 mg tablete treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje. **Ime i adresa nositelja odobrenja** BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d., Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Hrvatska.  **Naziv i broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet** **BIXALAN 50 mg tablete:** UP/1-530-09/11-01/03; 03.08.2011. **BIXALAN 150 mg tablete:** UP/1-530-09/11-01/04; 03. 08. 2011.  **Način izdavanja** Na recept.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.** Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom sažetku svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenoj uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne novine" broj 118/2009). Prije propisivanja, molimo proučite sažetak opisa svojstava lijeka koji je dostupan na [www.belupo.hr](http://www.belupo.hr) ili ga možete dobiti od BELUPOVOG stručnog suradnika. Tiskano u Hrvatskoj 2013. (A03 02).



# POSTERI

## 1

## BRAHITERAPIJA REZISTENTNIH VAGINALNIH PREINVAZIVNIH LEZIJA INDIVIDUALNIM ODLJEVOM RODNICE

Adem Hajredini; Višnja Matković; Suzana Lide-Škalec;  
Anastazija Aleksandrova- Stanojević

Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb

**Cilj rada:** Povratna i rezistentna intraepitelna neoplazija rodnice i/ili vrata maternice su značajani problem u liječenju preinvazivnog ginekološkog raka. Nakon iscrpljenog kirurškog ili lokalno-kemoterapijskog liječenja, preostaje terapija zračenjem. Prikazati će se upotreba individualnih vaginalnih odljeva (mulaža) kao nosača LDR brahiterapijskih izvora, uspješnom metodom u rješavanju tog problema.

**Metode:** U razdoblju od 2000. do 2010. godine mulaža je aplicirana u 15 pacijentica sa lezijama CIN III i VAIN III. Prije brahiterapije, sve su tretirane konizacijom i/ili histerektomijom, odnosno sa 5-FU ablacijom, a nalaz intraepitelne neoplazije im se povratio tijekom kontrolnih pregleda ili ostao prisutan i nakon te terapije. Pacijentice su bile starosti od 24 do 70 godina, sa medijanom 51 godina. Pet pacijentica su imale VAIN III leziju, 11 njih CIN III ( 2 pacijentice su simultano imale i CIN III i VAIN III). Patohistološka dijagnoza je u svim slučajevima bila "neoplasia intraepithelialis". Bolest je, nakon predhodnih terapija, perzistirala u 4 slučaja, u 9 pacijentica se ponovo pojavila u razdoblju od 6-30 mjeseci nakon predhodnog liječenja, a u jedne je pacijentice dijagnosticiran VAIN III 7 godina nakon terapije.

Svim su pacijenticama učinjeni individualni odljevi rodnice. U njih su postavljeni izvori zračenja (Cs 137, niske brzine doze- 1Gy/h) poštujući Paterson-Parkerova pravila, tako da organi pod rizikom (rektum i mokraćni mjehur) budu što je moguće više zaštićeni, aplicirajući najveći intenzitet na područje intraepitelne neoplazije. Doza je propisvana na 5 mm od vaginalne sluznice. Na cijelu rodnicu aplicirano je 50 Gy na 5 mm od stjenke, a na mjesto intraepitelne lezije do ukupno 55-75 Gy (srednja vrijednost 61,5 Gy) u 2 do 3 frakcije.

**Rezultati:** Poslije 3 mjeseca učinjena je citološka analiza i nije nađeno displazije ni u jedne pacijentice. U 7 je nađena upalna promjena, a u 8 postiradijacijske promjene. Na zadnjoj ginekološkoj kontroli sve su imale uredan nalaz, citologija je pokazivala u 6 pacijentica degenerativne promjene, a u 1 postiradijacijske promjene.

U svih se pacijentica javio srednje izraženi kolpitis. Ranu reakciju pokazalo je još 6 žena (gradus 1 i 2 cistitis i 1 proktitis), a kasne reakcije nisu nađene. Sve su pacijentice po brahiterapiji slijedile upute protiv sljepljenja rodnice.

**Zaključak:** LDR brahiterapija u individualnom odljevu rodnice se pokazala kao uspješna i prihvatljiva metoda liječenja povratne ili rezistentne preinvazivne lezije rodnice i/ili vrata maternice. Njome se može dati dovoljna doza zračenja na mjesto lezije, istovremeno štiteći zdravo i radiosenzitivno tkivo od oštećenja.

## 2

### KOMPARACIJA D90 HRCTV-A I DOZA U ORGANIMA OD RIZIKA KOD KONVENCIONALNOG I CT 3D INTRAKAVITARNOG PLANIRANJA BRAHITERAPIJE U LIJEČENJU KARCINOMA VRATA MATERNICE

Anastazija Aleksandrova Stanojević, Suzana Lide Škalec, Višnja Matković, Adem Hajredini, Stipe Vučemilo, Katarina Ružić, Tihomir Šetinc, Ivo Džapo, Dražen Kopic

Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb, Hrvatska

#### Abstrakt

**Cilj:** Usporediti konvencionalno i CT 3D intrakavitarno planiranje brahiterapije u liječenju karcinoma vrata maternice baziranim na CT simulaciji.

Usporediti postignute doze zračenja u području od visokog rizika recidiviranja (D90 HRCTV- high risk clinical target volume, definiran prema GYN GEC ESTRO preporukama), te analiza doza u organima od rizika određenim prema ICRU (International Commission of Radiation Units and Measurements) referentnim točkama u rektumu i mjehuru, 2cc volumenima rektuma, mjehura i sigme i «in vivo» dozimetrije u rektumu.

**Materijali i metode:** Analizirali smo dozimetričke podatke iz 8 planova dviju bolesnica.

Prva bolesnica kliničkog stadija FIGO IIB karcinoma vrata maternice, imala je potpunu radiološku regresiju tumora nakon provedenog vanjskog zračenja, a druga bolesnica kliničkog stadija FIGO IIIB imala je radiološki i klinički ostatni tumor.

Uobičajena radikalna tumorska doza (TD) propisana prilikom HDR (high dose rate) unutarnjeg zračenja je 4x7Gy, a provodi se nakon kemoiradijacije zdjelice (TD 45Gy/25fr uz kemosenzitivizator Cisplatin jednom tjedno).

Pri konvencionlanom planiranju TD se propisuje u točku A (ICRU report 38 1985), a pri 3D planiranju na D90 HRCTV (GYN GEC ESTRO radna skupina II 2006).

Obije pacijentice su simulirane na CT simulatoru prije svakog intrakavitarnog zračenja, (ukupno četiri puta), a na CT snimkama konturirane su slijedeće strukture: HR CTV, IR CTV, rektum, sigma i mjehur prema GYN GEC ESTRO smjernicama. ICRU točke za rektum i mjehur određene su na CT snimkama u sagitalnoj projekciji (ICRU Report 38).

Za svaku CT simulaciju učinjena su dva plana: konvencionalni Manchester 2D i 3D intrakavitarni plan.

Konvencionalni plan optimiziran je prema doznim restrikcijama za ICRU referentne točke u rektumu i mjehuru (4,4Gy za rektum i 6,2Gy za mjehur po frakciji), a 3D plan

optimiziran je prema doznim restrikcijama za 2cc rektum, mjehur i sigmu (ukupni EQD2 za rektum 70-75Gy, 90Gy za mjehur i 70-75Gy za sigmu).

**Zaključak:** Konvencionalno intrakavitarno planiranje ima svoju dugogodišnju uspješnu tradiciju. Usporedbom sa 3D intrakavitarnim planiranjem dobija se uvid u "propuste" koji se sada uz pomoć CT simulacije po prvi puta "vide". Pokrivenost ciljnog volumena propisanom dozom zračenja gotovo je jednaka za oba plana ako se radi o manjim tumorima, kod većih tumora 3D intrakavitarni plan pruža veće mogućnosti ukoliko organi od rizika to dopuštaju. Najveća prednost 3D intrakavitarnog planiranja je poštediti organa od rizika, posebno sigme. U konvencionalnom planiranju doza se optimizira prema rektumu i mjehuru, a doza u sigmi često je prevelika. Konturiranjem organa od rizika i primjenom doznih restrikcija smanjuje se broj kasnih komplikacija u tim organima.

"In vivo" dozimetrija preporuča se kao kontrola kvalitete zračenja, ali ne kao mjerilo za optimizaciju plana. Mjerenja u rektumu za vrijeme unutarnjeg zračenja ulgavnom su manja od onih izračunatih u ICRU referentnoj točki ili 2cc volumenu.

Daljnji napredak 3D intrakavitarnog plana bila bi primjena intersticijske tehnike kojom bi se omogućilo bolje "pokrivanje" ciljnog volumena posebno u području distalnih parametrija.

3D intrakavitarni plan daje nam uvid gdje bi bilo idealno postaviti intersticijske igle i tako nadopuniti i oblikovati propisanu izodoznu krivulju prema ciljnom volumenu.

## 3

**PREGLED RADIKALNIH KONFORMALNIH RADIOTERAPIJA KOD BOLESNICA S KARCINOMOM CERVIXSA OD 2010. DO DANAS**

Lana Bolf<sup>1</sup>, Ani Mihaljević Ferari<sup>1</sup>, Jasna Marušić<sup>1</sup>, Ružica Begonja<sup>1</sup>,  
Ingrid Belac Lovasić<sup>1</sup>, Marija Petković<sup>1</sup>, Đeni Smilović Radojčić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka,

<sup>2</sup> Centar za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, KBC Rijeka

**Uvod:** Karcinom cerviksa je česti zloćudni tumor u žena. Devedeset posto zloćudnih tumora cerviksa potječu od pločastih stanica koje pokrivaju cerviks. Oboljenje se može spriječiti u 80% slučajeva, redovitim pregledom i Papa testom.

Karcinom cerviksa zauzima drugo mjesto kako po učestalosti javljanja tako i po mortalitetu od ginekoloških karcinoma poslije raka dojke. Ovo oboljenje najčešće se javlja kod žena od 45 do 50 godine starosti. Oko 37% oboljelih žena su mlađe od 35 godina, dok žene starije od 65 čine 10% oboljelih. Najveći mortalitet prema dobnim grupama imaju žene starosti od 65 godina što je vezano za uznapredovalost oboljenja u vrijeme uspostavljanja dijagnoze. Svake godine u svijetu oboli oko 500.000 žena, a umre oko 250.000. Posljednji podaci Zavoda za javno zdravstvo RH govore o incideniji raka vrata maternice od 16/100.000 žena u Republici Hrvatskoj.

**Cilj:** analizirati profil i učestalost nuspojava te pojavu relapsa bolesti u bolesnica s karcinomom vrata maternice kod kojih je provedena konformalna radikalna radioterapija.

**Bolesnici i metode:** U ovom retrospektivnom istraživanju analizirali smo 27 bolesnica kod kojih je provedena radikalna konformalna radioterapija (4500cGy-5040cGy). Srednja dob bolesnica bila je 57,6 god.

Kod 18 bolesnica nakon postavljanja dijagnoze izvršena je radikalna ginekološka operacija (histerektomija, obostrana adnektomija, limfadenektomija), dok je u 11 bolesnica dijagnoza potvrđena biopsijom vrata maternice.

U većine bolesnica rak vrata maternice verificiran je u stadiju bolesti I. i II. (81.5%) , a patohistološkim nalazom potvrđen je pločasti karcinom (77.8%).

Od sveukupnog broja analiziranih bolesnica 19 ih je uz konformalnu radioterapiju primalo konkomitantnu kemoterapiju (tjedna aplikacija CDDP), a kod njih 16 je još dodatno provedena brahiterapija Cezijem.

**Rezultati:** Pregledom svih radikalnih konformalnih radioterapija kod bolesnica oboljelih od karcinoma vrata maternice u razdoblju od 2010. do danas utvrdili smo da

bolesnice dobro podnose terapiju. Gotovo 60% bolesnica nije imalo nikakve nuspojave, dok su u manjem broju zabilježene uobičajene nuspojave nižeg gradusa : proljev (18.5%), leukopenija (11.1%), tenezmi (3.7%), kožna reakcija (3.7%) i mučnina (3.7%).

Primjetili smo veću učestalost nuspojava kod bolesnica koje su primale konkomitantnu kemoradioterapiju (72.7% od ukupno zabilježenih nuspojava).

Praćenjem bolesnica nakon završenog adjuvantnog liječenja u njih 55% (15 bolesnica) učinjenom kontrolnom obradom nismo utvrdili relaps bolesti. Za 3 bolesnice nemamo podataka, dok je jedna umrla.

Progresija bolesti je ustanovljena kod 29.6% bolesnica (8 bolesnica). U 5 bolesnica radilo se o lokalnom recidivu, dok su kod 3 utvrđene udaljene metastaze.

**Zaključak:** Rezultati retrospektivne analize pokazali su da se konfromalna radikalna radioterapija dobro podnosi, nuspojave su relativno rijetke, nižeg gradusa i češće kod bolesnica koje su primale konkomitantnu kemoterapiju.

Više od polovice bolesnica je tijekom praćenja bez evidentirane progresije bolesti.

## 4

### **PROGNOISTIČKO ZNAČENJE IZRAŽENOSTI MATRIKS METALOPROTEINAZE 2 (MMP-2) U RAKU ENDOMETRIJA.**

**Ivica Stipić, Marko Jukić, Tomislav Strinić**  
**Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split**

Cilj rada. Rak endometrija je najčešći genitalni rak. Izvanstanični matriks okružuje stanice tumora, u njegovoj razgradnji sudjeluje matriks metaloproteinaza 2 (MMP-2) koja pomaže da se stanice raka odvajaju od primarnog tumora invadirajući okolno tkivo, uz intravazaciju, ekstravazaciju i stvaranje presadnica. Cilj ove studije bio je procijeniti da li je izraženost MMP-2 povezana sa stupnjem i zrelošću raka endometrija.

Ispitanice i metode. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split imunohistokemijski je određivana izraženost MMP-2 u tkivu raka endometrija u 75 operiranih bolesnica. Prema FIGO klasifikaciji određeno je kliničko – patološko stupnjevanje raka endometrija. Zrelost tumora ocjenjivana je kao G1, G2 i G3. Obojani uzorci tkiva ocijenjeni su kao pozitivni, neobojani uzorci bili su negativni.

Rezultati. Svi tumori bili su I. FIGO stupanj: 43 (57%) bolesnice bile su I.a stupnja i 32 (43%) bolesnice sa I.b stupnjem. Pozitivna izraženost MMP-2 nađena je u 16 (37%) uzoraka tumora I.a stupnja i 25 (78%) uzoraka raka I.b stupnja ( $p < 0.001$ ). Nadalje, bilo je 7 uzoraka tumora G3 zrelosti i svi su imali pozitivnu izraženost MMP-2 (100%). Histološki je 19 uzoraka procijenjeno kao G2 i između njih je 16 (84%) imalo pozitivnu izraženost MMP-2. Sa G1 zrelošću bila su 49 uzorka, od kojih je 17 (35%) bilo s pozitivnom izraženošću MMP-2.

Zaključak. Rezultati ove studije pokazali su da je MMP-2 veoma aktivna u tkivu raka endometrija. Razina izraženosti MMP-2 korelira s FIGO stupnjevima i histološkom zrelošću raka endometrija pa je najvjerojatnije dobar pokazatelj agresivnosti tumora, što bi trebala potvrditi daljnja istraživanja.



## 5

### UTJECAJ PET/CT –A NA UTVRĐIVANJE RELAPSA BOLESTI TE UTJECAJ NALAZA PET/CT-A NA NAŠU ODLUKU O ODABIRU MODALITETA LIJEČENJA NAKON PET/CT-OM VERIFICIRANE PROGRESIJE BOLESTI

Jasna Marušić<sup>1</sup>, Ani Mihaljević Ferari<sup>1</sup>, Lana Bolf<sup>1</sup>, Ružica Begonja<sup>1</sup>, Svjetlana Grbac-Ivanković<sup>2</sup>, Ingrid Belac Lovasić<sup>1</sup>, Marija Petković<sup>1</sup>, Ozren Mamula<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka

<sup>2</sup> Klinički zavod za nuklearnu medicinu KBC Rijeka

<sup>3</sup> Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka

**Uvod:** Karcinom jajnika je vodeći uzrok smrtnosti među pacijenticama s ginekološkim tumorima. Incidencija u Europi se kreće oko 13.1/100000, a mortalitet 7.6/100000. U Hrvatskoj incidencija za 2010.godinu iznosi 21.1/100000.

Praćenje pacijentica nakon provedenog liječenja uključuje fizikalni i ginekološki pregled, evaluaciju CA 125 markera.

**Cilj:** analizirati utjecaj PET/CT –a kao novije metode pretrage na potvrdu relapsa bolesti, te utjecaj nalaza PET/CT-a na našu odluku o odabiru modaliteta liječenja

**Bolesnici i metode:** U ovom retrospektivnom istraživanju analizirali smo PET/CT učinjene u Poliklinici medikol Rijeka.

**Rezultati:** Indikacija za pretragu bila je u svrhu utvrđivanja ostatne bolesti nakon provedene kemoterapije, dok je u jednom dijelu bolesnica indikacija bila sumnja na povrat bolesti nakon terapije.

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

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

## 6

### ZNAČENJE IZRAŽENOSTI MMP-2 U CERVICALNIM INTRAEPITELNIM NOVOTVORINAMA

Marko Jukić, Ivica Stipić, Tomislav Strinić  
Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split

Cilj rada. Jedna od najzloćudnijih novotvorina, rak vrata maternice, uvijek započne kao intraepitelna neoplazija. Važnu ulogu u tumorskoj invaziji imaju matriksmetaloproteinaze koje degradiraju izvanstanični matriks, nakon čega se stanice raka odvajaju od primarnog tumora invadirajući okolno tkivo i stvarajući presadnice. Povišena izraženost matriksmetaloproteinaze 2 (MMP-2) nađena je u nekoliko vrsta genitalnog raka, uključujući cervikalni. Cilj našeg rada bila je usporediti izraženost MMP-2 u cervikalnim intraepitelnim novotvorinama niskog i visokog rizika.

Ispitanice i metode. Izraženost MMP-2 određivana je imunohistokemijski iz tkiva vrata maternice u 58 bolesnica operiranih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split s patohistološkim nalazima cervikalne intraepitelne novotvorine. Pozitivnim nalazom ocijenjeni su obojani uzorci tkiva, dok su nebojani uzorci bili negativni.

Rezultati. Patohistološka analiza pokazala je u 16 (28%) bolesnica nalaz blage cervikalne displazije (CIN1 ili L-SIL), u 13 (22%) bolesnica nađena je umjerena (CIN2) i u ostalih 29 (50%) teška cervikalna displazija (CIN3). Svi CIN2 i CIN3 uzorci uvršteni su u zajedničku skupinu H-SIL (42 – 72%). Pozitivna izraženost MMP-2 nađena je u 2 (13%) L-SIL uzorka i u 31 (74%) uzoraka iz H-SIL skupine, što je značajno različito ( $p < 0.001$ ).

Zaključak. Značajno viša izraženost MMP-2 u cervikalnom tkivu žena s višim stupnjevima cervikalne displazije dokazuje njenu aktivnost u tkivu vrata maternice s premalignim promjenama. Možda će se MMP-2 uvrstiti u skupinu biomarkera koji će ukazivati na povišeni rizik za invazivni cervikalni rak, ali, potrebna su daljnja istraživanja.

## 7

### **ANALYSIS OF TLH AND BSO OPERATIVE TIME IN INITIAL STAGE OF ENDOMETRIAL CANCER (FIGO IA) FOR PATIENTS WITH NORMAL BMI 24,9 AND FOR OBESE PATIENTS WITH A BMI GREATER THAN 25**

B. Bačić<sup>1</sup>, V. Čabo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Split University Hospital Centre and School of Medicine, 21000 Split, Croatia.

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital, 22000 Šibenik, Croatia.

#### **Introduction**

New research clearly shows that in the initial stage (FIGO IA) of endometrial cancer laparoscopic total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (TLH & BSO) is the method of choice, particularly in obese patients. Obesity was originally seen as a relative contraindication for advanced laparoscopic surgery. The main weakness of the laparoscopic approach so far has been a long operative time especially in obese patients and high percentage of conversion into the total abdominal hysterectomy (TAH).

Now, with improved instrumentation and techniques, many advanced laparoscopic procedures have generally been regarded as safe and feasible in women with high body mass index (BMI). Full range of benefits of laparoscopic surgery, less bleeding, faster recovery, better visualization during surgery, all this gives the advantage of a laparoscopic approach especially in early stage (FIGO IA) of endometrial cancer. Analysis of the video recordings of the laparoscopic surgery may further accelerate progress in surgical techniques and lead to a shortening of the operating time.

#### **Aim**

To prove the hypothesis that in obese patients with elevated body mass index BMI operative time is prolonged due to prolonged passive operating time (POT) and not due to prolongation of the active operating time (AOT).

#### **Methods**

The study included only patients edometrioidnim cancer FIGO stage IA in which it was made (TLH & BSO). Patients were divided into two groups, the first group with a nor-

mal body mass index (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) and second obese group (BMI > = 25kg/m<sup>2</sup>). All patients with uterus heavier than 150 grams were excluded from the study because of the potential impact of uterine size on the duration of the active phase of the operation.

Operational video is analyzed as follows starting operations is highlighted when you are introduced optics. During the operation is divided into two basic categories first actively operating time (AOT) and second passive operating time (POT). Active operation time inputs were time of coagulation, cutting tissue, removing the uterus through the vagina, and stitching of the vagina. Upon completion of the operation is considered to be the definitive moment of extraction optics. The beginning and end of POT is the same as in AOT. The POT operating time contains all that does not make the active time (eg. flushing time for bleeding or bowel movement, cleaning optics to visualize and any adjustment and movement of the uterus with uterine manipulator). We compare and statistically processed duration of surgery, AOT, POT, days of hospital stay, uterine weight and blood loss during of surgery in the patients with normal body weight (BMI 18 - 24.9) and in the obese group (BMI over 25). In the statistical analysis, we used the Spearman-s correlation and Fisher`s exact test with statistical significance of  $p < 0,05$ .

## Results

We analyzed 19 patients. The first group of patients with a normal BMI to 24.9 kg/m<sup>2</sup> had a group of 8 patients in the obese patient with over 25 kg/m<sup>2</sup>, we had 11 patients. Mean BMI was 28.8 kg/m<sup>2</sup> (21.7 - 41.3). The mean age of patients was 56 years (38 - 72), the average BMI was 28.8 (21.7 to 41.3), the average length of hospital stay was 6 days (3 - 12), the average intraoperative blood loss was 130 ml (100 - 310), the average uterine weight was 110 grams (57 - 146), the average duration of surgery was 130 minutes (65 - 285). Average operative time in group with BMI < 25 was 62,5 min (45 - 75) and in the group with a BMI >= 25 operative time was 125 min (105 - 156) the difference was statistically significant ( $p < 0,001$ ). Average AOT lasted in the group with BMI <25 min 40,5min. (29 - 45) and in the group with BMI >= 25 66 min. (45 - 91) the difference was statistically significant ( $p < 0,001$ ), POT average time was 25 min. (15 - 35) in patients with BMI < 25 and in the group with a BMI >= 25, 60 min (34 - 90) the difference was statistically significant ( $p = 0.001$ ). Uterine weight, intraoperative bleeding and the number of days of hospitalization was not statistically significantly different between groups with BMI <25 and group with obese BMI > = 25. Spearman correlation found a statistically significant correlation between the total duration of surgery and BMI index ( $\rho = 0.76$ ,  $p < 0.001$ ), between AOT and BMI ( $\rho = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ), between POT and BMI ( $\rho = 0.72$ ,  $p < 0.001$ ). Between blood loss during surgery, uterine weight and number of days of hospitalization and BMI we were not found statistically significant correlation.

## Conclusion

BMI higher than  $25\text{kg}/\text{m}^2$  has changed significantly duration time of the TLH & BSO surgical procedure. AOT and POT time was significantly longer in obese patients. AOT were in obese patients prolonged by little less than two times of the regular BMI patients. POT time was little less than three times longer in obese patients compared with patients with normal BMI. Blood loss, uterine weight and number of days of hospitalization did not differ significantly and were not correlated with BMI. We have not been able to prove the hypothesis that operative time in obese patients were prolonged only because prolonged POT. We noticed that the AOT in obese patients were increased the less than 2 times and POT were increased about 3 times. Both AOT and POT were statistically significant increased.

## 8

### **SINDROM „ŠAKA-STOPALO“ KAO POTENCIJALNI BIOMARKER UČINKOVITOSTI SUNITINIBA U LIJEČENJU METASTATSKOG SVJETLOSTANIČNOG RAKA BUBREGA**

Tomislav Omrčen, Dubravka Ledina, Dario Hrepić, Eduard Vrdoljak

Klinički bolnički Centar Split, Centar za onkologiju i radioterapiju, Spinićeva 1, 21000 Split

#### **Uvod**

Sunitinib je tirozin kinazni inhibitor (TKI) vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VEGF) koji je pokazao značajnu učinkovitost u prvoj liniji liječenja metastatskog raka bubrega (mRCC) (1,2). VEGF TKI se povezuju s različitim neželjenim nuspojavama koje uključuju tzv. sindrom šaka-stopalo (HFS), druge oblike kožne toksičnosti, proljev, umor i povišeni krvni tlak (1–3). Retrospektivne analize kliničkih podataka sa sunitinibom su pokazale da pojedine važne nuspojave liječenja ovim lijekom mogu biti biomarkeri učinkovitosti liječenja (4,5). U ovoj retrospektivnoj studiji smo istražili korelaciju između HFS povezanog sa sunitinibom i parametara učinkovitosti u mRCC kod bolesnika liječenih u Centru za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

#### **Metode**

U ovoj retrospektivnoj studiji, analizirali smo prikupljene podatke o učestalosti HFS kod bolesnika s mRCC liječenih sunitinibom i njegovom odnosu s objektivnom stopom odgovora (ORR), preživljenju bez progresije bolesti (PFS) i ukupnom preživljenju (OS).

#### **Rezultati**

Ukupno je analizirano 53 bolesnika s mRCC (medijan dobi 59 godina) liječenih sunitinibom u Centru za onkologiju KBC Split između srpnja 2006. i srpnja 2012. godine. Svih 53 bolesnika bili su u stadiju IV raka bubrega. 52 bolesnika je imalo potvrđen svjetlostanični rak bubrega dok je jedan bolesnik imao potvrđeni kromofobni rak bubrega. Prema tzv. kriterijima Memorial Sloan-Kettering Cancer Centra 60% bolesnika (n=32) svrstano je u intermedijarnu prognostičku skupinu, dok je 40% bolesnika (n=21) svrstano u povoljnu prognostičku skupinu. 57% bolesnika (n=30) bilo je ECOG statusa 0, dok je 43% bolesnika (n=23) bilo ECOG statusa 1. Najčešće sjelo metastaza bila su pluća (68% bolesnika, n=36). Ostala sjela metastaza su bila: limfni čvorovi (40% bolesnika, n=21), kosti (28% bolesnika, n=15), nadbubrežne žlijezde (9%, n=5), jetra (8%, n=4),

trbuh (8%, n=4), potkožno tkivo (2%, n=1). 62% bolesnika (n=33) imalo je više od jednog metastatskog sijela.

96% bolesnika (n=51) započelo je liječenje sunitinibom u standardnoj dozi od 50 mg/dan kroz 28 dana uz 14 dana stanke od uzimanja lijeka. 4% bolesnika (n=2) započelo je liječenje u početno smanjenoj dozi od 37.5 mg/dan. Samo 51% bolesnika (n=27) zadržalo je punu dozu lijeka za čitavog trajanja liječenja, a ostatak bolesnika (47%, n=24) je primalo smanjenu dozu lijeka od 37.5 mg/dan. 2% bolesnika (n=2) zahtijevalo je daljnje smanjenje doze na 25 mg/dan.

HFS je zabilježen u 42% bolesnika (n=22). Većina bolesnika razvila je stupanj 1 ili 2 ove toksičnosti dok je samo 8% bolesnika (n=4) razvilo stupanj 3 ove toksičnosti. U skupini bolesnika koji su tijekom liječenja sunitinibom razvili HFS stopa ORR iznosila je 64% (5% bolesnika imalo je potpuni odgovor, a 59% parcijalni odgovor). 36% bolesnika imalo je stabilnu bolest. Klinička korist od liječenja sunitinibom u skupini bolesnika koja je razvila HFS iznosila je 100%. Od ukupnog broja bolesnika samo je 7 bolesnika (13%) progrediralo, no bili su to bolesnici koji nisu razvili HFS. Kliničku korist od sunitiniba u skupini bolesnika koji nisu razvili HFS imalo je 68% bolesnika (n=21). Medijan PFS bio je dulji kod bolesnika koji su razvili HFS i iznosio je 18 mj. naprama 7.8 mj. u skupini bolesnika bez HFS. Medijan OS također je bio dulji u skupini bolesnika s HFS i iznosio je 22 mj. naprama 14.3 mjeseca u skupini bolesnika bez HFS.

## Rasprava

Iskustvo u ovoj retrospektivnoj studiji potvrđuje da je sunitinib učinkoviti oblik liječenja mRCC, s vrlo malo bolesnika koji ne postignu barem stabilizaciju bolesti. HFS je neželjena posljedica liječenja sunitinibom koja je zabilježena u 42% bolesnika koji su analizirani u našem ispitivanju, no, vrlo mali postotak bolesnika je razvio 3. stupanj ove toksičnosti. Medijan PFS bio je više nego dvostruko dulji kod bolesnika koji su razvili HFS u odnosu na bolesnike bez HFS. Također, i medijan OS bio je bolji kod bolesnika s HFS.

Naši rezultati pokazuju da je pojava HFS tijekom liječenja sunitinibom prediktivni čimbenik boljeg kliničkog odgovora na sunitinib, što je sukladno predhodno objavljenom retrospektivnoj studiji koja je pokazala da je HFS potencijalni biomarker učinkovitosti i neovisni prediktivni čimbenik duljeg PFS i OS (4,5).

Polovica bolesnika u našoj kohorti pacijenata zahtijevalo je smanjenje doze sunitiniba. Prevencija HFS prije početka liječenja sunitinibom kao i adekvatni tretman HFS tijekom liječenja sunitinibom može smanjiti učinak ove nuspojave na kvalitetu života bolesnika koji se liječe sunitinibom. Kvalitetan tretman HFS može doprinjeti duljem izlaganju sunitinibu i optimalnijem doziranju lijeka što je jedan od preduvjeta uspješnog liječenja mRCC (6).

## Reference

1. Motzer RJ, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3584–3590.
2. Gore ME, et al. Sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma: final results. ESMO 2012, Vienna, Austria, 28 Sep–2 Oct 2012. [Abstract 820P].
3. Lee WJ, et al. Cutaneous adverse events in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol.* 2009;161:1045–1051.
4. Michaelson MD, et al. Hand-foot syndrome as a potential biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl. 7): abstract 320.
5. Donskov F, et al. Comparative assessment of sunitinib-associated adverse events as potential biomarkers of efficacy in metastatic renal cell carcinoma. ESMO 2012, Vienna, Austria, 28 Sep–2 Oct 2012. [Abstract 7850].
6. Schmidinger M, et al. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest.* 2010;28:856–864.



# Inovacija u tableti Daje novu nadu



Naziv lijeka: **ZYTIGA 250 mg tablete (abirateronum)**

Broj odobrenja: **UP/I-530-09/11-01/355, 30.3.2012**

Promo Kod: **ZYT-CRO-AD-01-11/03/2013**

Samo za zdravstvene radnike.

Lijek se izdaje na recept.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u RH:

**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.; Oreškovićeva 6H Zagreb**

Prije propisivanja lijeka Zytiga 250mg tablete, molimo pročitajte odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka / Uputu o lijeku, uključujući detaljne informacije o indikacijama, kontraindikacijama, nuspojavama, mjerama opreza te doziranju i načinu primjene.

Sažetak opisa svojstava lijeka od 30/03/2012. sastavni je dio ovog materijala.



jednom dnevno - tablete

**Zytiga**<sup>™</sup>  
abiraterone acetate

**Johnson&Johnson S.E. d.o.o.**

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF *Johnson & Johnson*



# Zaokret

u liječenju bolesnica  
s rakom jajnika

**Novost u  
prvolinijskom  
liječenju  
nakon više  
od 15 godina**

Prva linija liječenja bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika

**Avastin®** (INN: bevacizumabum) 25 mg/ml koncentrat otopine za infuziju; klasa Rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj: UP/1-530-09/10-02/407; od 22. svibnja 2006./27. srpnja 2011.

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj: Roche d.o.o., Banjavičićeva 22, 10000 Zagreb.

Način i mjesto izdavanja lijeka: na recept, u ljekarni.

Za odobrene indikacije, kontraindikacije, mjere opreza i učestale nuspojave, doziranje i način uporabe i upozorenja molimo pogledajte cjelokupan odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka koji je sastavni dio ove publikacije.

Ova publikacija namijenjena je samo za zdravstvene radnike.

Datum sastavljanja publikacije: 26.10.2012.

Oznaka: Avastin-021-10/12

**Avastin® je zaštićeni žig (trademark) prema Zakonu o žigu i ne smije se koristiti bez prethodnog pismenog odobrenja vlasnika.**



**AVASTIN®**  
bevacizumab  
Predvodnik inhibicije angiogeneze



## TEHNIČKI ORGANIZATOR

Penta d.o.o.

Danijela Čurčić

I. Kršnjavoga 25, 10000 Zagreb

tel: 01 4628 607

mob: 091 4553 290

fax: 01 4553 284

email: danijela.curcic@penta-zagreb.hr

www.penta-pco.com/UGS2013

OIB: 31375495391

ID kod: HR-AB-01-080183668

Član: IATA, UHPA

**penta**