

NAPREDAK U LIJEČENJU ONKOLOŠKIH BOLESTI 2012.

Dragan Trivanović, Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti

U lipnju 2012. godine u Chicagu je održan ASCO (American Society of Clinical Oncology, zapravo po značajnosti svjetski onkološki skup) godišnji skup dok je u rujnu 2012. u Beču održan godišnji ESMO (European Society for Medical Oncology) skup. Zajedno sa zaključcima i rezultatima objavljenim na ova dva skupa ali i čitavog niza drugih kongresa i publiciranih radova u prestižnim časopisima (*Journal of Clinical Oncology, New England Journal of Medicine, Lancet Oncology, Science, Nature...*) koji se bave onkologijom ovdje samo sumiramo najvažnije događaje u svijetu onkologije 2012. godine¹.

Premda mortalitet od raka opada u većini zemalja zapadnog svijeta, rak i dalje zauzima prvo ili drugo mjesto kao uzrok smrti.

Klinička su ispitivanja danas svakako najvažniji dio napretka. Samo američki nacionalni institut za istraživanje raka (National Cancer Institute) uključuje 3.100 institucija u kojima se provode brojne kliničke studije u kojima je uključeno oko 25.000 bolesnika svake godine.

U nastavku bilježimo napredak u onkologiji prema organskim sustavima.

Rak pluća

Trenutno se najveća bitka vodi na polju raka pluća ne malih stanica, trenutno vodećem ubojici među malignomima u svijetu neovisno o spolu te zauzima prvo ili drugo mjesto u incidenciji i smrtnosti. Radi se o velikom izazovu s malim, ali primjetnim pojavama a činjenica da je uspješnost ovih studija oko 2% dovoljno govori koliko je tvrdokoran problem.

Ove godine dokazano je da kombinacija lijekova značajno utječe na preživljavanje, te da je samo opći tjelesni status osnova za odluku koji bolesnici mogu sigurno započeti liječenje (ECOG PS 0, 1, 2) i kod kojih su rezultati značajno bolji od onih s lošim općim tjelesnim statusom (ECOG PS 3 ili 4).

Ova godina je značajna jer je otkriven obećavajući način liječenja bolesnika s promjenama KRAS gena, najčešćeg (20% do 30%) molekularnog markera u raku pluća ne malih stanica. Klinička studija faze II otkrila je prvi obećavajući potencijalni cilj, naime lijek selumetinib blokira MEK, glavni protein u KRAS signalnom putu. Kod bolesnika koji su primali selumetinib plus standardna terapija docetaxelom, naspram druge skupine koja je primala docetaksel s placebom, preživljavanje je bilo duže u skupini koja je primala selumetinib (9,4 v 5,2 mjeseci), kao i značajno duže vrijeme do progresije bolesti (5,3 v 2,1 mjeseci). Ovo je prva prospektivna studija

koja je ukazala na kliničku korist ciljane terapije u bolesnika s bilo kojim tumorom koji ima KRAS mutirani rak.

Molekularno testiranje otkrilo je novi terapijski cilj u skvamoznom, planocelularnom karcinomu pluća koji inače čini oko 40% raka ne malih stanica pluća.

Razvoj ciljane terapije u ove vrste raka pluća do sada je bilo bez rezultata. Nedavno su otkrivene alteracije u 3 gena FGFR1, DDR2 i PI3K/PTEN koji zajedno čine oko 50% mutacija kod skvamoznog raka pluća. Nove studije identificirale su novu metu za ciljanu terapiju kod raka pluća koji imaju alteraciju u ROS1 genu (2% oboljelih) i koji će povoljno reagirati na ALK inhibitor crizotinib (crizotinib je lijek koji ima multiciljno djelovanje na ROS1, MEK i ALK proteine i kojeg je FDA odobrilo 2011. za uznapredovali ALK-pozitivni rak pluća).

Rak dojke

Ove godine 3 kliničke studije su značajno doprinijeli u poboljšanju u liječenju metastatskog raka dojke. U dva istraživanja publicirani su rezultati ciljane terapije kod bolesnica sa HER-2 pozitivnim rakom dojke, dok je jedno istraživanje pokazalo korist od kombinacije hormonske terapije s ciljanom terapijom.

U kliničku praksu ušao je ciljni lijek koji se sastoji od trastuzumaba (HER-2 antitijela) i kemoterapeutika DM1 (emtasine). Ova molekula se naziva T-DM1 i pokazala je značajnu prednost u usporedbi sa kombinacijom lapatiniba i kapecitabina u bolesnica koje su ušle u relaps bolesti nakon liječenja trastuzumabom, značajno duže vrijeme do progresije bolesti (9,6 v 6,4 mjeseci), kao i u preživljenju (30,9 v 25,1 mjeseci).

Ovaj lijek je trenutno pred odobrenjem američkog FDA (Federal Drug Administration) u ovih bolesnica. Osim toga dvostruka blokada s HER-2 protutijelima (trastuzumab i pertuzumab) u fazi III kliničkog ispitivanja pokazala se značajno bolja u odnosu na korištenje samo trastuzumaba. U oba slučaja u kombinaciji s kemoterapeutikom docetaxelom.

Publicirani su rezultati kliničke studije kod koje se aromatskom inhibitoru eksemestanu dodala terapija s ciljanim lijekom m-TOR inhibitorom everolimusom. Postignuti su značajni rezultati kod bolesnica koje su ušle u progresiju bolesti unatoč terapiji aromataznim inhibitorom (vrijeme do progresije bolesti značajno je duže 10,6 v 4,1). Na bazi ove studije FDA je odobrila korištenje everolimusa u kombinaciji s eksemestanom u bolesnica postmenopauzalnih bolesnica s HER-2 negativnim rakom dojke. Slične rezultate imala

je studija kod liječenja raka dojke prije operacije (dvostruka HER-2 blokada kao i kombiniranje trastuzumaba s lapatinibom).

Značajne su rezultate s potencijalnim terapijskim implikacijama imali i genomski projekti u kojima se dodatno analizirale promjene u TP53 signalnom putu kao i alteracije MAP3K1 gena koji nosi pozitivne terapijske ishode nakon terapije aromataznim inhibitorima.

Tumori CNS-a

Iako kod malignih tumora centralnog živčanog sustava nije bilo novih značajnijih terapijskih pomaka potvrđeni su raniji radovi o pozitivnoj prediktivnoj ulozi ko-delecije u kromosomu 1p i 19q liječenju kemoterapijom (PCV kemoterapijski protokol) anaplastičnog oligodendroglioma. Osim toga, kod 2 dodatna molekularna markera u slučaju inaktivnog (silenced) MGMT gena te mutiranog IDH gena dobiveni su slični rezultati.

Dokazano je i u studiji kod starijih bolesnika s glioblastomom i anaplastičnim astroцитom da genetski marker MGMT gena (promoter methylation) ukoliko je tako specifično alteriran pruža veću korist od kemoterapije temozolamidom u odnosu na radioterapiju, dok kod bolesti bez ove genetske promjene veću korist u preživljavanju pruža radioterapija.

Gastrointestinalni rak

Kod oboljelih od raka gastroezofagealnog spoja preoperativna kemoterapija (paklitaksel i karboplatin) i radijacija povećala je preživljavanje za dvostruko. Značajni pomak postignut je i kod liječenja metastatskog raka debelog crijeva gdje je eksperimentalni lijek regorafenib značajno produžio preživljenje. Regorafenib je višeciljni eksperimentalni lijek koji blokira rast tumorskih stanica i krvnih žila. Prema CORRECT studiji u kojoj su bolesnici nakon neuspjeha ranijih kemoterapijskih linija, primali ovaj lijek. Imali su značajno bolje dulje preživljavanje u odnosu na placebo (6,4 v 5,0 mjeseci).

Potvrđena je i značajna uloga korištenja bevacizumaba i u drugoj liniji nakon neuspjeha liječenja prvom linijom bevacizumabom uz kemoterapiju kod kojih je unutar 3 mjeseca nastupila progresija bolesti. Značajno je produženo preživljavanje u odnosu na kemoterapiju druge linije bez bevacizumaba (11,2 v 9,8 mjeseci).

U drugoj studiji dodatak cetuximaba standardnoj adjuvantnoj kemoterapiji nije dala korist u oboljelih u studiji III raka debelog crijeva nakon operativnog zahvata.

Nedavno istraživanje dokazalo je i da perioperativna kemoterapija FOLFOX protokolom produžuje vrijeme do progresije bolesti u odnosu na one koji nisu primili istu terapiju. Retrospektivna analiza kod 342 bolesnika koji su primali FOLFOX protokol pokazala su benefit kod podskupine bolesnika s jetrenim metastazama koji su imali povišen karcinoembrionalni antigen (CEA), koji su imali BMI manji od 30 i bili dobrog općeg statusa (performance status, 0).

FDA je ove godine odobrio korištenje cetuximaba u kom-

binaciji sa FOLFIRI terapijskim protokolom za 1. liniju liječenja u bolesnika s negativnom KRAS mutacijom i EGFR iskazanim biljgom u metastatskom raku debelog crijeva. Kod ove skupine bolesnika, cetuximab je značajno produžio ukupno preživljavanje i vrijeme do progresije bolesti.

Kod iste bolesti FDA je odobrio i biološki lijek ziv-aflibercept injekciju u kombinaciji sa FOLFIRI protokolom kod bolesnika koji su imali progresiju na oksaliplatinu protokol.

Genitourinarni rak

Enzalutamid je poboljšao preživljavanje i postao je novi standard u liječenju raka prostate rezistentnog na kemoterapijsko liječenje. Enzalutamid blokira vezanje androgena ("gorivo" raka prostate) i translokaciju androgenog receptora u jezgri i prijanjanje na DNA.

U multinacionalnoj fazi III kliničke studije 1.199 oboljelih s hormonski rezistentnim rakom prostate koji su prethodno imali progresiju na terapiju docetakselom postignuto je značajnije produženje preživljavanja u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (18,4 v 13,6 mjeseci).

Još 2011. godine, FDA je odobrio korištenje abiraterone acetata u kombinaciji s prednisonom za liječenje hormonski rezistentnog raka prostate nakon liječenja docetakselom (značajno dulje preživljavanje). No kako mnogi bolesnici ne prime kemoterapiju postavilo se pitanje da li je abirateron aktivan i ukoliko nije prethodno pokušano liječenje docetakselom. Velika studija čiji su rezultati publicirano 2012. dokazala je učinak i kod ove skupine bolesnika (tzv. *chemonaive*). Bolesnici koji su primali abiraterone acetat s prednisonom koristi i kod onih s minimalnim smetnjama ili potpuno bez smetnji ali sa evidentnom progresijom bolesti (bez prethodne kemoterapije). Glavni rezultat je bio produženje vremena do progresije PSA značajno duže nego kod placeba s prednisonom (11,1 v 5,6 mjeseci).

Dokazan je i učinak izotopa Radium-223 u kontekstu produženja preživljavanja kod hormonski rezistentnog raka prostate s metastazama u kostima. FDA je odobrio još jedan lijek za liječenje raka bubrega, radi se o axitinibu u indikaciji nakon neuspjeha drugih lijekova u liječenju.

Klinička studija AURELIA dokazala je da se dodatkom bevacizumaba uz standardnu kemoterapiju pruža korist u odnosu na bolesnice koje su primale samo kemoterapiju kod rekurentne platinom rezistentne bolesti (vrijeme do progresije bolesti 6,7 v 3,4 mjeseci). Ovo je prva studija kojom se uspjele ostvariti korist dodavanjem ciljane terapije uz kemoterapiju kod raka jajnika. Ove godine objavljeni su i podaci o BRCA1 and BRCA2 mutacijama kod seroznog raka jajnika visokog gradusa. Ove mutacije vode do povećanog rizika obolijevanja od raka jajnika ove vrsta, ali i pružaju poboljšano preživljavanje u odnosu na bolesnice bez ovih mutacija.

Tumori glave i vrata

Kod ovih bolesti došlo je do pomaka u studijama kod kojih su se koristili cabozantinib, selumetinib i panitumumab.

Melanom i nemelanomski rak kože

Kod raka kože nemelanomskog tipa postignuti su vrlo jaki dokazi da se blokadom staničnog signalnog puta *hedgehog* zaustavlja rast baseocelularnih karcinoma kože.

Rezultati studije faze II postignuta je jasna aktivnost *hedgehog* inhibitora, vismodegiba u ovih bolesnika no uz nepovoljan spektar nuspojava (gubitak okusa, mišićni grčevi, gubitak težine i opadanje kose).

Jednogodišnje adjuvantno korištenje interferona alfa2b danas je standard liječenja adjuvantne terapije kod melanoma s visokim rizikom za povratak bolesti. No manje od 1/3 bolesnika uspije zbog teških nuspojava završiti ovo liječenje u trajanju od godinu dana i u dozama koje su preporučene. Davanje manjih doza nema dokaza da ima koristi, iako se zna bez dokaza o učinkovitosti davati. Ove godine su publicirani rezultati kliničke studije faze III u kojoj je dokazano da je 2 mjeseca biokemoterapije korištenjem kombinacije lijekova cisplatin, vinblastin i dakarbazin uz interleukin i interferon 2-alfa značajno poboljšalo period do povrata bolesti u odnosu na samo interferonsku terapiju uz gotovo jednako preživljenje. Obzirom na skraćeno uzimanje lijekova smatra se da je ova terapija prikladnija i da će se lakše koristiti u praksi.

Prijašnje su studije dokazale da gotovo polovica melanoma u uznapredovaloj ili metastatskoj fazi bolesti nosi BRAF mutaciju (V600E mutaciju u BRAF genu), osim toga, kod istih bolesnika vrlo je aktivan i MEK signalni stanični put blokiranjem aktivnosti BRAF proteina s lijekom dabrafenibom postignuti su odlični rezultati u ranim kliničkim ispitivanjima, uključivši i one bolesnika s metastazama u mozgu.

Tri kliničke studije potvrdile su ove godine da blokadom BRAF i/ili MEK signalnih puteva utječe pozitivno na preživljavanje u bolesnika s BRAF mutacijom. Prva od ovih studija, faze III usporedila je aktivnost dabrafeniba sa standardnom kemoterapijom dakarbazinom u 250 do tada netretiranih bolesnika s inoperabilnim melanomom završne faze bolesti. Bolesnici koji su primali dabrafenib imali su značajno bolji odgovor (53% v 19%) te dulje vrijeme do progresije bolesti (5,1 v 2,7 mjeseci).

U drugoj studiji, faze III, naziva METRIC, uspoređena je aktivnost MEK inhibitora trametiniba s kemoterapijom u bolesnika koji imaju BRAF mutaciju te su postignuti slični povoljni rezultati u bolesnika s uznapredovalim melanomom u odgovoru na terapiju (24% v 7%) te u vremenu do progresije bolesti (4,8 v 1,5 mjeseci).

Ova studija je značajna i po tome jer je trametinib potvrđen kao prvi MEK inhibitor koji je produžio preživljavanje u bolesnika s BRAF-mutiranim metastatskim melanomom.

Sarkomi

Sarkom je zajedničko ime za oko 50 različitih malignoma koji nastaju iz vezivnog i suportivnog tkiva (kosti, mišići, hrskavice, masti, krvnih žila), vrlo kompleksnih i različitih bioloških i molekularnih promjena te vrlo rezistentna na dosadašnje kemoterapijske protokole.

Ove godine publicirana je studija sa Pazopanibom (Tirozin kinazni inhibitor) koji je značajno produljivo vrijeme do

progresije bolesti u odnosu na placebo (4,6 v 1,6 mjeseci) no bez promjene u preživljenju. Multikinazni inhibitor regorafenib je usporio progresiju četverostruko u odnosu na placebo (4,8 v 0,9 mjeseci) kod GIST-a rezistentnog na standardno liječenje. Obećavajući su i rani rezultati kod liječenja uznapredovanog liposarkoma s lijekom *exemestrom* naziva PD0332991 koji blokira protein CDK4 koji je pretjerano iskazan u oko 90% liposarkoma. Postignuto je vrijeme do progresije bolesti od 18 tjedana.

Obećavajući rezultati postignuti su i kod metastatskog sarkoma kombinirajući dva različita lijeka mTOR-inhibitora (temsirolimus) i IGF-1R inhibitora (cixutumumab).

FDA je odobrio upotrebu imatiniba nakon potpune resekcije CD117 pozitivnog GIST-a (adjuvantno).

Heterogenost tumora

Premda se danas smatra da rak nastaje iz jedne aberantne stanice, utvrđeno je da tijekom tumorskog rasta nastaju unutar tumora genetski različite subpopulacije stanica. Ovaj fenomen poznat kao intratumorska heterogenost danas se smatra velikom preprekom u ciljanoj terapiji tumora. Drugim riječima, ne samo da metastaza može biti drugačijih molekularnih markera u odnosu na primarni tumor nego i unutar samog pojedinačnog primarnog ili sekundarnog tumora mogu postojati značajne razlike. Time postaje jasnije zašto na neku ciljanu terapiju određeni tumori ili dijelovi tumora imaju odgovor, a drugi pokazuju rast (hormonski pozitivan tumor odgovara na antihormonsku terapiju ali ne i dio koji nema iskazane hormonske receptore i raste prioritnog zbog nekog drugog signalnog puta). Samim time postavlja se očigledno pitanje da li je jedna biopsija dovoljna za profiliranje tumora.

Genomika tumora

Projekt Cancer Genome Atlas (TCGA) započeo je 2009. i sada je publicirao rezultate genomske/proteomske analize molekularne karakterizacije raka debelog crijeva. Rezultati su ukazali da ne postoji veće genomske razlike između raka rektuma od ostalih dijelova debelog crijeva osim što rak podružja scendentnog kolona ima značajno više hipermutacija u tumorskim uzorcima u odnosu na ostale dijelove (50% v 16%).

Analiza je utvrdila i da postoje 32 promijenjena gena u ovih tumora od čega se za tri gena FAM123B, ARID1A i SOX9 ranije nije povezivalo sa malignitetom. Daljnja analiza utvrdila je da većina ovih tumora ima aktivaciju WNT signalnog puta i inaktivaciju TGF beta signalnog puta.

Istraživači su otkrili da su reverzibilne genske promjene od velike važnosti kod raka i imaju potencijal za razvoj novih terapija. Naime, takve epigenetske promjene sudjeluju u regulaciji genske ekspresije s dodavanjem ili odvajanjem metilne skupine od DNA. Ovi rezultati dodatni su poticaj u istraživanju liječenja raka.

Strategija protiv rezistencije na liječenje

Dvije studije, publicirane ove godine, su opisale način stečene rezistencije u liječenju raka debelog crijeva. Nova KRAS

mutacija može započeti sekundarnu rezistenciju na EGFR blokator cetuximab. Znamo da mutacija KRAS gena vodi u aktivaciju MEK i EGFR puteva koji vode u razvoj rasta raka. Anti-EGFR antitijela poput cetuximaba i panitumumaba se s uspjehom koriste u liječenju metastatskog raka debelog crijeva koji nemaju KRAS mutaciju (*wild type*), ali nemaju učinka kod tumora s KRAS mutacijom. Na žalost, bolesnici postaju rezistentni na terapiju. U studiji publiciranoj ove godine, otkriveno je razvoj KRAS mutacije u metastazama tumora čiji primarni tumori nisu imali mutiran KRAS gen prethodno. Uspriko rezistenciji na cetuximab, ovi tumori ostaju osjetljivi na eksperimentalne lijekove koji blokiraju MEK. KRAS mutacija je otkrivena u krvi ovih bolesnika i 10 mjeseci prije razvoja rezistencije na cetuximab što sugerira da ukoliko se ove promjene otkriju u ranoj fazi liječenja može usmjeriti liječenje u ranije davanje lijekova poput MEK inhibitora (brojni eksperimentalni lijekovi su u kliničkim ispitivanjima). Osim toga, otkriveno je i zašto je isti ciljani lijek djelotvoran kod melanoma ali ne i kod raka debelog crijeva koji imaju istu mutaciju BRAF. Naime, kod oko 10% oboljelih od raka debelog crijeva postoji BRAF mutacija, poznata kao V600E. Nejasna je bila činjenica gdje lijek vemurafenib koji vrlo učinkovito djeluje kod melanoma s mutiranim proteinom BRAF ne djeluje kod iste mutacije u raku debelog crijeva. Ove godine objavljeni su rezultati studije koji su otkrili da kod raka debelog crijeva utjecaj vemurafeniba je neučinkovit jer postoji kompenzatorna aktivnost EGFR koji kontinuirano pokreće rast raka debelog crijeva. Jednaki kompenzatorni mehanizam postoji i kod melanoma ali to ne dovodi do rezistencije na vemurafenib jer su razine EGFR vrlo niske. Ovo zapažanje vodi do hipoteze da se kod oboljelih od raka debelog crijeva može pokušati istovremeno blokada BRAF i EGFR puteva.

T-stanična imunoterapija raka

Ove godine publicirano je i nekoliko istraživanja koji bi mogli imati značajni utjecaj kod liječenja raka imunološkim mehanizmima. Danas je jasno da stanice raka izbjegavaju imunološki tumorski odgovor blokadom specifičnih T limfocita pomoću interakcije pojedinih liganda na površini stanica raka i receptora na površini T limfocita.

Programirana smrt stanice (PD – *programmed death*) je značajni mehanizam kojim se stanica bori protiv tumora. Taj mehanizam je na žalost prigušen kod tumorskog rasta. PD-1 je primjer takvog receptora na T stanicama, a njegov ligand je PD-L1 iskazan na površini stanica raka. Dvije kliničke studije su pokazale obećavajuće rezultate u ranim fazama da se utjecajem na ovaj stanični mehanizam pomoću anti-PD-L1 antitijela (BMS-936559 i BMS-936558) može postići tumorski odgovor uz dobro podnošenje lijeka. Smanjenje tumora postignuto je kod 17% bolesnika, odgovor je trajao 11 tjedana, a nekoliko bolesnika je imalo odgovor i nakon godinu dana.

Prevenција i rano otkrivanje raka

Koristi prevencije pojedinih malignoma su poznate (rak grlića maternice i raka dojke). Ove godine pokazana je značajnost prevencije raka debelog crijeva korištenjem metode fleksibilne sigmoidoskopije (minimalno invazivna, metode pregleda rektuma i sigmoidnog dijela debelog crijeva). U ovoj studiji u kojoj je sudjelovalo 154.000 ljudi u dobi od 55 do 74 godine (korištenje fleksibilne sigmoidoskopije do dva puta u 3-5 godina ili uobičajeno praćenje) kroz medijan praćenja od 11,9 godina postignuta je 26% smanjenje mortaliteta od raka kolona i 21% smanjenje incidencije raka debelog crijeva.

Ove godine publicirani su i rezultati studije kod koje se nije uspjelo smanjiti smrtnost od raka pluća korištenjem obične rtg snimke pluća. Prethodno je pokazana korist od korištenja CT male doze no uz još neriješena pitanja oko potencijalne štetnosti ove metode.

Analizom 52 randomizirane studije za prevenciju srčanog infarkta i moždanog udara pokazana je korist od prevencije raka uzimanjem aspirina (kroz 3 godine). U 31 istraživanju, bilo je 15% manje mortaliteta od raka kod onih koji su uzimali aspirin kroz 3 godine odnosno 37% kod onih koji su ga uzimali 5 ili više godina. U 6 istraživanja dokazano je da male doze aspirina kroz 3 godine smanjuju incidenciju raka od 25% u žena i 22% u muškaraca.

Supportivna skrb onkoloških bolesnika

Ove godine studije su pokazale da lijekovi koji nisu bili predviđeni primarno za liječenje raka imaju značajnu učinkovitost kod kontrole kemoterapijom uzrokovane mučnine i povraćanja (olanzapine – *Zyprexa*) kao i kod periferne neuropatije (duloxetine – *Cymbalta*).

Osim toga ove je godine na ASCO bila i prezentacija rada liječnika iz Opće bolnice Pula u suradnji s KBC Rijeka i KBC Zagreb u kojem je dokazana učinkovitost i sigurnost aplikacije peroralnog vitamina D3 u bolesnika s uznapredovalim malignomima raznih sjela².

Retrospektivne studije kod liječenja starijih bolesnika (70 godina ili više) pokazale su da su važni prognostički i prediktivni čimbenici dob bolesnika, niske vrijednosti albumina, loš performans status, abnormalna vrijednost gerijatrijske depresijske skale, velik malnutricijski rizik i uznapredovala bolest.

Vrlo je zanimljivo kanadsko istraživanje publicirano ove godine u kojemu je dokazano da bez obzira na razloge veće potrošnje financijskih sredstava (veća potrošnja opreme, lijekova, ulaganja u infrastrukturu, hitni trakt ili osoblje) što je povezano sa većom kvalitetom pruženih usluga bolesnika i ishoda liječenja oboljelih od infarkta miokarda, zastojnog zatajenja srca, prijeloma kuka i raka debelog crijeva. Osobito su značajni rezultati bili kod liječenja raka debelog crijeva gdje su 30-dnevni mortalitet i ponovljeni prijemi u bolnicu bili 3,3% i 10,3% u bolnicama s najvećom potrošnjom u odnosu na 3,9% i 13,1%. rezultati sugeriraju da viši trošak na akutna oboljenja može imati značajan i svrsishodnu korist za bolesnike³.

Izvori/References

1. Roth et al. *Clinical Cancer Advances 2012: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol 31:131-161, 2013. (rad u kojemu su objavljene i sve daljnje reference na koje se taj rad i ovaj pregledni članak pozivaju).
2. Trivanovic D, Plestina S, Dobrila-Dintinjana R, Honovic L, Jerin L, Hrstic I. *Vitamin D3 supplementation to improve fatigue in patients with advanced cancer*. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 9097).
3. Stukel TA, Fisher ES, Alter DA, et al: *Association of Hospital Spending Intensity with Mortality and Readmission Rates in Ontario Hospitals*. JAMA 307:1037-1045, 2012.

Napomena: neki od navedenih lijekova ili indikacija u tekstu nisu registrirani u Europi i/ili Hrvatskoj te podaci navedeni u tekstu ne moraju biti nužno i standard liječenja u Hrvatskoj izvan kliničkih studija.

Adresa za dopisivanje / Contact address:
dr. sc. Dragan Trivanović,
Djelatnost za unutarnje bolesti,
Odjel za hematologiju i onkologiju