



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

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

marin.golcic@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Rijeka
• *Klinika za tumore*

²Klinički bolnički centar Zagreb
• *Klinika za onkologiju*

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

⁴Sveučilište u Rijeci
• *Tehnički fakultet*

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

⁶Sveučilište u Rijeci
• *Fakultet zdravstvenih studija*

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

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

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

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

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

Ključne riječi: imunoterapija; melanom; mikrobiom.

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

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

marin.golcic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

² University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

³ Teaching Institute of Public Health of Primorsko-Goranska County

• Department of Health Ecology

⁴ University of Rijeka

• Faculty of Engineering

⁵ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Pharmacology

⁶ University of Rijeka

• Faculty of Health Studies

⁷ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Internal Medicine

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

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

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

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

Keywords: immunotherapy, melanoma, microbiome.

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

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

gordan.adzic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

Rezultati: Od 88 ispitanika, 42% (37) su bili muškarci, a 58% (51) žene. Kemoterapiju baziranu na 5-FU je primilo 73.9% (65) ispitanika, dok je 26.1% primilo kemoterapiju baziranu na gemcitabinu. Medijan ukupnog preživljenja (OS) u obje skupine je iznosio 8,0 mjeseci [95%CI 6,56–9,44]. Kod bolesnika koji su primali 5-FU kao osnovu, medijan OS-a iznosio je 8,0 mjeseci [95%CI 6,06–9,94], a u slučaju gemcitabina 9,0 mjeseci [95%CI 6,71–11,29], bez statistički značajne razlike. Medijan preživljenja do progresije bolesti u obje skupine je iznosio 3,0 mjeseca [95%CI 1,68–4,32]. Kod bolesnika koji su primali 5-FU kao osnovu medijan PFS-a je iznosio 3,0 mjeseca [95%CI 1,27–4,73], a u slučaju gemcitabina 2,8 mjeseci [95%CI 1,48–4,12]. Jedini neovisni negativan prediktivni faktor za ukupno preživljenje je bio postojanje metastaza na peritoneumu pri početku drugo linijskog liječenja.

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

Ključne riječi: pankreas, druga linija, kemoterapija

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

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

gordan.adzic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

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

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

Keywords: pancreas, second-line, chemotherapy

BOLJOM ORGANIZACIJOM ONKOLOŠKE SKRBI DO BOLJIH ISHODA

RENATA KELEMENIĆ-DRAŽIN¹, Anuška Budisavljević²

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

¹ Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

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

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

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

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

Ključne riječi: rak, ishodi liječenja raka, onkološka skrbi

BETTER CANCER CARE FOR BETTER CANCER OUTCOMES

RENATA KELEMENIĆ-DRAŽIN¹, Anuška Budisavljević²

renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

¹ General Hospital Varaždin

• Department of Medical Oncology and Hematology, Clinical Immunology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

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

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

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

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

Keywords: cancer, cancer care, cancer outcomes

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

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

dino.belic@kbco.hr

¹ Klinički bolnički centar Osijek

• Zavod za onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

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

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

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

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

Ključne riječi: HCC, atezolizumab, bevacizumab

HEPATOCELLULAR CARCINOMA, FUTURE PERSPECTIVE

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

dino.belic@kbco.hr

¹ University Hospital Centre Osijek

• Department of Oncology

² University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

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

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

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

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

Keywords: HCC, atezolizumab, bevacizumab

FAZNI KUT KAO PROGNOŠTIČKI ČIMBENIK KOD METASTATSKOG KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA

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

hana.lucev@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

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

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

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

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

Ključne riječi: fazni kut, PFS, karcinom kolona

PHASE ANGLE AS A PROGNOSTIC FACTOR IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

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

hana.lucev@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

² General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

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

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

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

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

Keywords: phase angle, PFS, colorectal cancer

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

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

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinički zavod za nuklearnu medicinu*

² Sveučilište u Rijeci

• *Medicinski fakultet*

³ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za kirurgiju*

⁴ Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

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

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

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

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

Cljučne riječi: androgeni receptori, karcinom dojke, preživljenje

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

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

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Nuclear Medicine*

² University of Rijeka

• *School of Medicine*

³ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Surgery*

⁴ General Hospital Zadar

• *Department of Oncology and Nuclear Medicine*

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

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

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

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

Keywords: androgen receptors, breast cancer, survival

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

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

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinički zavod za nuklearnu medicinu

² Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za kirurgiju

³ Sveučilište u Rijeci
• Medicinski fakultet

⁴ Opća bolnica Zadar
• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

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

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

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

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

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

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

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

sarabilicknezevic@yahoo.com

¹ University Hospital Centre Rijeka
• Department of Nuclear Medicine

² University Hospital Centre Rijeka
• Department of Surgery

³ University of Rijeka
• School of Medicine

⁴ General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

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

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

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

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

Keywords: breast cancer, lymph node metastasis, prognosis

MEDULOBLASTOM MALOG MOZGA U ODRASLIH: SERIJE SLUČAJEVA

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

damir.vucinic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka
• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci
• Medicinski fakultet

³ Klinički bolnički centar Rijeka
• Zavod za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja

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

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

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

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

Ključne riječi: tumori središnjeg živčanog sustava, meduloblastom, radioterapija

ADULT MEDULLOBLASTOMA: A CASE SERIES

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

damir.vucinic@gmail.com

¹University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

²University of Rijeka
• School of Medicine

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

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

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

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

Keywords: Central nervous system malignancy, Medulloblastoma, Radiotherapy

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

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

klara.bardac@yahoo.com

¹ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za unutarnje bolesti

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

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

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

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

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

Cljučne riječi: COVID-19, imunosupresija, obinutuzumab

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

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

klara.bardac@yahoo.com

¹University of Zagreb
• *School of Medicine*

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

³University Hospital Centre Zagreb
• *Department of Oncology*

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

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

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

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

Keywords: COVID-19, immunosuppression, obinutuzumab

ANALIZA RETROPERITONEALNIH LIMFADENEKTOMIJA KOD NESEMINOMA U PETOGODIŠNJEM RAZDOBLJU – KBC ZAGREB

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

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Opća bolnica Karlovac

• Odjel interne medicine, onkologije i hematologije

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

⁴ Klinički bolnički centar Zagreb

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

⁵ Opća bolnica Šibenik

• Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije

⁶ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za urologiju

⁷ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

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

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

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

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

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

Ključne riječi: testis, orhidektomija, retroperitonealna limfadenektomija

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

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

martina.mladinovic@hotmail.com

¹General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

²General Hospital Karlovac

• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology

³University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

⁴University Hospital Centre Zagreb

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

⁵General Hospital Šibenik

• Department of Hematology, Oncology, Allergology and Immunology

⁶University Hospital Centre Zagreb

• Department of Urology

⁷University hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

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

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

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

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

Keywords: testicular cancer, orchidectomy, retroperitoneal lymphadenectomy

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

ANTONIO BULUM¹, Eugen Divjak¹, Marta Bulum¹, Gordana Ivanac¹

antonio.bulum@gmail.com

¹ Klinička bolnica Dubrava

• Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

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

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

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

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

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

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

ANTONIO BULUM¹, Eugen Divjak¹, Marta Bulum¹, Gordana Ivanac¹

antonio.bulum@gmail.com

¹ Dubrava University Hospital

• Clinical Department of Diagnostic and Interventional Radiology

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

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

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

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

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

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

ISKUSTVA KBC-A ZAGREB S PRIMJENOM KEMOTERAPIJE PUTEM ELASTOMERNIH PUMPI

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

leatoula44@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

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

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

Ključne riječi: elastomerne pumpe, kemoterapija

UHC ZAGREB EXPERIENCE WITH CHEMOTHERAPY DELIVERED BY ELASTOMERIC PUMPS

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

leatoula44@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

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

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

Keywords: elastomeric pumps, chemotherapy.

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

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

andro.dolic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

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

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

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

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

Ključne riječi: imunoterapija, NLR

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

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

andro.dolic@gmail.com

¹University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

²University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

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

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

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

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

Keywords: immunotherapy, NLR

DUGO PREŽIVLJENJE BOLESNICE S SCLC I VIŠESTRUKIM MOŽDANIM PRESADNICAMA

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

zubcic.slavica@gmail.com

¹Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

²Klinička bolnica Dubrava

• Klinički zavod za patologiju

³Opća bolnica Zadar

• Odjel za kliničku radiologiju

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

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

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

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

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

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

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

Cljučne riječi: SCLC, moždane presadnice

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

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

zubcic.slavica@gmail.com

¹ General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

² Dubrava University Hospital
• Department of Pathology

³ General Hospital Zadar
• Department of Radiology

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

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

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

Keywords: SCLC, brain metastases

FAZNI KUT KAO PREDIKTOR NUSPOJAVA KOD PACIJENATA LIJEČENIH KEMOTERAPIJOM

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

laura.novak273@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za tumore*

² Sveučilište u Rijeci

• *Medicinski fakultet*

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

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

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

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

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

Ključne riječi: fazni kut, kemoterapija, trombocitopenija

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

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

laura.novak273@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• *Department of Radiotherapy and Oncology*

² University of Rijeka

• *School of Medicine*

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

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

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

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

Keywords: phase angle, chemotherapy, thrombocytopenia

ADENOKARCINOM PROSTATE SA SARKOMATOIDNOM DIFERENCIJACIJOM: PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

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

ivona.jerkovic051@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

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

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

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

Ključne riječi: karcinom prostate, kastracijska rezistencija, sarkomatoidna diferencijacija

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

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

ivona.jerkovic051@gmail.com

¹University Hospital Centre Rijeka
• Department of Radiotherapy and Oncology

²University of Rijeka
• School of Medicine

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

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

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

Keywords: prostate cancer, castration resistance, sarcomatous differentiation

UTJECAJ MENOPAUZALNOG STATUSA NA ISHOD NEOADJUVANTNOG LIJEČENJA RANOG RAKA DOJKE

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

anakelecic1@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

⁴Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

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

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

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

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

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

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

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

ANA KELEČIĆ¹, Katarina Čular¹, Dora Gudelj¹, Iva Kukul Gjergjaj², Lea Toul¹, Kristina Kanceljak¹, Marko Lovrić¹, Marija Križić¹, Marina Popović^{4,1}, Natalija Dedić Plavetić^{4,1}, Stela Bulimbašić^{4,3}, Marija Milković Periša^{4,3}, Irena Veliki Dalić³, Tajana Silovski^{4,1}

anakelecic1@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University Hospital Centre Zagreb

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

³ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

⁴ University of Zagreb

• School of Medicine

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

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

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

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

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

Keywords: breast cancer, neoadjuvant treatment, postmenopause/premenopause

SARKOMI S CIC-PREUREDBOM GENA: PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA

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

jvrbanec@gmail.com

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

⁴ Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

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

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

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

Ključne riječi: sarkom, *CIC*, liječenje

CIC-REARRANGED SARCOMAS: A CASE REPORT SERIES

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

jvrbanec@gmail.com

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

²University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

³University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

⁴University of Zagreb

• School of Medicine

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

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

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

Keywords: sarcoma, *CIC*, treatment

OD NESPECIFIČNOG MEZENTERITISA DO MEZOTELIOMA: DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI I DVOJBE

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

petra.puz.britvic@gmail.com

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

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

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

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

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

⁶Klinički bolnički centar Zagreb
• *Klinika za kirurgiju*

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

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

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

Ključne riječi: nespecifični mezenteritis, ascites, mezoteliom

FROM NONSPECIFIC MESENTERITIS TO MESOTHELIOMA: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND DOUBTS

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

petra.puz.britvic@gmail.com

¹ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Gastroenterology, Oncology and Hematology

² General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Pathology

³ University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

⁴ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Cytology

⁵ General Hospital, „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Department of Radiology

⁶ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Surgery

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

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

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

Keywords: non-specific mesenteritis, mesothelioma, ascites

RAK PLUĆA U ISTARSKOJ ŽUPANIJI

TAMARA MICIĆ¹, Petra Popović¹, Dragan Trivanović¹

tamaramicic@gmail.com

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

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

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

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

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

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

Ključne riječi: rak pluća, epidemiologija raka, Istra

LUNG CANCER IN ISTRIAN COUNTY

TAMARA MICIĆ¹, Petra Popović¹, Dragan Trivanović¹

tamaramicic@gmail.com

¹General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

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

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

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

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

Keywords: lung cancer, cancer epidemiology, Istria

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

KARLA ZEKULIĆ¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Jurica Vrbaneć², Andro Dolić¹, Lea Ledinsky¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Ljubica Vazdar¹, Ana Tečić Vuger¹, Robert Šeparović^{1,3}

karla.mircevski@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju

² Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

³ Sveučilište J.J. Strossmayera Osijek

• Medicinski fakultet

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

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

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

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

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

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

KARLA ZEKULIĆ¹, Josipa Meštrović¹, Petra Linarić¹, Jurica Vrbaneć², Andro Dolić¹, Lea Ledinsky¹, Nikolina Lonjak¹, Mihaela Trajbar¹, Ljubica Vazdar¹, Ana Tečić Vuger¹, Robert Šeparović^{1,3}

karla.mircevski@gmail.com

¹ University Hospital Centre Sestre milosrdnice

• University Hospital for Tumors Zagreb, Department of Medical Oncology

² General Hospital Pula

• Department of Medical Oncology and Hematology

³ University of J.J. Strossmayer Osijek

• School of Medicine

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

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

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

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

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

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

ŠIME BUŠELIĆ¹, Milena Gnjidić¹

simebuselic@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

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

Ključne riječi: imunoterapija, neurološka toksičnost, sindrom preklapanja

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

ŠIME BUŠELIĆ¹, Milena Gnjidić¹

simebuselic@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

Keywords: immunotherapy, neurologic toxicity, overlap syndrome

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

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

kanceljak.kristina@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

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

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

Ključne riječi: karcinom želuca, imunoterapija, pembrolizumab

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

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

kanceljak.kristina@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, pembrolizumab

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

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

123nadinic@gmail.com

¹ Opća bolnica Šibenik

• *Odjel hematologije, onkologije i kliničke imunologije*

² Klinički bolnički centar Zagreb

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

³ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Odjel za onkologiju i hematologiju*

⁴ Opća bolnica Karlovac

• *Odjel interne medicine, onkologije i hematologije*

⁵ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

⁶ Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinički zavod za patologiju i citologiju*

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

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

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

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

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

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

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

Ključne riječi: Dvojna imunoterapija, nefrektomija

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

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

123nadinic@gmail.com

¹General Hospital Šibenik

• Department of Hematology, Oncology, Allergology and Immunology

²University Hospital Centre Zagreb

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

³General Hospital „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Department of Oncology and Hematology

⁴General Hospital Karlovac

• Department of Internal Medicine, Medical Oncology and Hematology

⁵University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

⁶University Hospital Centre Zagreb

• Department of Pathology and Cytology

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

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

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

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

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

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

ivona.badovinac@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• Klinika za tumore

² Sveučilište u Rijeci

• Medicinski fakultet

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

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

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

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

Ključne riječi: kolagen hidrolizat, fazni kut, sarkopenija

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

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

ivona.badovinac@gmail.com

¹ University Hospital Centre Rijeka

• Department of Radiotherapy and Oncology

² University of Rijeka

• School of Medicine

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

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

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

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

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

Keywords: collagen-hydrolysate, phase angle, sarcopenia

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

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

mkrizic13@gmail.com

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Medicinski fakultet

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

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

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

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

Ključne riječi: HER2-pozitivni rak dojke, moždane metastaze

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

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

mkrizic13@gmail.com

¹ University Hospital Centre Zagreb

• Department of Oncology

² University of Zagreb

• School of Medicine

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

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

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

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

Keywords: HER2-positive breast cancer, brain metastases

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

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

sbulimba@kbc-zagreb.hr

¹ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinički zavod za patologiju i citologiju

² Sveučilište u Zagrebu

• Farmaceutsko-biokemijski fakultet

³ Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

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

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

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

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

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

Ključne riječi: urotelni karcinom, imunoterapija

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

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

sbulimba@kbc-zagreb.hr

¹University Hospital Centre Zagreb
• Department of Pathology and Cytology

²University of Zagreb
• Faculty of Pharmacy and Biochemistry

³University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

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

Keywords: urothelial cancer, immunotherapy

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

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

rumora.tony@gmail.com

¹ Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

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

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

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

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

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

Ključne riječi: mijelodisplastični sindrom; CDK inhibitori; karcinom dojke

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

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

rumora.tony@gmail.com

¹ University of Zagreb
• School of Medicine

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

³ University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

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

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

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

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

Keywords: myelodysplastic syndrome; CDK inhibitors; breast cancer

AVELUMAB KAO TERAPIJA ODRŽAVANJA U UZNAPREDOVALOM UROTELNOM KARCINOMU – HRVATSKA ISKUSTVA

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

antonela.njavro@kbcsm.hr

¹ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu*

² Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

³ Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁴ Opća bolnica Zadar

• *Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu*

⁵ Klinički bolnički centar Osijek

• *Zavod za onkologiju*

⁶ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• *Odjel za onkologiju i hematologiju*

⁷ Klinički bolnički centar Split

• *Klinika za onkologiju i radioterapiju*

⁸ Sveučilište u Splitu

• *Medicinski fakultet*

⁹ Opća bolnica Pula

• *Odjel za internističku onkologiju s hematologijom*

¹⁰ Opća bolnica Šibenik

• *Odjel za onkologiju, hematologiju i kliničku onkologiju*

¹¹ Klinički bolnički centar Rijeka

• *Klinika za tumore*

¹² Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

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

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

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

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

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

Ključne riječi: avelumab, urotelni karcinom

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

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

antonela.njavro@kbcsm.hr

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

² University Hospital Centre Zagreb
• Department of Oncology

³ University of Zagreb
• School of Medicine

⁴ General Hospital Zadar
• Department of Oncology and Nuclear Medicine

⁵ University Hospital Centre Osijek
• Department of Oncology

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

⁷ University Hospital Centre Split
• Department of Oncology and Radiotherapy

⁸ University of Split
• School of Medicine

⁹ General Hospital Pula
• Department of Medical Oncology and Hematology

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

¹¹ University Hospital Centre Rijeka
• Klinika za tumore

¹² University of Zagreb
• School of Dental Medicine

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

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

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

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

Keywords: avelumab, urothelial cancer