



NOVE METODE PROBIRA ZA RANO OTKRIVANJE RAKA KOLOREKTUMA

New screening methods for early colorectal cancer detection

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

emil.the.travian@gmail.com

¹Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije

• *Hitna medicina*

²Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za kirurgiju*

³Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

⁴Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije

• *Hitna medicina*

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

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

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

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, prevencija, testovi probira raka

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

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

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

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

Keywords: colorectal cancer, prevention, cancer screening tests

Uvod

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

Rasprava

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

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

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

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

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

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

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

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

na daljnju obradu razlikuju se među programima probira, iako u većini programa je potreban jedan pozitivan panel, dok je u nekima potrebno pet od šest pozitivnih panela. Prije provođenja testa, ispitanicima se preporuča restrikcija unosa određene vrste hrane poput crvenog mesa, dok druge studije to ne preporučuju. Kako je pseudo-peroksidazna aktivnost hema inhibirana niskim razinama askorbinske kiseline, moguće je da velike doze vitamina C uzrokuju lažno negativne nalaze gFOBT-a te bi unos vitamina C trebalo smanjiti na 250 mg dnevno tri dana prije testiranja. Antikoagulantna i antiagregacijska terapija snižava pozitivnu prediktivnu vrijednost gFOBT-a za uznapredovale neoplazije debelog crijeva. Neinvazivnost, manjak potrebe za čišćenjem crijeva ili sedacije te mogućnost obavljanja testa kod kuće, prednosti su kojim se odlikuje ovaj oblik probira. Neki nedostaci gFOBT-a su potreba za testiranjem svake godine, kolekcija uzoraka je dulja u usporedbi s FIT-om te je u slučaju pozitivnog nalaza potrebno napraviti kolonoskopiju. Visoko kvalitetni dokazi ukazuju da gFOBT-ovi smanjuju smrtnost od CRC-a. U jednoj meta-analizi relativan rizik za mortalitet od CRC-a iznosi 0.86 u odnosu na rizik bez ikakva probira. Cochraneova analiza šezdeset i tri studije s gotovo četiri milijuna pojedinaca pokazala je da u teoriji ako u probiru gFOBT-om sudjeluje 10,000 ljudi, a 100 ih ima CRC, 61 osoba od tih 100 neće biti prepoznata da ima rak što je mnogo više od 24 neprepoznatih kod probira FIT-om. Osjetljivost gFOBT-a značajno je niža za adenomatozne polipe nego za CRC, iako je specifičnost blago povišena. Također se ne preporuča uzimanje uzoraka tijekom digitorektalnog pregleda, rezultati često budu netočni zbog mogućih mikrotrauma.^{7,8} Od 2007. godine u Hrvatskoj se provodi nacionalni program probira za rano otkrivanje raka kolorektuma za koji se koristi gFOBT. Građani dobivaju test u pošti, namijenjen je svima od 50. – 74. godine. Od 2007. do 2011. godine 210,239 (19.9%) od 1,056,694 pozvanih je vratilo pošiljku. Od toha je 12,477 nalaza bilo je pozitivno, što je 6.9% te je u 8,451 pacijenata učinjena kolonoskopija. Probirom je pronađen CRC u 472 pacijenta te 3329 polipa koji su uklonjeni. Najviše polipa pronađeno je u lijevom dijelu debelog crijeva.⁵ Ovaj program kao i velika većina programa probira u ostatku svijeta ciljaju populaciju s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a. Osobe kojima je već uklonjen jedan ili više polipa, koje su već kirurški liječene zbog CRC-a, s pozitivnom obiteljskom anamnezom, s akromegalijom, s IBD-om, koje imaju nasljedne bolesti i genetske mutacije te osobe koje su imale uterosigmoidostomiju predstavljaju visokorizične skupine kojima je potreban poseban pristup u odnosu na ostalu populaciju.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zaključak

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

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

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

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

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

LITERATURA / REFERENCES

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

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

STEČENI NEDOSTATAK FAKTORA XIII U BOLESNIKA S KARCINOMOM NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA

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

IVANA VUKOVAC ŠOKEC¹, Borislav Belev², Ivo Dilber³

i.vukovac-sokec@obkoprivnica.hr

¹ Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica

• Odjel za gastroenterologiju, onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

³ Opća bolnica Zadar

• Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

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

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

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

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

Uvod

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

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

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

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

Prikaz slučaja

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

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

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

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

Rasprava

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

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

Zaključak

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

LITERATURA / REFERENCES

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

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

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

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

davorinh1@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

²Sveučilište u Zagrebu

• *Stomatološki fakultet*

³Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja*

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

Ključne riječi: sarkomi, ⁶⁸Ga-FAPI

Uvod

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

Rasprava

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

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

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

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

Zaključak

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

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

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

davorinh1@gmail.com

¹ University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

² University of Zagreb
• School of Dental Medicine

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

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

Keywords: sarcom, ⁶⁸Ga-FAPI

Introduction

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

Discussion

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

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

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

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

Conclusion

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

LITERATURA / REFERENCES

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

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

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

ANUŠKA BUDISAVLJEVIĆ¹, Renata Kelemenić-Dražin²

abudisavljevic@obpula.hr

¹ Opća bolnica Pula

• Odjel za internističku onkologiju s hematologijom

² Opća bolnica Varaždin

• Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju

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

Ključne riječi: rak, ishodi liječenja raka, onkološka skrb

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

Keywords: cancer, outcomes of cancer treatment, oncology care

Uvod

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

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

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

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

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

Rizična ponašanja

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

Preventivni pregledi

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

Organizacija onkološke skrbi

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

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

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

Odvajanje za zdravstvo

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

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

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

Dostupnost inovativnih lijekova i novih dijagnostičkih postupaka

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

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

Dostupnost kliničkih ispitivanja u Hrvatskoj također je značajno niža od drugih zemalja europske unije. U 2020. godini prema Europskom registru za studije u Hrvatskoj je bilo registrirano 208 kliničkih ispitivanja vezanih za maligne bolesti, dok je istovremeno u Norveškoj i Irskoj (zemljama s 5 milijuna stanovnika), registrirano bilo 645 i 742 kliničkih ispitivanja.³

Generalno možemo zaključiti kako su liječnici iz istočnih i jugoistočnih zemalja EU-a s odgođenim pristupom inovativnim lijekovima ograničeni u svakodnevnom radu nemogućnošću pružanja najboljeg standarda skrbi za svoje pacijente.¹⁴

Pogled u budućnost

Hrvatska se, poput drugih zemalja srednjih i visokih prosječnih dohodaka po stanovniku nalazi pred izazovom trajnog porasta troškova zdravstvene zaštite. U zemljama EU zadnja se dva desetljeća prati porast troškova 3–4 % na godišnjoj razini. Porast troškova zdravstvenog sustava veći je od ekonomskog rasta, primjerice u zemljama EU-a troškovi vezani za zdravstveni sektor porasli su 1.6 puta u zadnja dva desetljeća, uz istovremeno porast ekonomije 1.3 puta.¹⁵

Veće trošenje ne podrazumijeva bolje zdravstvene ishode. Pozitivna korelacija između potrošnje za zdravstvo i očekivanog trajanja života prisutna je samo do određene granice. Porast troškova za zdravstvo iznad 3.000 USD *per capita* nema značajan utjecaj na produžavanje očekivanog trajanja života.¹⁵ U apsolutnom smislu, izdaci za zdravstvo po stanovniku u Hrvatskoj treći su najniži u EU-u, 1.272 USD u 2016., usklađeno prema paritetu kupovne moći, što je oko 52% prosjeka EU-a.

U izvještaju Svjetske banke navodi se da hrvatski zdravstveni sustav uz relativno skromne financijske okvire daje vrlo dobre ishode. No, izvještaj upozorava na brojne izazove održavanja financijske stabilnosti imajući na umu činjenicu projekcije daljnjeg pada ukupnog broja stanovnika RH do 2030 na 3,8 milijuna, uz porast udjela starijih od 65 godina na 24% ukupne populacije. Obzirom da 34% populacije plaća obavezno zdravstveno osiguranje u izvještaju smatraju da bi ovo mogao predstavljati veliki izazov za povećanje ili bar zadržavanje dosadašnjih prihoda za zdravstvo.¹⁵

Smatra se da će uslijed demografskih promjena, ali i trajne tendencije porasta incidencije, doći do značajnog povećanja broja oboljelih od malignih bolesti. Tako se na nivou Europske unije očekuje relativan porast broja

oboljelih od malignih bolesti za 20,96% u periodu 2020. do 2040. Po istim predviđanjima u Hrvatskoj bi uz pad broja stanovnika (projekcija broja stanovnika RH 2040. godine 3,6 milijuna) ujedno došlo do porasta oboljelih od malignih bolesti za 6,9% u odnosu na 2020. godinu.² Kreatori zdravstvene politike trebali bi sve ove parametre uzeti u obzir tijekom dugoročnog planiranja organizacije onkološke skrbi u Hrvatskoj.

LITERATURA / REFERENCES

1. Santucci C, Patel L, Malvezzi M, Wojtyła C, La Vecchia C, Negri E i sur. Persisting cancer mortality gap between western and eastern Europe. *European Journal of Cancer* 2022;165:1–12.
2. ECIS – European Cancer Information System. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer>.
3. European Cancer Inequalities Registry. Dostupno na: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/home2>.
4. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O i sur. Association of Obesity with Survival Outcomes in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*.
5. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A. i sur. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of Oncology*. 2014;25:1901–14.
6. Lagerlund M, Åkesson A, Zackrisson S. Population-based mammography screening attendance in Sweden 2017–2018: A cross-sectional register study to assess the impact of sociodemographic factors. *Breast*. 2021;59:16–26.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M. i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
8. Cardoso R, Guo F, Heisser T, De Schutter H, Van Damme N, Christina Nilbert M i sur. Overall and stage-specific survival of patients with screen-detected colorectal cancer in European countries: A population-based study in 9 countries. *The Lancet regional health Europe*. 2022;21:100458.
9. *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines – IHE 2020*. Dostupno na: <https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019>.
10. *Density of radiotherapy units (per million population)*. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator/2441>.
11. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2020. godinu*. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>.
12. *State of Health in the EU*. Dostupno na: <http://www.who.int/bulletin/disclaimer/en/>.
13. *Pregled trendova i stanja zdravstvene skrbi u području raka po zemljama: Hrvatska*. Dostupno na: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pregled-trendova-i-stanja-zdravstvene-skrbi-u-podrucju-raka-po-zemljama-hrvatska-2023_64eeb85a-hr.
14. Wilking N, Bucšics A, Kandolf Sekulovic L, Kobelt G, Laslop A, Makaroff L. i sur. Achieving equal and timely access to innovative anticancer drugs in the European Union (EU): Summary of a multidisciplinary CECOG-driven roundtable discussion with a focus on Eastern and South-Eastern EU countries. 2019. *ESMO open*, 4(6), e000550.
15. *National Development Strategy Croatia*. Health Sector. The World Bank, July 2019. Dostupno na: <https://thedocs.worldbank.org/en/doc/308141604345833955-0080022020/original/7HealthSector.pdf>.

INHIBITORI KONTROLNIH TOČAKA I BUBREG

MILENA GNJIDIĆ

milengnjidic5@gmail.com

Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: Inhibitori kontrolnih točaka (*engl. ICIs*) su humanizirana monoklonska protutijela koja vežući se na receptore na imunskim stanicama, otpuštaju kočnicu imunološke tolerancije na tumor i pojačavaju imunološki odgovor T limfocita protiv tumora. *ICIs* se sve više koriste u liječenju mnogih tumora, a za neke su postali standard liječenja. Iako uspješno djeluju protiv tumora, cijena koju moramo platiti je autoimunost koja dovodi do imunološki posredovanih nuspojava (*engl. irAEs*), a u nekim slučajevima i do potpunog oštećenja organa. Najčešće su zahvaćeni koža, endokrine žlijezde, crijeva i jetra, ali može biti zahvaćen svaki organ. Bubrežne komplikacije uzrokovane *ICIs* su manje česte od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali su sve više prepoznate kao potencijalno ozbiljne. Smatra se da će postati sve učestalije što se budu više primjenjivali *ICIs* u liječenju malignih bolesti. Bubrežno oštećenje se najčešće manifestira kao akutni tubulointersticijski nefritis (ATIN), ali može se javiti i kao oštećenje glomerula ili samo kao poremećaj elektrolita. Iako razumno primje-

njena biopsija bubrega može biti ključ dijagnoze, sve se više napora ulaže u istraživanje neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Najvažnije metode liječenja imunološki posredovanog bubrežnog oštećenja su prekid terapije *ICIs* i kortikosteroidi. Međutim, potrebni su uvjerljiviji dokazi o optimalnom trajanju liječenja steroidima i ulozi daljnje immunosupresivne terapije. Važno je naglasiti da je često terapija *ICIs* jedina moguća terapija za liječenje malignih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave, pa tako i bubrežne, oporave na prekid terapije *ICIs* i kortikosteroida, zbog čega je jako važno rano prepoznavanje i brzi početak liječenja.

Ključne riječi: inhibitori kontrolnih točaka, bubrežne imunološki posredovane nuspojave, kortikosteroidi

Uvod

Imunološke kontrolne točke su inhibirajući receptori na T limfocitima koji čuvaju od neželjenih imunoloških odgovora i održavaju toleranciju na vlastite antigene. Oni uključuju *engl. programmed cell death 1 or programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1)*, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4)*, *lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3)*, *T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM3)* i druge. Inhibitori kontrolnih točaka (*engl. ICIs*) su humanizirana monoklonska protutijela koja vežući se na te receptore otpuštaju kočnicu imunološke tolerancije na tumor i pojačavaju imunološki odgovor T limfocita protiv tumora. *ICIs* se sve više koriste u liječenju mnogih tumora, a za neke su postali standard liječenja. Najčešće se koriste CTLA4 inhibitori ipilimumab i tremelimumab, PD1 inhibitori pembrolizumab i nivolumab, te PDL1 inhibitori atezolizumab, avelumab i durvalumab. Iako uspješno djeluju protiv tumora, cijena koju moramo platiti je autoimunost koja dovodi do imunološki posredovanih nuspojava (*engl. irAEs*), a u nekim slučajevima i do potpunog oštećenja organa. Upalnom i autoimunom reakcijom može biti zahvaćen svaki organ. Najčešće su zahvaćeni koža, endokrine žlijezde, crijeva i jetra. Prema meta-analizi od 23000 onkoloških bolesnika incidencija *irAEs* bilo kojeg stupnja je između 45 i 83%, a teških nuspojava stupnja 3–5 bilo je do 28%. Učestalost i težina nuspojava ovisi o vrsti inhibitora kontrolnih točaka. CTLA4 inhibitori su više toksični od PD1/PDL1 protutijela, kao što i kombinirana terapija *ICIs* donosi veći rizik za *irAEs*. Nuspojave uzrokovane *ICIs* se obično javljaju 3–4 mjeseca nakon početka terapije. Međutim mogu se javiti i prije tog vremena, ali i dugo poslije toga.^{1,2} Dugo vremena je bubrežna toksičnost *ICIs* bila podcijenjena, ali sada je sve više prepoznato da su *ICIs* odgovorni za nastanak akutnog bubrežnog oštećenja (*engl. AKI*) koje se definira kao porast serumskog kreatinina ili kao potreba za dijalizom.³

Mehanizmi bubrežnog oštećenja inhibitorima kontrolnih točaka

Premda je poznato nekoliko patogenetskih mehanizama, nema dovoljno podataka za definitivan zaključak na koji način nastaje oštećenje bubrega uzrokovano *ICIs*. Jedna hipoteza govori o aktivaciji autoreaktivnih T limfocita koji su izgubili toleranciju na intrinzičke bubrežne antigene. Druga hipoteza uključuje reaktivaciju iscrpljenih T limfocita koji su bili ranije aktivirani nefritogenim lijekovima kao što su inhibitori protonske pumpe (*engl. PPIs*) i nesteroidni protuupalni lijekovi (*engl. NSAIDs*). Također je poznato da tubularne epitelne stanice pokazuju ekspresiju *PD-1* i *PD-L1* na koje se mogu vezati *ICIs* i uzrokovati oštećenje bubrega. Konačno, *ICIs* doprinose upalnoj reakciji u okolišu u bubrežnom tkivu, potičući migraciju i aktivaciju efektivnih imunskih stanica, lokalno otpuštanje upalnih citokina i posljedično tome oštećenje bubrega. Zato je bubrežno oštećenje *ICIs* vrlo teško predvidjeti, a može se pojaviti i nakon dužeg vremena. Najprihvaćenije objašnjenje nastanka bubrežnog oštećenja je da *ICIs* uzrokuju gubitak tolerancije T limfocita prema prirođenim bubrežnim antigenima tako da nastaje akutni intersticijski nefritis (*engl. AIN*) ili glomerulonefritis, uz prisutnost hipersenzitivnosti uzrokovane lijekovima (*PPIs*, *NSAIDs*, antagonisti vitamina K) koji mogu predstavljati egzogeni antigen ili haptan okidajući tako imunološki odgovor.

Vrste oštećenja bubrega inhibitorima kontrolnih točaka

Najčešći patohistološki nalaz na biopsiji bubrega je akutni tubulointersticijski nefritis (ATIN) u 93% slučajeva.

Međutim, može biti prisutno i oštećenje glomerula, najčešće je to pauci-immuni glomerulonefritis (GN) i renalni vaskulitis, podocitopatije, manje često C3 glomerulonefritis, AA amiloidoza, anti-glomerularna bazalna membranska (GBM) bolest, membranska nefropatija, IgA nefropatija, lupus-sličan nefritis, trombotska mikroangiopatija. Nadalje, mogu istovremeno postojati više vrsta oštećenja i tubula, intersticija i glomerula. U nekih bolesnika renalno oštećenje se može pokazati samo kao poremećaj elektrolita, uključujući hiponatrijemiju zbog endokrinopatija, hipokalijemiju i distalnu tubularnu acidozu.

Incidencija i rizični faktori za imunološki posredovano oštećenje bubrega

Renalno oštećenje povezano s *ICIs* je manje često od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali je sve više prepoznato kao potencijalno ozbiljna komplikacija. Noviji podaci pokazuju veću učestalost pojave oštećenja bubrega zbog *ICIs* nego u početnim studijama. Nedavno objavljena meta-analiza na više od 24000 bolesnika pokazala je incidenciju od 5,7%, s medijanom pojave od oko 108 dana nakon početka liječenja *ICIs*. Veća incidencija može biti posljedica povećana upotrebe *ICIs*, ili povećane osviještenosti za imunološki posredovane nuspojave, kao i zbog nejasne definicije što je akutno bubrežno oštećenje zbog primjene *ICIs*. Ta meta-analiza je također pokazala potencijalne rizične faktore za *AKI*, kao što su starija dob, preegzistentna kronična bubrežna bolest, ipilimumab, kombinacija *ICIs*, ekstrarenalne nuspojave, uzimanje nefrotoksičnih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*, diuretici, *ACEI/ARB*).⁴ Jedna druga meta-analiza je pokazala da dijabetes melitus i genitourinarni tumori povećavaju rizik za nastanak bubrežnih imunološki posredovanih nuspojava. Utjecaj sijela tumora na pojavu oštećenja bubrega kao imunološke nuspojave još zahtjeva daljnja istraživanja. Kombinacija *PD-1/PD-L1* inhibitora i kemoterapije također nosi visoki rizik za pojavu težih oštećenja bubrega.^{5,6}

Dijagnostička strategija za imunološki posredovano oštećenje bubrega

Da bi se rano prepoznalo imunološki posredovano oštećenje bubrega, preporučuje se kontrolirati renalnu funkciju (serumski kreatinin, elektrolite, acidobazni status, urin) prije početka i tijekom liječenja *ICIs*. Ako se oštećenje bubrega potvrdi klinički i biokemijski, najprije je potrebno isključiti druge uzroke kao što su nedavna primjena intravenskog kontrasta, dehidracija, upotreba nefritogenih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*), urinarna infekcija ili opstrukcija. Nekada je vrlo teško dokazati da je oštećenje bubrega stvarno povezano s liječenjem *ICIs* zbog čega je potrebno postojanje jasne dijagnostičke strategije. Ako je povezanost s *ICIs* vrlo vjerojatna, preporučuje se po mogućnosti na multidisciplinarnom timu (MDT) razmotriti biopsiju bubrega radi histološke dijagnoze, pri čemu treba imati u vidu izvodljivost same biopsije (veličinu bubrega, pristupačnost, koagulacijski status), bolesnikovo opće stanje i razumijevanje zašto je to potrebno te hoće li nam nalaz biopsije promijeniti odluku o izboru terapije. Onkološke smjernice ne preporučuju biopsiju bubrega kao prvu metodu dijagnostike, dok se nefrolozi zalažu da se ona više i ranije provodi. Patohistološki nalaz može pomoći da se izbjegne nepotrebno prekidanje liječenja i nepotrebno izlaganje imunosupresivnoj terapiji. Biopsija bubrega je invazivan zahvat i zato je pronalazjenje neinvazivnih markera za definitivnu dijagnozu imunološki posredovanog oštećenja bubrega velika potreba. U praksi mogu pomoći markeri iz urina ili krvi kao što su sterilna piurija, blaga proteinurija, eozinofilija u urinu i serumu, omjer albumin-kreatinin u urinu, C-reaktivni protein (CRP), retinol vezajući protein u urinu i kreatinin u urinu ili IL-9 i TNF u urinu. Trenutno nema nikakvih službenih preporuka jer se mnogi markeri tek istražuju. Jedan od onih koji obećava je solubilni urinarni CD163 (suCD163) pokazatelj intrarenalne infiltracije makrofazima. Također se istražuje pozitronska emisijska tomografija (PET) jer se vidjelo da se 18F-fluorodeoksiglukoza nakuplja u renalnom korteksu kod imunološki posredovanog *ATTN*. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja uloge PET-a u dijagnostici imunološki posredovanog nefritisa.

Liječenje renalnih imunološki posredovanih nuspojava

Rano prepoznavanje i promptno liječenje imunološki posredovanih nuspojava zbog *ICIs* su ključni za održavanje funkcije zahvaćenih organa. Općenito, kada postoji visoki stupanj povezanosti oštećenja bubrega i terapije *ICIs*, prvi korak je prekinuti terapiju i započeti liječenje kortikosteroidima. U većini slučajeva nije presudno nastaviti terapiju *ICIs*, jer se pokazalo da njihovo djelovanje na tumor ostaje i nakon prekida terapije. Uz to potrebne su sve druge potporne mjere kao što je prekid uzimanja nefrotoksičnih lijekova (*PPIs*, *NSAIDs*, *ACEI/ARB*), hidracija bolesnika ili provođenje dijalize. Kao i kod drugih imunološki posredovanih nuspojava, tako i kod *ICIs* povezanih renalnih komplikacija, standard liječenja su kortikosteroidi. Nema jasnih preporuka za provođenje liječenja kortikosteroidima. Onkološke smjernice preporučuju prednizon 0,5–1 mg/kg za gradus 2 *AKI* ili 1–2 mg/kg za gradus 3 i 4. Mogu se davati i pulsne doze kortikosteroida 2–3 dana, osobito ako ima poteškoća s oralnom apsorpcijom zbog gastrointestinalnih nuspojava.^{7,8}

Biopsija bubrega ne bi trebala odgađati početak liječenja kortikosteroidima, ali treba imati na umu da će se nakon više od 7 dana terapije steroidima iz tkiva isprati imunosne infiltrirajuće stanice. Nema jasnih preporuka koliko dugo davati kortikosteroide i kako ih postepeno smanjivati. Preporučuje se davati steroide 8–12 tjedana uz postepeno smanjivanje doze kroz više od 4–6 tjedana zato što *ICIs* mogu ostati vezani za cirkulirajuće limfocite i do 57 dana. Potrebno je imati na umu da dugotrajna primjena kortikosteroida nosi sa sobom komplikacije kao što su dijabetes i infekcije.

Imunološki posredovano bubrežno oštećenje je visoko senzitivno na kortikosteroide i stopa parcijalnog ili kompletnog odgovora je vrlo visoka oko 90%. Stručne preporuke ne razlikuju liječenje AKI na temelju histologije, tako da se kortikosteroidi primjenjuju i kod tubulointersticijskog i glomerularnog oštećenja. U onih koji su refraktorni na kortikosteroidnu terapiju ili imaju nuspojave liječenja, preporučuje se razmotriti uvođenje drugih imunosupresivnih lijekova. Prema stručnim smjernicama, za perzistentno renalno oštećenje više od gradusa 2 nakon tjedan dana terapije kortikosteroidima potrebno je razmotriti uvođenje drugih imunosupresiva kao što su: azatioprin, mjesečni ciklofosamid, ciklosporin, infliksimab ili mikofenolat. Prema dostupnim podacima primjena imunosupresivne terapije i prekid terapije *ICIs* neće pogoršati odgovor tumora na terapiju.

Ponovno uvođenje inhibitora kontrolnih točaka

Teško je odlučiti kojim bolesnicima ponovno uvesti terapiju *ICIs* nakon što su doživjeli teško bubrežno oštećenje. Potrebno je imati na umu sve rizike i koristi ponovne terapije, kao i mišljenje te želje bolesnika. Najbolje bi bilo takve odluke prodiskutirati na multidisciplinarnom timu. Trenutne onkološke smjernice preporučuju trajni prekid terapije *ICIs* u bolesnika koji su imali teže bubrežno oštećenje stupnja 3–4 osim u iznimnim slučajevima. Važno je naglasiti da je često terapija *ICIs* jedina moguća terapija za liječenje nekih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave oporave na prekid terapije *ICIs*, na uvođenje kortikosteroida i na potporne mjere. Također se treba razmotriti princip deeskalacije terapije kod onih koji imaju kombinaciju dva *ICIs*. Bolesnici kojima je ponovno uvedena terapija *ICIs*, a koji su doživjeli imunološki posredovano renalno oštećenje moraju se pažljivo pratiti kako bi se što ranije otkrio ponovni događaj. Ako se bubrežna komplikacija ponovno vrati, u većini slučajeva se preporučuje trajni prekid liječenja *ICIs*.

Inhibitori kontrolnih točaka u bolesnika na dijalizi i transplantiranih

Takvi bolesnici nisu bili uključeni u kliničke studije s *ICIs* i većina podataka o njihovoj učinkovitosti i toksičnosti dolazi iz pojedinačnih prikaza ili prikaza serija bolesnika.

Inhibitori kontrolnih točaka se ne izlučuju putem bubrega niti se odstranjuju dijalizom. Glavni mehanizam razgradnje je intracelularni mehanizam putem lizosomalne degradacije nakon čega slijedi pinocitoza ili receptor posredovana endocitoza. Zbog toga nije potrebna modifikacija doze *ICIs* u bolesnika na dijalizi. Dostupni podaci pokazuju da nema razlike u učinkovitosti *ICIs* niti u učestalosti nuspojava kod onih na dijalizi u odnosu na opću populaciju. Preporuke su da se bolesnicima na dijalizi može ponuditi terapija *ICIs*.

U bolesnika koji imaju transplantirani bubrež još uvijek nema konsenzusa oko primjene *ICIs* zbog njihove velike uloge u toleranciji na vlastite antigena i na presadak zbog čega povećavaju rizik odbacivanja presatka zahtijevajući ponovno uvođenje dijalize. Retrospektivne studije su pokazale visoku stopu učestalosti odbacivanja presatka u oko 40% slučajeva.⁹ Međutim, prema današnjim saznanjima, *ICIs* se mogu primijeniti u bolesnika s transplantiranim bubrežom osobito u onih koji imaju uznapredovali planocelularni karcinom kože i melanom. U današnje vrijeme, terapija *ICIs* se može razmotriti kao opcija liječenja i kod transplantiranih bolesnika imajući u vidu sve koristi i rizike koje ona nosi uz individualizirani pristup i razumijevanje od strane bolesnika.¹⁰ Kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, preporučuje se modifikacija imunosupresivne terapije u smislu povećanja doze kortikosteroida i zamjene takrolimusa u everolimus prije početka terapije *ICIs*. Također postoji dilema ima li možda *CTLA4* manju ulogu od *PD-1* u toleranciji na presadak, tako da bi *CTLA4* inhibitori mogli biti lijek izbora u transplantiranih bolesnika.

Zaključak

Bubrežne komplikacije uzrokovane *ICIs* su manje česte od ostalih imunološki posredovanih nuspojava, ali su sve više prepoznate kao potencijalno ozbiljne. Smatra se da će postati sve učestalije što se budu više primjenjivali *ICIs* u liječenju malignih bolesti. Bubrežno oštećenje se najčešće manifestira kao *ATIN*, ali može se javiti i kao oštećenje glomerula ili samo kao poremećaj elektrolita. Iako razumno primijenjena biopsija bubrega može biti ključ dijagnoze, sve se više napora ulaže u istraživanje neinvazivnih dijagnostičkih metoda.

Najvažnije metode liječenja imunološki posredovanog bubrežnog oštećenja su prekid terapije *ICIs* i kortikosteroidi. Međutim, potrebni su uvjerljiviji dokazi o optimalnom trajanju liječenja steroidima i ulozi daljnje imunosupresivne terapije.

Na kraju je važno naglasiti da je često terapija *ICIs* jedina moguća terapija za liječenje malignih tumora, te da se mnoge imunološki posredovane nuspojave, pa tako i bubrežne, oporave na prekid terapije *ICIs* i kortikosteroide, zbog čega je jako važno rano prepoznavanje i brzi početak liječenja.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AND THE KIDNEY

MILENA GNJIDIĆ

milenagnjadic5@gmail.com

University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

ABSTRACT: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are humanised monoclonal antibodies that, binding to immune receptors release the break of cancer immune tolerance and enhance the T cell immune response to kill cancer cells. These agents are now widely used in the treatment of many cancers, and currently represent the standard of care for multiple malignancies. Despite improved outcomes with ICIs, the “price to pay” is the risk of autoimmunity, leading to immune-related adverse events (irAEs). Any organ system can be affected, but skin, endocrine system, colon and liver are the most often affected. Renal toxicities associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication. Kidney injury most commonly manifested by acute kidney injury (AKI) in the form of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN), but glomerular disease and electrolyte disturbance are important considerations as well. Judicious use of kidney biopsy may be key to diagnosis, but future work is needed to elucidate the role of noninvasive diagnostic approaches. Discontinuation of ICIs and corticosteroid therapy are used in the treatment of ICI-related renal injury, but additional evidence is needed to guide the optimal duration of corticosteroids and the potential role of subsequent-line immunosuppressives. It is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs such as kidney irAEs resolve with temporary drug withdrawal and corticosteroid therapy therefore the early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, kidney immune-related adverse events, corticosteroids

Introduction

Immune checkpoints are the inhibitory receptors on T cells which guard against unfavourable immune responses and maintain self-tolerance. These include programmed cell death 1 or programmed cell death-ligand 1 (PD-1/PD-L1), cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4), lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM3) and others. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are humanised monoclonal antibodies that, binding to these receptors release the break of cancer immune tolerance and enhance the T cell immune response to kill cancer cells. These agents are now widely used in the treatment of many cancers, and currently represent the standard of care for multiple malignancies. The most used ICIs are anti-CTLA4 inhibitors ipilimumab and tremelimumab, anti-PD1 inhibitors pembrolizumab and nivolumab, anti-PDL1 inhibitors atezolizumab, avelumab and durvalumab. Despite improved outcomes with ICIs, the “price to pay” is the risk of autoimmunity, leading to immune-related adverse events (irAEs) and, in some cases, end organ damage. Any organ system can be affected, leading to inflammation or autoimmunity. The skin, endocrine system, colon, and liver are the most often affected. An incidence of irAEs of any grade is between 45% and 83% according to meta-analysis of more than 23000 cancer patients. Severe irAEs (grades 3–5) have been reported in up to 28% of patients. The frequency and severity of irAEs depends on the type of ICI. Anti-CTLA4 inhibitors are more toxic than anti-PD1/PDL1 agents and compared with monotherapies, combined therapies with CTLA4 and PD1 inhibitors increase the risk of irAEs. After treatment initiation irAEs typically occur within the first 3–4 months. However, late onset following prolonged ICI therapy and earlier onset of irAEs have been described.^{1,2}

The contributions of ICIs to kidney toxicity have been neglected and underestimated for several years, but it has now been acknowledged that they lead to acute kidney injury (AKI) which defines as increases in serum creatinine (sCr) or dialysis requirement.³

Mechanisms of kidney damage from immune checkpoint inhibitors

Although several pathogenetic hypotheses have been made, limited data do not allow for definitive conclusions, and the mechanisms of renal damage from ICIs remain undefined. One mechanism is related to the activation of autoreactive T-cells by losing tolerance to an intrinsic renal antigen. Another mechanism may involve the reactivation of exhausted T-cells previously primed by nephritogenic drugs such as proton pump inhibitors

(PPIs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is also known that tubular epithelial cells express PD-1 and PD-L1, ICIs could bind to these receptors and cause kidney injury. Finally, ICIs contribute to an inflammatory environment in the renal tissue, promoting the migration and activation of effector cells, the release of local inflammatory cytokines, and subsequent renal damage. This is why renal toxicity is very hard to predict and can occur after a long period. The most accepted hypothesis is that in the presence of ICI, T cells could potentially lose their tolerance to native kidney antigens causing acute interstitial nephritis or glomerulonephritis with the second cause such as drug-induced hypersensitivity to ICIs in the presence of PPIs, NSAIDs or vitamin K antagonists which may act as exogenous antigens or haptens triggering an immune response.

Types of kidney damage from immune checkpoint inhibitors

The dominant lesion on biopsy is acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) in 93%. However, glomerular lesions have also been reported, the most frequent being pauci-immune glomerulonephritis (GN) and renal vasculitis, podocytopathies, less common C3 glomerulonephritis, AA amyloidosis, anti-glomerular basal membrane (GBM) disease, membranous nephropathy, IgA nephropathy, lupus-like nephritis, thrombotic microangiopathy. Furthermore, an overlap between ATIN and glomerular disease can be noted. In some patients, renal lesions were only revealed by electrolyte disorders, including hyponatremia secondary to endocrinopathies, hypokalaemia and distal tubular acidosis.

Incidence and risk factors for kidney immune-related adverse events

Renal toxicities associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication. Emerging data show a higher ICI-AKI incidence rate than in initial studies. Recently published meta-analysis of more than 24 000 patients demonstrated an incidence of 5.7% and median time interval of about 108 days after ICIs initiation. The higher incidence rate could be due to the expanding use of ICIs, the growing awareness of ICI-related AEs, as well as the unclear definition of ICI-AKI. This meta-analysis also extracted some potential risk factors for AKI such as older age, pre-existing chronic kidney disease, ipilimumab, combined use of ICIs, extrarenal irAEs, concurrent drugs exposure (PPIs, NSAIDs, diuretics, ACEI/ARB).⁴ Another meta-analysis reported even more risk factors and showed that coexisting diabetes mellitus and genitourinary cancers were also associated with increased risk of AKI in ICIs-treated cancer patients. Some potential risk factors deserve further investigation such as the influence of tumour type on the occurrence of ICI-AKI. The combined regimens of PD-1/PD-L1 inhibitors and chemotherapy were also associated with higher incidence of severe AKI.^{5,6}

Diagnostic strategies for kidney immune-related adverse events

Considering the early recognition of ICI-AKI, a complete evaluation of kidney function (serum creatinine, electrolyte changes, acid-base balance and urinalysis) is warranted before starting ICIs treatment and during therapy. If AKI is confirmed clinically and biochemically, it is essential to exclude all other possible causes of renal injuries, including recent exposure to iodinated contrast medium, dehydration, use of nephritogenic drugs (PPIs, NSAIDs), urinary tract infections and obstructive causes. When a patient presents with AKI, the clinician should assess whether it is ICI-related. It can be difficult, which is why a careful strategy helps to elucidate the causal relationship between the patient's clinical and biological signs and the exposure to ICIs. If an ICI-related renal complication is strongly suspected, the kidney biopsy for histological analysis should be discussed with a multidisciplinary team. This discussion should be considered the feasibility of the procedure (kidney size, accessibility, coagulation disorders, anticoagulation retrieval), the patient's general health status, their choice, and feelings about the overall situation, and most importantly, the possible therapeutic changes if the kidney biopsy is performed. Whereas oncological guidelines do not recommend discussing kidney biopsy as a first-line investigative tool, nephrologists oppose this practice. The renal biopsy findings help to avoid unnecessary ICI interruption or needless exposure to immunosuppressive therapy. A kidney biopsy is an invasive procedure and non-invasive markers for the definite diagnosis of ICI-AKI are unmet need. In practice, there are some markers that could help such as sterile pyuria, mild proteinuria, increased urinary and serum eosinophils, urine albumin-creatinine ratio, serum C-reactive protein (CRP), urine retinol binding protein/urine creatinine, urinary IL-9, and TNF. Currently, there is no formal recommendation concerning the non-invasive markers. Soluble urinary CD163 (suCD163) appears to be promising to reflect intra-renal infiltration by macrophages. An increase in 18F-fluorodeoxyglucose uptake in the renal cortex was described in ICI-related ATIN. However, further studies

are needed to determine whether positron emission tomography (PET) is a valid diagnostic test for immune-mediated nephritis.

Management of kidney immune-related adverse events

The early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial for preserving organ function. When ICI-related renal injury is strongly suspected, in general, the first step includes temporarily discontinuing ICI treatment and starting steroid therapy. In most instance, continuing treatment with ICI is not urgent because it is established that the benefit on the tumour lasts even after treatment is discontinued. In addition, all supportive care should be initiated such as stopping associated medications (PPIs, NSAIDs, ACEI/ARB), hydration of the patient or application of renal replacement therapy. As well as in other irAEs, corticosteroids are the standard of care for ICI-related renal complications. There is no precise recommended protocol. However, the oncological guidelines recommend prednisone 0.5–1mg/kg for grade 2 AKI or 1–2mg/kg for grade 3 and 4. Pulse intravenous doses could be administered for 2–3 days, especially if oral absorption is not safe because of associated digestive irAEs.^{7,8} A kidney biopsy should not delay the initiation of corticosteroids. Although, if corticosteroids have been administered for more than 7 days before histological analysis, a "wash out" theory of infiltrating cells should be considered. Duration of steroid therapy and speed of taper is not well studied. A protocol of at least 8–12 weeks is suggested following by taper of over 4–6 weeks. Namely, ICIs can remain bound to the circulating lymphocytes for up to 57 days. The long-term use of steroids should consider the risk of complications such as diabetes and infections. ICI-AKI is usually highly sensitive to corticosteroids with approximately 90% of cases have partial or complete remission. The treatment guidelines do not distinguish between types of kidney injury associated with ICI, between tubulo-interstitial or glomerular diseases. For patients with corticosteroid-refractory disease or significant side effects from treatment, switching or adding other immunosuppressive agents should be considered. According to the guidelines, for persistent AKI above grade 2 after one week of steroid therapy, adding one of the following agents: azathioprine, monthly cyclophosphamide, cyclosporine, infliximab, or mycophenolate should be considered. The most available data indicate that immunosuppressive treatment and discontinuation of ICIs do not negatively affect tumour response.

Immune checkpoint inhibitors rechallenge.

It is hard to decide which patients should be rechallenged after experiencing serious AKI. This decision should consider the risks and benefits of retreatment, as well as the patient's preference to resume therapy. Ideally, every decision should also be discussed in a multidisciplinary team. Current oncology guidelines support the permanent discontinuation of ICIs in patients with severe renal toxicity (grades 3–4), except in selected situations. It is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs resolve with temporary drug withdrawal, corticosteroid therapy and supportive care. It is also recommended a de-escalation approach (using only one ICI agent) is preferred when dual checkpoint blockade was the original treatment modality. Patients with history of renal irAEs should be carefully monitored when resuming immunotherapy for early identification of a new event. If a subsequent immune-mediated renal injury occurs, permanent discontinuation is advised in most instances.

Immune checkpoint inhibitors in dialysis patients and kidney transplant recipients

These patients have been largely excluded from clinical trials involving ICIs and the most data on their efficacy and safety have mostly been from case reports and series.

ICIs are not dependent on renal clearance nor are they removed via dialysis. Intracellular catabolism via lysosomal degradation following pinocytosis or receptor-mediated endocytosis is the main mechanism of elimination. And there is no need to recommended dose modifications for ICIs in dialysis patients. Available data show similar efficacy and rates of irAEs in patients receiving dialysis as well as in general population. At present, dialysis patients should still be considered for immunotherapy. There is no consensus on usage of ICIs in kidney transplant recipients. Immune checkpoint inhibitors play an important role in self- and allograft-tolerance and increase the risk of allograft rejection requiring dialysis. Retrospective studies showed high rejection rates about 40%.⁹ However, based on current knowledge, ICIs could be offered to kidney transplant patients especially with advanced cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma. The use of ICIs should be carefully considered with the benefits versus risks of allograft rejection weighed up on case-by-case basis as part of shared decision-making with patients.¹⁰ To prevent rejection, suggestions have been made for the modification of immunosup-

pression increasing the dose of steroids and switching calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors prior to initiation of ICIs. There is also an ongoing debate on whether CTLA4 plays a lesser role than PD-1 pathway in transplant tolerance and maybe CTLA4 inhibitor would be the drug of choice for transplant recipients.

Conclusion

Kidney complications associated with ICIs are less common but have been increasingly recognized as a potential serious complication and will become more frequent as the use of ICIs for various malignancies increases. Kidney injury most manifested by AKI in the form of ATIN, but glomerular disease and electrolyte disturbance are important considerations as well. Judicious use of kidney biopsy may be key to diagnosis, but future work is needed to elucidate the role of non-invasive diagnostic approaches.

Discontinuation of ICIs and corticosteroids are the cornerstone in the treatment of ICI-related renal injury, but additional evidence is needed to guide the optimal duration of corticosteroid therapy and the potential role of subsequent-line immunosuppressives.

Finally, it is important to emphasise that ICI therapy is often the only treatment available for managing malignant disease, and many irAEs such as kidney irAEs resolve with temporary drug withdrawal and corticosteroids. Therefore, the early recognition of and prompt intervention for irAEs are crucial.

LITERATURA / REFERENCES

1. Longhitano E, Muscolino P, Lo Re C, Ferrara SA, Cernaro V, Gembillo G, et al. Immune checkpoint inhibitors and the kidney: a focus on diagnosis and management for personalised medicine. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 21;15(6):1891.
2. Rao Ullur A, Cote G, Pelletier K, Kitchlu A. Immunotherapy in oncology and the kidney: a clinical review of the evaluation and management of kidney immune-related adverse events. *Clin Kidney J*. 2023 Jan 28;16(6):939–51.
3. Belliere J, Mazieres J, Meyer N, Chebane L, Despas F. Renal complications related to checkpoint inhibitors: diagnostic and therapeutic strategies. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 30;11(7):1187.
4. Liu C, Wei W, Yang L, Li Y, Yi Cheng, Pu Y, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 May 29;14:1173952.
5. Chen P, Zhu J, Xu Y, Huang Q, Su J, Gao Z, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database. *BMC Nephrol*. 2023 Apr 22;24(1):107.
6. Trisal SR, Low G, Pathan F, Komala MG. Kidney adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Mar 31;18(7):843–9.
7. *Management of immunotherapy-related toxicities*. NCCN Guidelines version 2.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines>
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicity from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022. Available from: <https://www.esmo.org>
9. Alzahrani N, Al Jurdi A, Riella LV. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023 Feb 1;28(1):46–54.
10. Ferrandiz-Pulido C, Leiter U, Harwood C, Proby CM, Guthoff M, Scheel CH, et al. Immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with advanced skin cancers – emerging strategies for clinical management. *Transplantation*. 2023 Jul 1;107(7):1452–62.

OČUVANJE PLODNOSTI NAKON NEOADJUVANTNOG KEMORADIOTERAPIJSKOG LIJEČENJA U BOLESNICA S RAKOM REKTUMA

Fertility preservation in women after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer management

MARKO LOVRIĆ¹, Josip Mavrek², Katarina Čular¹, Dora Gudelj¹, Kristina Kanceljak¹, Tonči Vodopić³, Majana Soče¹, Sanda Bubanović⁴, Hrvoje Silovski^{2,5}

markolovra@gmail.com

¹Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za onkologiju*

²Klinički bolnički centar Zagreb

• *Klinika za kirurgiju*

³Opća bolnica Varaždin

• *Odjel za Patologiju, Citologiju i Sudsku medicinu*

⁴Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

• *Klinika za tumore, Zavod za internističku onkologiju*

⁵Sveučilište u Zagrebu

• *Medicinski fakultet*

SAŽETAK: Globalno gledano, učestalost kolorektalnog raka raste u bolesnika mlađih od 50 godina čiji tumori su obično agresivnih karakteristika i uznapredovalog stadija u trenutku postavljanja dijagnoze. U navedenoj skupini bolesnika, jedna trećina svih slučajeva u vezi je s nasljednim sindromima raka poput Lynch sindroma i obiteljske adenomatozne polipoze. Trenutačne NCCN smjernice predlažu iste protokole liječenja za kolorektalni rak dijagnosticiran u mlađih kao i u starijih bolesnika. Očuvanje plodnosti jedan je od najvažnijih čimbenika pri odabiru optimalnog protokola liječenja u mlađih bolesnika. Potencijalni pokazatelji gubitka plodnosti tijekom ili nakon onkološkog liječenja su amenoreja, odstupanja od očekivanih razina estradiola, folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) i antimullerovog hormona (AMH) u krvi bolesnica, mogu ukazivati na potencijalno oštećenje funkcije jajnika. Radioterapija može uzrokovati preuranjenu menopauzu zbog niske srednje smrtonosne doze za oocite, a izaziva i strukturalne promjene maternice i jajovoda. U bolesnica liječenih radioterapijom veća je učestalost trudnoća s nepovoljnim ishodom poput niske porođajne težine, prijevremenog poroda i novorođenčadi male za gestacijsku dob, dok su bolesnice sklonije krvarenju nakon poroda. Zbog strukturalnih oštećenja maternice porod će često biti potrebno završiti carskim rezom ili upotrebom forcepsa. U svrhu očuvanja plodnosti u bolesnica s rakom danas se najčešće primjenjuje krioprezervacija oocita. Preporuča se krioprezervacija 10 do 15 oocita kako bi se optimizirala vjerojatnost trudnoće. Transpozicija jajnika koristi se kada je radioterapija dio protokola liječenja, a kako bi se izmještanjem izvan polja zračenja očuvala funkcija jajnika. Druge dvije metode očuvanja plodnosti u bolesnica s rakom su krioprezervacija tkiva jajnika i embrija. Postizanje uspješne trudnoće nakon radioterapije raka rektuma s točno definiranom dozom još uvijek predstavlja izazov. Dodatne čimbenike poput životne dobi, prethodne izloženosti zračenju ili gonadotoksičnim lijekovima te anatomske nenormalnosti, treba uzeti u obzir pri odabiru optimalnog modaliteta zračenja.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, radioterapija, neplodnost, krioprezervacija

ABSTRACT: Globally, the incidence of colorectal cancer is increasing among patients younger than 50 years of age. Younger patients usually have more aggressive tumor characteristics and more advanced stages of disease at the time of diagnosis. One third of cases are linked to hereditary cancer syndromes such as Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. The current NCCN guidelines suggest the same treatment regimens for both early and late onset colorectal cancer. Fertility preservation is one of the most important factors when choosing the right cancer treatment for young female patients. Potential signs of fertility loss could be amenorrhea, abnormalities of estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and Anti-mullerian hormone (AMH) levels which can also predict potential ovarian damage. Radiotherapy can cause premature ovarian failure due to low median lethal dose for oocytes as well as structural changes to the uterus and fallopian tubes. Female patients who underwent radiotherapy have higher prevalence of adverse pregnancy outcomes such as low birth weight, preterm delivery and small for gestational age infants. Due to uterus damage, they are more likely to require a cesarean section or forceps and are more prone to postpartum hemorrhage. Few methods are used for fertility conserving. Oocyte cryopreservation is currently the first choice for fertility preservation in cancer patients.

Cryopreservation of 10 to 15 oocytes is recommended to ensure the probability of pregnancy. Ovarian transposition is used when radiation therapy is part of a treatment regimen as it removes ovaries out of the radiation field to preserve their function. Ovarian tissue and embryo cryopreservation represent another less preferred method used in cancer patients. Achieving a successful pregnancy after rectal cancer in patients who underwent radiochemotherapy is still challenging to physicians. Other factors such as age, previous exposure to radiation or gonadotoxic drugs and anatomical abnormalities should be regarded when deciding radiotherapy dosage.

Keywords: colorectal cancer, radiotherapy, infertility, cryopreservation

Uvod

Globalno, učestalost kolorektalnog raka raste te se procjenjuje se da će za 10 godina 25% novootkrivenih slučajeva rektuma biti dijagnosticirano u bolesnika mlađih od 50 godina. Mlađi bolesnici obično imaju tumore agresivnih karakteristika, uznapredovalog stadija u trenutku dijagnoze te gube više godina života zbog bolesti nego stariji.¹ U bolesnika s ranim razvojem raka kolorektuma, prije pedesete godine života, u otprilike 30% slučajeva postoji povezanost s nasljednim sindromima raka, a u oko 50% slučajeva radi se o sporadičnom raku koji nije u vezi s klasičnim čimbenicima rizika poput pretilosti, pušenja, sjedilačkog načina života i konzumacije suhomesnatih proizvoda.² Nasljedni sindromi raka mogu se podijeliti na polipozne i nepolipozne. Polipozni sindromi obuhvaćaju obiteljsku adenomatoznu polipozu, koja je povezana s mutacijom APC gena, Peutz-Jegher-ov sindrom, sindrom juvenilne polipoze i Li-Fraumenijev sindrom. Sindrom nepolipoze poznat je i kao Lynch sindrom i najčešći je nasljedni sindrom uz vezi s povećanim rizikom razvoja kolorektalnog raka.³ Najčešći mutacijski mehanizmi u vezi s razvojem kolorektalnog raka su genomski nestabilnost – mikrosatelitska i kromosomska nestabilnost kao i epigenetske promjene poput metilacije DNA – posebno metilacije CpG otoka.⁴

Neke su studije pokazale da je kolorektalni rak koji se razvija rano u životu, uglavnom mikrosatelitski stabilan, u vezi je s pozitivnom obiteljskom anamnezom te češće lokaliziran u lijevom dijelu debelog crijeva u usporedbi s kolorektalnim rakom u starijih. Klinički simptomi ranog kolorektalnog raka su bolovi u trbuhu, rektalno krvarenje, anemija, promjene u načinu pražnjenja stolice, gubitak tjelesne mase i smanjen apetit. Rezultati studija pokazuju da se kolorektalni rak u bolesnika mlađe životne dobi značajno češće prezentira kao metastatska bolest u trenutku postavljanja dijagnoze u usporedbi s kolorektalnim rakom u starijih. Nadalje, kolorektalni rak u mlađih češće bude veći od 5 cm, karakteriziran zahvaćenošću više regionalnih limfnih čvorova te češće pokazuje perineuralnu invaziju tumorskim stanicama.⁵ Trenutačno, NCCN smjernice preporučuju iste protokole liječenja u mlađih i starih bolesnika s rakom kolorektuma, bilo u kurativnom ili palijativnom pristupu. Uz naglasak da mlađi bolesnici, s dijagnozom kolorektalnog raka ranije tijekom života, budu liječeni radioterapijom u svim stadijima te češće primaju zahtjevnije i agresivnije adjuvantne kemoterapijske protokole u usporedbi sa starijim bolesnicima u kojih je kolorektalni rak dijagnosticiran kasnije tijekom života.⁶

Rasprava

Jedan od vrlo važnih čimbenika pri odabiru optimalnog liječenja u mlađih bolesnica jest očuvanje plodnosti. Gubitku funkcije jajnika, osim samog onkološkog liječenja mogu pridonijeti i drugi čimbenici poput genskih polimorfizama koji definiraju životnu dob žene u trenutku menopauze te genetski predodređen način metaboliziranja pojedinog lijeka. Jedan od prvih znakova potencijalnog gubitka plodnosti je amenoreja. Nenormalne vrijednosti estradiola, folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i antimullerovog hormona (AMH) u krvi također mogu predvidjeti potencijalno oštećenje funkcije jajnika. AMH je poželjan prediktivni biomarker u bolesnica s rakom jer je rani prediktor smanjene ovarijalne rezerve. Može se koristiti prije početka, tijekom i nakon onkološkog liječenja poradi procjene rezerve jajnika kako bi se pouzdanije mogli definirati potencijalni kandidati u kojih bi bilo indicirano provesti postupke očuvanja plodnosti.⁷ Dobro je poznato da i liječenje kemo- i radioterapijom vrlo toksično za ovarijalnu rezervu u žena. Broj primordijalnih folikula je konačan i ne može se obnoviti tijekom života žene. Bolesnice koje su preživjele rak imaju značajno niži očekivani broj uspješnih trudnoća, što je uzrokovano smanjenim brojem folikula te strukturnim oštećenjem maternice i jajovoda. U bolesnica liječenih radioterapijom veća je učestalost trudnoća s nepovoljnim ishodom poput niske porođajne težine, prijevremenog poroda i novorođenčadi male za gestacijsku dob, a same bolesnice sklonije su krvarenju nakon poroda.⁸

Učinak radioterapije na plodnost žena

Radioterapija u mlađih žena može imati dugoročne učinke na plodnost ovisno o dobi, dozi i zračenju regiji. Može dovesti do preuranjene menopauze budući je srednja letalna doza (LD50) za oocyte samo oko 2 Gy. Učinak

radioterapije ovisi o dobi bolesnice i srednjoj dozi frakcionirane radioterapije koja je primijenjena na tkivo jajnika i maternicu. Kastracijska doza je ona koja dovodi do prijevremenog gubitka funkcije jajnika u 97,5% bolesnica, a smanjuje se s povećanjem životne dobi bolesnica. U trenutku rođenja iznosi oko 20,3 Gy, u dobi od 10 godina – 18,4 Gy, u dobi od 20 godina – 16,5 Gy, u dobi od 30 godina – 14,3 Gy i samo 6 Gy u žena nakon 40 godina.⁹ Učinak radioterapije na ženski reproduktivni sustav očituje se prvenstveno anatomskim promjenama maternice i nizom učinaka vezanim uz ishod trudnoće i poroda.

Najizraženiji učinak radioterapije jest strukturalni koji je vidljiv na maternici. Postoje prilično čvrsti dokazi da radioterapija može uzrokovati oštećenje glatkih mišićnih vlakana koja zatim budu zamijenjene fibroznom tkivom. Nekoliko je studija pokazalo kraću duljinu maternice, smanjenje volumena i tanju stijenku miometrija u žena prethodno izloženih radioterapiji. Maternica je pokretni organ, tijekom te se tijekom radioterapije mogu se pojaviti značajni pokreti u različitim smjerovima. Ovaj čimbenik treba uzeti u obzir kako bi se smanjio rizik isporuke prevelike doze zračenja na okolne organe. Učinak je to značajniji ako se radioterapija provodi u bolesnica prije puberteta. Ovaj učinak se može djelomično umanjiti primjenom hormonskog nadomjesnog liječenja. Također je dokazano da radioterapija može smanjiti pulsatilnost arterija maternice pri čemu dolazi do povećanog tlaka i otpora u krvnim žilama maternice. Ovaj se učinak može prepoznati po odsutnosti dopler signala u arterijama maternice. Radioterapija, kao i kemoterapija, smanjuje volumen jajnika i broja folikula. Provedeno je nekoliko studija na životinjama koje su ispitivale učinak radioterapije na populacije matičnih stanica endometrija no dugoročne učinke istih potrebno je pričekati i dodatno istražiti.¹⁰

Najveći rizik od neplodnosti, pobačaja, intrauterinog zastoja u rastu i niske porođajne težine javlja se unutar godinu dana po provedenoj radioterapiji. Bolesnice koje su preživjele rak i uspješno začele, obično zahtijevaju porod carskim rezom kako bi se izbjegla ruptura maternice. Zabilježeno je nekoliko slučajeva rupture maternice u ranim gestacijskim fazama zbog male, atrofirane maternice s prevladavajućim fibroznom i ožiljnim tkivom. Nekoliko radova opisalo je u bolesnica prethodno liječenih radioterapijom male maternice u odnosu na gestacijsku dob njihovog djeteta. Literaturni podaci navode i smanjenje protok krvi između maternice i posteljice te nenormalnu placentaciju. U ovih bolesnica povećan je rizik prijevremenog poroda i mrtvorodenosti. Mladi bolesnici s rakom rektuma češće primaju intenzivnu i agresivnu terapiju, što dovodi do urinarne i spolne disfunkcije te su posebno osjetljivi na razvoj neplodnosti povezane s liječenjem.^{8,9}

Postupci za očuvanje plodnosti

Postoji nekoliko postupaka za očuvanje plodnosti koji se rade kod pacijentica s rakom rektuma. Transpozicija jajnika se koristi kada je radioterapija dio plana liječenja. Ne može se koristiti kao opcija očuvanja fertiliteta u slučaju oštećenja jajnika izazvanog kemoterapijom. Transpozicija jajnika izvan polja zračenja može očuvati funkciju jajnika. Obično se izvodi tako da se jajnici pozicioniraju iznad grebena ilijačnih kosti kako bi se udaljili od polja zračenja. Ovom metodom moguće je očuvanje funkcije jajnika u 50–80 % slučajeva. U trenutku propisivanja i planiranja terapije zračenjem posebna pažnja posvećuje se transponiranom jajniku koji se konturira kao rizični organ i održava na dozi ispod 3Gy. Nakon transpozicije, doza zračenja jajnika smanjuje se na približno 5–10 % doze za jajnike u njihovom fiziološkom položaju. Ovaj se postupak provodi laparoskopski ili rjeđe laparotomijom. Njegova je prednost mogućnost brzog početka radioterapije. Očuvanje funkcije jajnika nakon provedenog zahvata kreće se između 16% i 90%. Spomenute varijacije u stopama očuvanja funkcije jajnika posljedica su nemogućnosti preciznog mjerenja i sprječavanja raspršenog zračenja. Uočene su komplikacije transpozicije jajnika koje uključuju priraslice, stvaranje benignih cista na jajnicima, kronične bolove u trbuhu, pa čak i metastaze u transponiranim jajnicima. Po provedenom onkološkom liječenju, a u svrhu ostvarenja trudnoće, u nekim će slučajevima biti potrebna primjena postupaka *in vitro* oplodnja (IVF) ili ortotopska retranspozicija jajnika.¹¹

Krioprezervacija oocita trenutno predstavlja metodu prvog izbora u očuvanju plodnosti bolesnica oboljelih od raka. Preporuča se krioprezervacija između 10 i 15 oocita kako bi se vjerojatnost trudnoće bila dovoljno velika. U slučajevima pohrane većeg broja jajnih stanica, veća je i vjerojatnost naknadne trudnoće. Manje je vjerojatno da će se ova korelacija uočiti i u bolesnica starijih od 35 godina zbog utjecaja dobi na kvalitetu oocita i povećane vjerojatnosti kromosomskih nenormalnosti. Postupak prikupljanja sastoji se od nekoliko koraka. Prvi korak podrazumijeva stimulaciju jajnika pomoću gonadotropina i obično traje između 10 i 12 dana. Potom slijedi transvaginalna punkcija jajnika s aspiracijom folikula za uzimanje oocita. Po prikupljanju oocita moguće je započeti s onkološkim liječenjem. Stimulacija se može nasumično pokrenuti u bilo kojoj fazi menstrualnog ciklusa. U slučajevima slabog odgovora na primijenjene postupke stimulacije, ako početak kemoradioterapijskog liječenja to dopušta, može se provesti i nekoliko stimulacija u istom ciklusu (DuoStim) kako bi se povećao broj

oocita pogodnih za aspiraciju. Komplikacije uključuju torziju jajnika, hemoperitoneum, infekciju ili sindrom hiperstimulacije jajnika, koji je minimalan ako su se koristili agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH). Prilikom korištenja prethodno kriokonzerviranih jajnih stanica i embrijima dobivenim iz tih jajnih stanica nije primijećena statistički značajna razlika u učestalosti kromosomskih abnormalnosti, urođenih mana ili nedostataka u razvoju djece rođene iz takvih postupaka.^{11,12}

Krioprezervacija tkiva jajnika indicirana je u bolesnica koje moraju žurno započeti s onkološkim liječenjem, za bolesnice pretpubertetske dobi i bolesnice s hormonski ovisnim tumorima u kojih je kontraindicirana stimulacija jajnika. Učinkovitija je u bolesnica mlađih od 35 godina, a provodi se u dva kirurška zahvata. Prvi zahvat podrazumijeva ekstrakciju tkiva jajnika koja uključuje djelomičnu ili potpunu ooforektomiju i dekortikaciju te drugi zahvat reimplantacije tkiva jajnika u kontralateralni jajnik ili stijenku zdjelice. Ova tehnika se još uvijek smatra eksperimentalnom i ne predstavlja standardni postupak. Uvijek je potrebno rutinski učiniti patohistološku analizu tkiva jajnika kako bi se isključila mogućnost postojanja mikrometastaza. Gubitak funkcionalne sposobnosti tkiva jajnika uglavnom se događa nakon reimplantacije zbog ishemije i kasnijeg folikularnog izgaranja. Kao rezultat ove tehnike zabilježeno je više od 100 živorođene djece, začete spontano ili potpomognutom oplodnjom.¹²

Krioprezervacija embrija se također koristi za očuvanje plodnosti u bolesnica u kojih je planirano provođenje kemoradioterapije. Embrij je vrlo otporan na oštećenja krioprezervacijom. Zabilježene su stope preživljavanja nakon odmrzavanja od 35–90% i stope implantacije od 8–30%. Uz mogućnost krioprezerviranja više embrija, zabilježena je kumulativna stopa trudnoće od čak 60%. Preduvjeti za krioprezervaciju embrija su dostupni plodni muški partner ili donor sjemena te stimulacija jajnika koja prethodi vađenju jajnih stanica za in vitro oplodnju. Ovaj postupak se ne preporučuje u bolesnica u kojih je hitno potrebno započeti kemoradioterapijsko liječenje. Konačno, hormonski ovisne zloćudne bolesti, poput nekih podtipova raka dojke, teoretski mogu napredovati posljedično stimulacijama jajnika.¹¹

Krioprezervacija oocita, tkiva jajnika ili embrija su standardne metode očuvanja plodnosti u mladih žena oboljelih od karcinoma. Dok je oporavak funkcije jajnika moguć nakon krioprezervacije tkiva jajnika, oocita/embrija, ove metode ne štite od rizika od preuranjene ovarijske insuficijencije izazvane onkološkim liječenjem. Za očuvanje funkcije jajnika, jedina preporučena metoda liječenja je primjena agonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) tijekom kemoterapije. Liječenje GnRH agonistima je razvijeno kao opcija za smanjenje rizika od gonadotoksičnosti kako bi se izbjegle negativne posljedice ovarijske insuficijencije u premenopausalnih žena (uključujući bolesnice starije od 40 godina u trenutku dijagnoze) koje primaju citotoksičnu terapiju. Utjecaj nedostatka estrogena zbog ranog gubitka funkcije jajnika na kvalitetu života i dugoročno opće zdravlje ovih bolesnica ne treba podcjenjivati. Stoga je važno tijekom razvijanja plana o liječenju raka razgovarati i o riziku preuranjene ovarijske insuficijencije, jer se metoda liječenja GnRH agonistima može ponuditi i bolesnicama koji nisu zainteresirani za očuvanje plodnosti.¹³

Zaključak

Onkofertilitet je multidisciplinarno područje u ekspanziji budući da je napretkom u postavljanju dijagnoze, liječenju i značajnom poboljšanju preživljenja bolesnika s rakom, kvaliteta života postala izrazito važna. Dok je znanje o neplodnosti dobrom opisano među osobama koje su preživjele rak, populacija s rakom rektuma je s aspekta onkofertiliteta nedovoljno istražena. Očuvanje plodnosti često zanemaruju liječnici kao i pacijenti. Primarni fokus onkologa je na dijagnozi i liječenju raka kojem se pristupa što je moguće ranije, a što ograničava vrijeme za provođenje postupaka očuvanja plodnosti. Mladi bolesnici, također, prioritet daju liječenju raka te smatraju da je očuvanje plodnosti sekundarno u odnosu na liječenje.¹⁴

U žena oboljelih od raka rektuma, očuvanje plodnosti predstavlja veliki medicinski problem zbog anatomske blizine reproduktivnog sustava što kirurško i radioterapijsko liječenje čini izazovnim. Do sada nije postignut jasan konsenzus o optimalnoj dozi zračenja kako bi se izbjeglo funkcionalno zatajenje maternice, a s druge strane kako bi se i optimalno liječila osnovna maligna bolest. Neke studije u kojima je provedeno zračenje cijelog tijela dokazale su da doza od 14 Gy može biti kompatibilna s trudnoćom. Neke studije ukazuju na sličnost maternice s drugim žljezdanim organima i preporučuju da granica ne bude veća od 20–25 Gy. Minimiziranje rizika od prevelikog zračenja maternice može se postići pomoću modernih tehnika zračenja poput računalne tomografije stožastim snopom (CBCT) te tehnika koja se koristi za praćenje interfrakcijskog gibanja maternice. Postizanje uspješne trudnoće nakon radioterapije raka rektuma s točno definiranom dozom još uvijek je izazov za liječnike. Dodatne čimbenike poput životne dobi, prethodne izloženosti zračenju ili gonadotoksičnim lijekovima te ana-

tomske nenormalnosti, treba uzeti u obzir pri odabiru optimalnog modaliteta zračenja. U ovom trenutku, dozu zračenja u liječenju raka rektuma, ipak treba prilagoditi potrebama liječenja osnovne maligne bolesti i pod cijenu smanjenje vjerojatnosti ostvarivanja trudnoće po završetku onkološkog liječenja.^{9,10}

LITERATURA / REFERENCES

1. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset Colorectal Cancer is Distinct From Traditional Colorectal Cancer. *Clin. Color. Cancer*. 2017;16:293–9.e296.
2. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol. Oncol*. 2019;13:109–31.
3. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044–58.
4. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol. Lett*. 2018;16:9–18.
5. Ullah F, Pillai AB, Omar N, Dima D, Harichand S. Early-Onset Colorectal Cancer: Current Insights. *Cancers*. 2023 Jun 15;15(12):3202.
6. Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Jul;12(7):1028–59.
7. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Mar 1;3(1):pkz008.
8. Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):161–73.
9. Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, et al. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Biomed Pap*. 2021 Mar 12;165(1):99–101.
10. Mariani S, Chiloiro G, Villa P, Meldolesi E, Barbaro B, Di Giorgio A, et al. Fertility preservation in chemo-radiotherapy for rectal cancer: A combined approach. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Nov;19:77–9.
11. Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Aug;23(8):735–43.
12. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Roviroso Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022 Feb;24(2):227–43.
13. Arecco L, Ruelle T, Martelli V, Boutros A, Latocca MM, Spinaci S, et al. How to Protect Ovarian Function before and during Chemotherapy? *J Clin Med*. 2021 Sep 16;10(18):4192.
14. Stal J, Yi SY, Cohen-Cutler S, Gallagher P, Barzi A, Freyer DR, et al. Fertility Preservation Discussions Between Young Adult Rectal Cancer Survivors and Their Providers: Sex-Specific Prevalence and Correlates. *The Oncologist*. 2022 Jul 5;27(7):579–86.

MIJELODISPLASTIČNI SINDROM DIJAGNOSTICIRAN TIJEKOM LIJEČENJA RIBOCIKLIBOM HORMONSKI POZITIVNOG, HER2 NEGATIVNOG METASTATSKOG RAKA DOJKE – PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

Myelodysplastic syndrome diagnosed in the course of ribociclib therapy of hormone positive, Her2 negative metastatic breast cancer – a case report and literature review

MATEA BILIĆ-PAVLINOVIĆ¹, Tony Rumora¹, Laura Barta¹, Elena Cahun¹, Tihana Friščić Mutić², Tajana Silovski^{1,3}, Natalija Dedić Plavetić^{1,3}

bilicka161@gmail.com

¹ Sveučilište u Zagrebu
• Medicinski fakultet

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

³ Klinički bolnički centar Zagreb
• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: Mijelodisplastični sindromi skupina su različitih poremećaja ranih mijeloidnih progenitorskih stanica u kojima koštana srž stvara displastične krvne stanice različitih loza. Najčešće se dijagnosticiraju u starijoj životnoj dobi te se klinički dijele na primarni MDS – nepoznate etiologije i sekundarni – jasne etiopatogeneze koja je često povezana s prethodnim onkološkim liječenjem. Prikazujemo sedamdeset jednogodišnju bolesnicu kojoj je inicijalno u dobi od 58 godina postavljena dijagnoza ranog, hormonski ovisnog, HER2 negativnog raka dojke visoke proliferacije (ER 100%, PR 0%, Ki-67 49%). Bolesnica je bila liječena kirurški i onkološki te je redovito kontrolirana. Više od dvije godine po završetku adjuvantne antihormonalne terapije dolazi do progresije

bolesti u kosti. Započeto je liječenje prvom linijom za metastatski hormonski pozitivni, HER2 negativni rak dojke inhibitorom aromataze letrozolom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorom ribociklibom. Pet godina nakon početka liječenja ribociklibom u laboratorijskim nalazima verificirana je pancitopenija u sklopu koje je zabilježena i makrocitna anemija što je potaklo sumnju na razvoj sekundarnog oblika MDS-a što je naknadno potvrđeno analizom koštane srži. U svrhu liječenja novonastalog mijelodisplastičnog sindroma u terapiju je uveden 5-azacitidin uz sada reduciranu dozu ribocikliba za liječenje primarne bolesti dojke. Trenutačno, trajanje praćenja u registracijskim studijama, kako za ranije započete studije liječenja s CDK4/6 inhibitorima u uznapredovaloj bolesti, a osobito za recentnije studije u ranom raku dojke, je relativno kratko te stoga nema dovoljno podataka o kasnoj toksičnosti navedene terapije. Potrebna su daljnja istraživanja temeljena na dugotrajnoj primjeni i pažljivo bilježenje toksičnosti liječenja CDK4/6 inhibitorima. Ključne riječi: mijelodisplastični sindromi; CDK inhibitori; ribociklib; karcinom dojke; 5-azacitidin.

Ključne riječi: mijelodisplastični sindrom; CDK inhibitori; ribociklib; rak dojke; 5-azacitidin

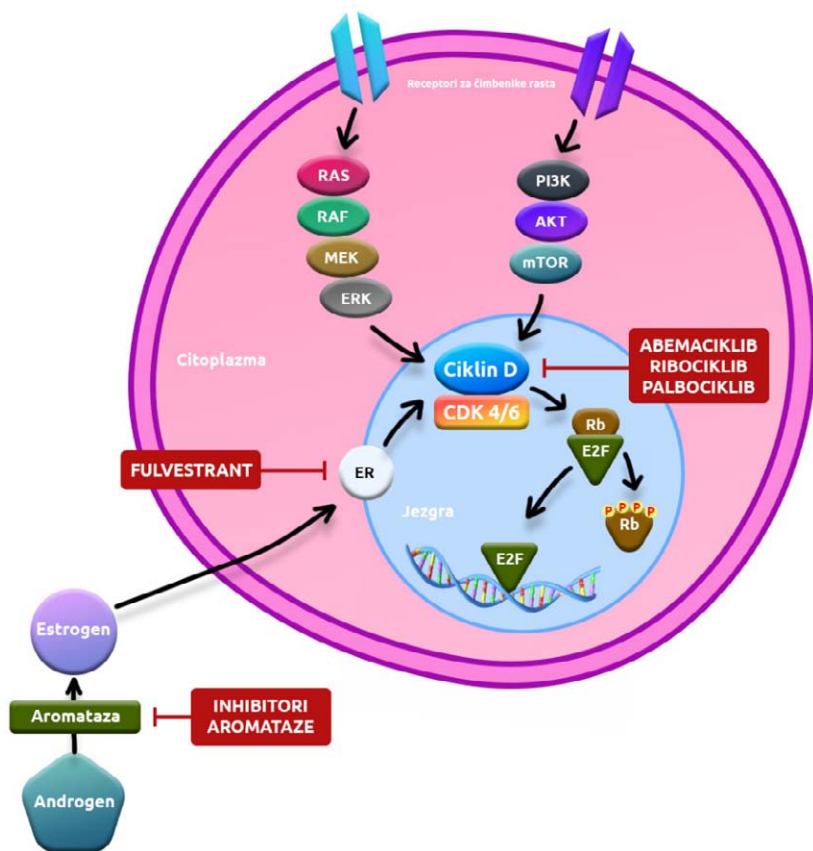
ABSTRACT: Myelodysplastic syndromes can be defined as a group of different disorders involving early myeloid progenitor cells, in which bone marrow produces dysplastic blood cells of various lineages. They are most diagnosed in older patients and are clinically divided into primary MDS of unknown etiology and secondary MDS with a clear etiopathogenesis often associated with previous oncological treatments. We present a seventy-one-year-old female, who was initially diagnosed with hormone-dependent, HER2 negative, highly proliferative (estrogen receptor ER 100%, progesterone receptor PR 0%, Ki-67 49%), early breast cancer at the age of 58. The patient underwent surgical and oncological treatments and underwent regular follow-ups. More than two years after finishing adjuvant endocrine therapy, bone metastases occurred. First-line treatment, aromatase inhibitor therapy (letrozole) in combination with CDK 4/6 inhibitor ribociclib, was initiated. Five years after the beginning of ribociclib treatment, laboratory findings revealed pancytopenia including macrocytic anemia, raising suspicion of the secondary MDS development, which was confirmed by bone marrow analysis. To address the newly diagnosed myelodysplastic syndrome, 5-azacitidine treatment was commenced together with the continuation of a reduced dose of ribociclib for metastatic breast cancer control. Currently, there is lack of long-term follow-up data in registrational studies, both for earlier initiated studies with CDK4/6 inhibitors in advanced disease and especially for more recent studies in early breast cancer. Due to the relatively short follow-up, there is insufficient data on the late toxicity and therefore further research based on long-term treatment and careful monitoring of toxicity with CDK4/6 inhibitors is necessary.

Keywords: myelodysplastic syndrome; CDK inhibitors; ribociclib; breast cancer; 5-azacitidin.

Uvod

Mijelodisplastični sindromi (MDS) skupina su različitih poremećaja ranih mijeloidnih progenitorskih stanica u kojima koštana srž stvara displastične krvne stanice različitih loza.¹ Klinički se dijele na primarni MDS nepoznate etiologije i sekundarni MDS jasne etiopatogeneze, često povezane s prethodnim onkološkim liječenjem te lošijom prognozom s medijanom preživljenja 4–8 mjeseci u odnosu na 9–30 mjeseci kod primarnog MDS-a. Primarni MDS se najčešće dijagnosticira u starijoj životnoj dobi, pri čemu su većina bolesnika muškarci od 50 do 70 godina. Sekundarni MDS se javlja uglavnom 5–8 godina od terapije te je češće povezan s kromosomskim aberacijama i većim rizikom za razvoj akutne mijeloidne leukemije, koja se pojavljuje u 10–40% bolesnika.² Najčešći podtip sekundarnog MDS-a (70%) karakterizira delecija dijela kromosoma 5 i/ili dijela ili cijelog kromosoma 7. Klinički, ovi pacijenti u prosjeku imaju razdoblje latencije 5 godina, a MDS često brzo napreduje do akutne mijeloidne leukemije.³ Stanice koje se stvaraju u MDS-u su funkcionalno i strukturno nepravilne te postupno zamjenjuju zdrave krvotvorne stanice, pri čemu dolazi do progresivnog pada cirkulirajućih eritrocita, trombocita i leukocita te do pojave (pan)citopenije.¹ Klinička slika MDS-a je raznolika, od potpuno asimptomatskih bolesnika do onih koji se prezentiraju općom slabošću, učestalim infekcijama, anemijom te krvarenjima.² Međunarodni prognostički bodovni sustav (engl. International Prognostic Scoring System – IPSS) MDS dijeli u pet podskupina, ovisno o broju i težini citopenije te postotku blasta i citogenetskih aberacija u koštanoj srži, koje se dalje svrstavaju u niskorizični i visokorizični MDS. Niskorizični MDS se liječi primarno eritropoetinom, zatim analogima trombopoetina te imunosupresivnom terapijom, dok se visokorizični MDS liječi primarno 5-azacitidinom.⁴

Kinaze ovisne o ciklinima (engl. *cyclin-dependent kinase* – CDK) spajanjem s D-ciklinima stvaraju ciklin D-CDK 4/6 komplekse koji imaju ključnu ulogu u signalnim putevima koji dovode do progresije staničnog



SLIKA 1. MEHANIZAM DJELOVANJA CDK 4/6 INHIBITORA, INHIBITORA AROMATAZE I FULVESTRANTA. AKTIVACIJA UZVODNIH SIGNALNIH PUTOVA MAPK, PI3K I ER DOVODI DO STVARANJA KOMPLEKSA CIKLIN D-CDK4/6, KOJI DOVODI DO FOSFORILACIJE, A TIME I DO INAKTIVACIJE RB PROTEINA. FOSFORILIRANI RB PROTEIN OTPUŠTA SE IZ KOMPLEKSA S E2F KOJI SE ONDA SLOBODAN VEŽE ZA DNA I POTIČE TRANSKRIPCIJU GENA UKLJUČENIH U MITOZU. CDK4/6 INHIBITORI (PALBOCIKLIB, RIBOCIKLIB, ABEMACIKLIB) INHIBIRAJU STVARANJE CIKLIN D-CDK4/6 KOMPLEKSA TE ONEMOGUĆUJU FOSFORILACIJU I OSLOBAĐANJE RB PROTEINA ŠTO DOVODI DO ZAUSTAVLJANJA STANIČNOG CIKLUSA. INHIBITORI AROMATAZE PRIJEČE PRETVORBU ANDROGENA U ESTROGENA DOK FULVESTRANT SPRIJEČAVA VEZANJE ESTROGENA NA ESTROGENSKI RECEPTOR

FIGURE 1. MECHANISM OF ACTION OF CDK 4/6 INHIBITORS, AROMATASE INHIBITORS, AND FULVESTRANT. ACTIVATION OF UPSTREAM SIGNALING PATHWAYS MAPK, PI3K, AND ER, LEADS TO THE FORMATION OF THE CYCLIN D-CDK 4/6 COMPLEX, WHICH RESULTS IN PHOSPHORYLATION AND THUS INACTIVATION OF THE RB PROTEIN. PHOSPHORYLATED RB PROTEIN IS RELEASED FROM THE COMPLEX WITH E2F WHICH THEN FREELY BINDS TO DNA AND PROMOTES THE TRANSCRIPTION OF GENES INVOLVED IN MITOSIS. CDK 4/6 INHIBITORS (PALBOCICLIB, RIBOCICLIB, ABEMACICLIB) INHIBIT THE FORMATION OF THE CYCLIN D-CDK 4/6 COMPLEX, PREVENTING PHOSPHORYLATION AND THE RELEASE OF RB PROTEIN, LEADING TO CELL CYCLE ARREST. AROMATASE INHIBITORS PREVENT THE CONVERSION OF ANDROGENS TO ESTROGENS, WHILE FULVESTRANT PREVENTS ESTROGEN BINDING TO THE ESTROGEN RECEPTOR

ciklusa i stanične proliferacije putem fosforilacije retinoblastomskog proteina (pRB) – bitnog regulatora mitoze. U bolesnica s hormonski ovisnim (HR+), HER2 negativnim (HER2-) rakom dojke, ciklin D1 pretjerano je izražen u više od 50% stanica raka dojke što dovodi do kontinuirane aktivacije ciklin D1-CDK 4/6 kompleksa. CDK inhibitori, naime, djeluju inhibirajući ciklin ovisne kinaze, ometajući tako stanični ciklus. Posljedično, stanice koje se brzo dijele, poput stanica raka, epitelnih, krvnih i sličnih stanica, budu zaustavljene u procesu proliferacije te njihov rast stagnira, pritom aktivirajući i mehanizme samodestrukcije, odnosno apoptozu (slika 1).⁵

Temelj liječenja HR+/fHER2- metastatskog raka dojke (engl. *metastatic breast cancer – mBC*), jest primjena endokrine terapije (ET) uz, u premenopausalnih bolesnica, provođenje kirurške ili kemijske kastracije primjenom LHRH agonista ili antagonista. U slučaju rezistencije na liječenje ET-om, donedavno, jedina terapijska mogućnost bila je daljnje liječenje nastaviti primjenom kemoterapije.^{6,7} U gotovo svih bolesnica s HR+/HER2-mBC naposljetku dolazi do progresije bolesti zbog razvoja stečene rezistencije na ET ili se pak od početka radi o primarnoj, de novo rezistenciji.⁸ Jedan od razloga rezistencije na ET je i konstitutivna aktivacija CDK4/6. Stoga je razvijen koncept ciljanog liječenja usmjerenog na ciklin ovisne i ostale kinaze koje sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa. CDK inhibitori usmjereni su na određene kinaze poput CDK4 i CDK6, dovode do zaustavljanja stanica u procesu proliferacije te su se pokazali učinkovitim u liječenju HR+/HER2- mBC.⁹

Opisat ćemo slučaj bolesnice s metastatskim HR pozitivnim, HER2 negativnim rakom dojke koja je tijekom liječenja CDK 4/6 inhibitorom ribociklibom razvila sekundarni MDS.

Prikaz slučaja

Predstavljamo slučaj sedamdeset jednogodišnje bolesnice, kojoj je u dobi od 58 godina dijagnosticiran hormonski ovisan, HER2 negativni rak dojke visoke proliferacije (estrogenski receptor ER 100%, progesteronski receptor PR 0%, Ki-67 49%), odnosno rak dojke surogatnog luminalnog B, HER2 negativnog podtipa. U trenutku postavljanja dijagnoze bolesnica je bila liječena primarno kirurški, lijevostranom mastektomijom i disekcijom istostranih aksilarnih limfnih čvorova. Potom je primala je adjuvantnu kemoterapiju po AC protokolu (doksorubicin, ciklofosamid), 6 ciklusa, provedena je i adjuvantna radioterapija, te ET tamoksifenom tijekom godine dana te potom još 4 godine aromataznom inhibitorom anastrozolom. U ljeto 2018. godine, dvije godine po završetku adjuvantne ET zabilježen je konsekutivni porast vrijednosti tumorskog biljega CA 15-3 (320-386-504 kU/L) te je dodatnom obradom uključujući PET/CT potvrđen koštani rasap osnovne bolesti. Lokalni recidiv, limfadenopatija i afekcija parenhimnih organa nisu nađeni. Započeto je liječenje prvom linijom sustavnog onkološkog liječenja inhibitorom aromataze letrozolom u kombinaciji s CDK 4/6 inhibitorom (CDK4/6i) ribociklibom s ciljem produženja života i održanja te poboljšanja kvalitete života. Lijek izbora ribociklib primjenjuje se oralno u obliku tableta u dozi od 600 mg na dan tijekom 21 dan, nakon čega slijedi 7 dana pauze. Ribociklib se, kao i većina CDK4/6i, uglavnom dobro podnosi te ima manje nuspojave u odnosu na konvencionalne citostatike. Neželjeni učinci variraju od blagih poput glavobolje i vrtoglavice, gastrointestinalnih tegoba (mučnine, povraćanja, proljeva), malaksalosti, alopecije i dispneje preko produljenja QT intervala do hematotoksičnosti poput najčešće leukopenije, ali i ostalih poput trombocitopenije i anemije te vrlo značajne hepatotoksičnosti.

U trenutku postavljanja dijagnoze metastatske bolesti nije bilo osobitosti u fizikalnom statusu bolesnice. Uz terapiju letrozolom i ribociklibom došlo je do brzog odgovora na liječenje te posljedično značajnog pada vrijednosti tumorskog biljega CA 15-3 koji se spustio na razinu unutar referentnih vrijednosti (<31,3 kU/L). Laboratorijski su nalazi u početku bili zadovoljavajući uz povremeni blagi porast vrijednosti kreatinina (vršnih vrijednosti 139 μ mol/L) i povišenih vrijednosti srednjeg staničnog volumena (engl. *Mean Corpuscular Volume*, MCV). Otprilike pet godina nakon početka liječenja ribociklibom, u rujnu 2023. godine, u laboratorijskim nalazima zabilježena je makrocitna anemija (eritrociti $3,47 \times 10^{12}/L$, Hgb 103 g/L, Htc 0,309 L/L, MCV 89,0 fL) uz leukopeniju (leukociti $1,01 \times 10^9/L$, neutrofilii $0,40 \times 10^9/L$) te trombocitopenija (trombociti $45 \times 10^9/L$), uz zadovoljavajuće vrijednosti ostalih nalaza kompletne biokemijske obrade. Tijekom liječenja bolesnica je bez značajnih kardioloških nuspojave uz uredan nalaz EKG-a, bez produljenja QTc intervala, što je dio standardnog praćenja tijekom terapije ribociklibom.

U ovom slučaju, nakon 68 ciklusa kroz otprilike 5 godina liječenja ribociklibom i letrozolom, uz odličan klinički učinak i održanu kvalitetu života, MDS se prezentirao pancitopenijom s naglašenom anemijom i učestalom potrebom za transfuzijama koncentrata eritrocita. U daljnjem tijeku bolesti dolazi do pogoršanja pancitopenije, uključujući makrocitnu anemiju karakteriziranu daljnjim porastom srednjeg staničnog volumena (MCV) što je pobudilo sumnju na drugu etiologiju pancitopenije, a ne samo posljedicu liječenja ribociklibom. MCV je prelazio vrijednost od 100 fL (referentne vrijednosti [83 – 97,2]). Dijagnoza sekundarnog MDS-a postavljena je nakon citološke analize punktata koštane srži i citogenetske analize kariograma, gdje je u kratkotrajnoj kulturi stanica nađen klon s monosomijama kromosoma 7 i 14 te 2 markera kromosoma u 7 metafaza i hipotetraploidni klon s istim strukturnim promjenama u 5 metafaza. FISH metodom dokazana je delecija p53 gena i monosomija kromosoma 7 u 10% interfaznih jezgara i 4–6 kopija kromosoma 7 i 3–4 kopije kromosoma 17 u 9% interfaznih jezgara.

U svrhu snižavanja rizika progresije ili pogoršanja MDS-a, u bolesnice je započeta terapija 5-azacitidinom koji je analog pirimidina i također antineoplastik indiciran za liječenje MDS-a. Standardna doza 5-azacitidina u liječenju MDS po protokolu 7-0-0 je 75 mg/m².¹⁰ Bolesnica je do sada primila 2 ciklusa 5-azacitidina po 150 mg dnevno, subkutano kroz 7 dana. Kako bi se parametri krvne slike stabilizirali te istovremeno nastavilo liječenje metastatskog raka dojke, timski se odlučilo liječenje nastaviti primjenom 5-azacitidina u standardnoj dozi uz sada modificiranu, nižu dozu ribocikliba (200 mg dnevno) budući da oba lijeka kao nuspojavu liječenja mogu imati mijelotoksičnost.

Rasprava

Prema studiji nizozemskog registra SONABRE, od početka primjene CDK 4/6 inhibitora, uočeno je klinički značajno smanjenje korištenja kemoterapije u prve dvije linije liječenja HR+/HER2- mBC.¹¹ Temeljem rezultata

provedenih istraživanja, dosad su za liječenje HR+/HER2- mBC odobreni abemaciclib (MONARCH studije), ribociclib (MONALEESA studije) i palbociclib (PALOMA studije) koji su doveli do znatnog produljenja preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival* – PFS) uz prihvatljiv profil toksičnosti.^{12,13,14} Koriste se u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom u prvoj ili višim linijama liječenja.^{15,16} U svim pivotalnim, randomiziranim studijama dokazano je statistički i klinički značajno produljenje medijana PFS dodatkom CDK4/6 inhibitora ET-u.¹⁷ Abemaciclib je također jedini CDK inhibitor odobren od strane FDA-a (*Food and Drug Administration*) i u monoterapiji nakon progresije bolesti na ET i kemoterapiju.¹⁸ Prednost ovih lijekova je i u generalno dobroj podnošljivosti te peroralnoj primjeni.¹⁹

Uvođenje CDK4/6 inhibitora u liječenje bolesnica s HR+/HER2- mBC značajno je utjecalo na poboljšanje dugoročnih ishoda – preživljenja bez progresije bolesti (PFS), kao i sveukupnog preživljenja (engl. *overall survival* – OS) te poboljšanja kvalitete života. Uzimajući u obzir relativno prihvatljiv i sličan profil toksičnosti različitih CDK4/6 inhibitora ipak postoje određene razlike u obrascu i učestalosti nuspojava što treba imati na umu prilikom odabira lijeka. Abemaciclib se strukturno razlikuje od druga dva inhibitora CDK4/6i pokazuje veću selektivnost za CDK4 nego za CDK6. CDK4 je važniji za tumorigenezu dojke, dok CDK6 ima ključnu ulogu u diferencijaciji hematopoetskih matičnih stanica.²⁰ Stoga je i režim primjene ovih lijekova različit – ribociclib i palbociclib se uzimaju 21 dan nakon čega slijedi 7 dana pauze, dok se abemaciclib primjenjuje kontinuirano. Umor je češća nuspojava pri liječenju palbociclibom i ribociclibom, dok se gastrointestinalni štetni učinci najčešće prezentiraju kao proljevaste stolice uz terapiju abemaciclibom.^{12,21,22}

Pri liječenju palbociclibom i ribociclibom najčešća je nuspojava hematološka toksičnost kao posljedica mijelosupresije koštane srži. Neutropenija uzrokovana inhibitorima CDK4/6 posljedica je antiproliferativnog djelovanja te se razlikuje od neutropenije uzrokovane citotoksičnim djelovanjem kemoterapije.²³ Rezultati studija te ključne nuspojave uz dokumentirane slučajeve mijelotoksičnosti nakon terapije CDK 4/6i prikazani su u tablici 1.

Anampa i sur. su prezentirali tri bolesnice u kojih je došlo do razvoja displastične hematopoeze s pojavom makrocitne anemije tijekom liječenja HR+/HER2- mBC palbociclibom čiji nalazi su oponašali kliničku dijagnozu mijelodisplastičnog sindroma (MDS) na temelju morfologije razmaza periferne krvi i uzoraka koštane srži. Ustanovili su da je anemija dosegla plato nakon 4 ciklusa terapije palbociclibom. U svrhu procjene hematoloških parametara, analizirali su 34 bolesnice s HR+/HER2- mBC-om liječene palbociclibom. Ustanovljeno je da su sve bolesnice nakon terapije palbociclibom imale povišene vrijednosti MCV-a (razlika od 0,2 do 27,4 fL). Srednja vrijednost MCV-a prije početka liječenja palbociclibom bila je 89,0 fL, dok je srednja vrijednosti MCV tijekom liječenja palbociclibom bila 100,1 fL. Nadalje 18 od 20 bolesnica s primarno urednim vrijednostima hemoglobina doživjelo je pad ispod referentnih vrijednosti. RDW (eng. *Red blood cell Distribution Width*) je također rapidno narastao po početku liječenja palbociclibom, ali se nakon 4–5 ciklusa vratio u normalu.²⁴ Slično je zabilježeno i u slučaju prikazane bolesnice koja je liječena ribociclibom, imala kontinuirano visoke vrijednosti MCV-a koje su prelazile 100 fL te je primala transfuzije koncentrata eritrocita radi poremećaja krvne slike (u jednom je slučaju primila transfuziju koncentrata eritrocita zbog pada razine hemoglobina na 75 g/L). U nekim slučajevima ne mora nužno doći do displazije, ali može doći do aplazije koštane srži i to unutar godinu dana od početka liječenja palbociclibom. Opisan je slučaj razvoja aplastične anemije tijekom liječenja palbociclibom, karakterizirane pojavom pancitopenije (neutropenije i monocitopenije), koje su zahtijevale korekciju krvnim derivatima uz prilagodbu doze palbocicliba.²⁵ U MONALESEE-3 studiji se istraživalo liječenje ribociclibom u kombinaciji s fulvestrantom te je glede toksičnosti najčešća nuspojava bila neutropenija (58,2%, ribociclib vs 0,8%, placebo) stupnja 3 ili 4. Nuspojave stupnja 3 ili 4 od posebnog interesa uključivale su i hepatobilijarnu toksičnost (13,9%, ribociclib vs 6,2%, placebo) i produljeni QT interval (3,1%, ribociclib vs 1,2%, placebo).¹³ Pretklinički, čini se da ribociclib ima manju toksičnost prema mononuklearnim stanicama koštane srži u usporedbi s palbociclibom i abemaciclibom što bi moglo ukazivati na manju hematotoksičnost. Ipak, hematotoksičnost je česta nuspojava prijavljena u kombinaciji ribocicliba i letrozola.²⁶

Nakon dokazane učinkovitosti u liječenju metastatskog HR+/HER2- raka dojke, primjena CDK4/6 inhibitora je ispitivana u liječenju ranog HR+/HER2- raka dojke. Učinkovitost abemacicliba je dokazana MONARCH studiji. Na temelju rezultata ove studije abemaciclib je odobren u ovoj indikaciji od strane regulatornih tijela.²⁷ U NATALEE studiji faze 3 kombinacija ribocicliba i ET kao adjuvantne terapije u liječenju HR pozitivnog, HER2 negativnog ranog tumora dojke koristila je 400 mg ribocicliba 21 dan sa 7 dana pauze tijekom 36 mjeseci, dala je pozitivne rezultate te se čeka službeno odobrenje terapije i u adjuvantnom liječenju.^{28,29} Obzirom na očekivano sve veću upotrebu CDK4/6 inhibitora u liječenju ranog raka dojke u izlječivih bolesnica svakako treba voditi računa o potencijalnim kasnim toksičnostima koje bi mogle kompromitirati ishod ovih bolesnica.

TABLICA 1. INDIKACIJE, KLJUČNE NUSPOJAVE TE OPISANI SLUČAJEVI APLASTIČNE I DISPLASTIČNE ANEMIJE NASTALI TIJEKOM KORIŠTENJA POJEDINIH CDK 4/6 INHIBITORA

TABLE 1. INDICATIONS, KEY SIDE EFFECTS, AND DESCRIBED CASES OF APLASTIC AND DYSPLASTIC ANEMIA OCCURRING DURING THE USE OF SPECIFIC CDK 4/6 INHIBITORS

CDK 4/6 inhibitor	Kliničko ispitivanje / Clinical trial	Populacija pacijenata / Patient population	Ključne nuspojave / Key side effects	Aplastična/displastična anemija povezana s CDKi / Aplastic/dysplastic anemia associated with CDKi
Palbociklib / Palbociclib	PALOMA-1 / TRIO-18	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC	Neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija, febrilna neutropenija / Neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, febrile neutropenia	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311830/#B16 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830378/
	PALOMA-2	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
	PALOMA-3	Pre-,peri- I postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Pre, peri- and postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
Ribociklib / Ribociclib	MONALEESA-2	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, febrilna neutropenija / Neutropenia, leukopenia, anemia, lymphopenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia	–
	MONALEESA-7	Pre- I perimenopausalno / Pre- and perimenopausal		
Abemaciklib / Abemaciclib	MONARCH-1	HR+/HER2- ABC	Proljev, povraćanje, mučnina, stomatitis / Diarrhea, vomiting, nausea, stomatitis	–
	MONARCH-2	Pre-, peri- I postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Pre, peri- and postmenopausal, HR+/HER2- ABC		
	MONARCH-3	Postmenopausalno, HR+/HER2- ABC / Postmenopausal, HR+/HER2- ABC		

Zaključak

Prikazana je bolesnica koja je nakon otkrivenog metastatskog raka dojke bila liječena sa 68 ciklusa CDK4/6 inhibitora ribocikliba kroz otprilike 5 godina sve do pojave pancitopenije uz naglašenu makrocitnu anemiju koja je zahtijevala primjene transfuzija koncentrata eritrocita, a nakon čega je provedenom dodatnom dijagnostičkom obradom potvrđen sekundarni MDS. Ovaj prikaz slučaja predstavlja doprinos spoznajama o pravoj učestalosti sekundarnog MDS-a tijekom liječenja CDK4/6 inhibitorima. Također, treba istaknuti da na listi HZZO-a već postoji abemaciklib za adjuvantno liječenje bolesnica s ranim rakom dojke visokog rizika, a za ribociklib se uvrštavanje na listu očekuje u skorije vrijeme obzirom na pozitivnu studiju NATALEE u kojoj je adjuvantna primjena ispitivana u još široj populaciji bolesnica visokog rizika.^{28,29} Cilj takvog adjuvantnog liječenja je izlječenje, stoga u većini takvih slučajeva bolesnice ne umiru od samog raka dojke već od drugih bolesti. Kako se očekuje da ove bolesnice dugo žive, treba vrlo pažljivo odvagati moguću korist od adjuvantne terapije u odnosu na rizike nuspojava liječenja. Nadalje, trenutačno nema dovoljno dugog praćenja u registracijskim studijama, kako za ranije započete studije liječenja s CDK4/6i u uznapredovaloj bolesti, tako niti za recentnije studije u ranom raku dojke. Posljedično, zbog relativno kratkog praćenja, nema dovoljno podataka o kasnoj toksičnosti navedene terapije te su potrebna daljnja istraživanja i praćenja temeljena na dugotrajnoj primjeni i pažljivo bilježenje toksičnosti liječenja CDK4/6 inhibitorima.

Kratice

RAS	– virusni homolog onkogeni sarkoma štakora / rat sarcoma viral oncogene homolog
RAF	– faktor brzog ubrzanja fibrosarkoma / rapidly accelerated fibrosarcoma
MAPKK/MEK	– mitogenom aktivirana protein kinaza kinaza / mitogen-activated protein kinase
MAPK/ERK	– protein kinaza aktivirana mitogenom / mitogen-activated protein kinase
PI3K	– fosfatidilinozitol 3-kinaza / phosphatidylinositol 3-kinase
AKT	– protein kinaza B / protein kinase B
MTOR	– ciljna molekula rapamicina u sisavaca / mammalian target of rapamycin
CDK 4/6	– kinaze ovisne o ciklinima 4/6 / cyclin-dependent kinase 4/6
RB	– retinoblastomski protein / retinoblastoma protein
E2F	– elongacijski faktor 2 / elongation factor 2
ER	– estrogenski receptor / estrogen receptor

LITERATURA / REFERENCES

1. Flint SR, Sugarman P, Scully C, Smith JG, Smith MA. The myelodysplastic syndromes. Case report and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Nov;70(5):579–83.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija. Medicinska naklada.* 4. izd. 2017; 333–4.
3. Mc Nerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(9):513–27.
4. Glenthøj A, Ørskov AD, Hansen JW, Hadrup SR, O'Connell C, Grønbaek K. Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):944.
5. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251–62.
6. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871–88.
7. Cardoso F, Costa A, Norton L i sur. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23:489–502.
8. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233–47.
9. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17.
10. Meegdes M, Geurts SME, Erdkamp FLG, Dercksen MW, Vriens BEPJ, Aaldering KNA i sur. The implementation of CDK 4/6 inhibitors and its impact on treatment choices in HR+/HER2- advanced breast cancer patients: A study of the Dutch SONABRE Registry. *Int J Cancer.* 2022;150(1):124–31.
11. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol.* 2018; 18:3.
12. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S A, Awada A, Forrester T i sur. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ breast cancer.* 2019;5(1):5.
13. Slamon D, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S i sur. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015–24.
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N i sur. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K i sur. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–36.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S i sur. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–48.
17. Ban M, Strikić A, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2. *Liječnički vjesnik.* 2019;141(1–2):33–9.
18. Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(16):1183–202.
19. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:40–54.
20. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918793326.
21. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D i sur. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17):5218–24.
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X i sur. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25): 2875–84.

23. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039–48.
24. Anampa J, Haque T, Murakhovskaya I, Wang Y, Bachiashvili K, Papazoglu C i sur. Macrocytosis and dysplastic anemia is associated with the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in metastatic breast cancer. *Haematologica*. 2018;103(3):e98–e102.
25. Nwabudike SM, Edwards CV, Akinboro O, Quinn K, Sarosiek S, Ko N. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (Palbociclib) Induced Aplastic Anemia in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:9249506.
26. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–62.
27. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (MonarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77–90.
28. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL i sur. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO)+ endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15).
29. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M i sur. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231178125.

METASTATSKI HORMON-OSJETLJIVI KARCINOM PROSTATE – ODABIR ADT PARTNERA

MARTINA MLADINOVIĆ¹, Milena Gnjidić², Borislav Belev²

martina.mladinovic@hotmail.com

¹ Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

• Odjel za onkologiju i hematologiju

² Klinički bolnički centar Zagreb

• Klinika za onkologiju

SAŽETAK: *Uvod:* Metastatski hormon osjetljivi rak prostate (mHSRP) može nastati kao de novo (sinkrona) bolest koja prethodno nije bila lokalno liječena androgen deprivacijskom terapijom (AT) te metakrona nakon prethodnog lokalnog liječenja raka prostate. Osnova liječenja je rana kontinuirana androgena deprivacija (ADT) ili kastracija (primjenom LHRH agonista/antagonista ili bilateralnom orhidektomijom). *Rasprava:* Kombinacija primjene ADT uz kemoterapiju (docetaksel) i novu hormonsku terapiju (abiraterona, enzalutamida i apalutamida) pridonijela je poboljšanom ukupnom preživljenju (OS). Studije koje su ispitivale ove lijekove stratificirane su prema CHARTED, LATITUDE i STAMPEDE kriterijima za bolest visokog rizika i velikog volumena te niskog volumena. Značajan primarni cilj ukupnog preživljenja (OS) postignut je primjenom ADT+docetaksel u CHARTED i STAMPEDE studijama. Poboljšanje OS-a postignuto je i u LATITUDE i STAMPEDE studijama primjenom abiraterona uz prednizon i ADT. Učinak abiraterona pokazan je neovisno o volumenu bolesti. Primjena enzalutamida dovela je također do boljeg OS-a, ali i do radiografski boljeg vremena do progresije bolesti (PFS). Apalutamid je ispitivan u TITAN studiji, rezultat je dobar radiološki PFS i OS. Dvije studije faze III koje su danas standard u liječenju (ARASENS i PEACE-1) u bolesnika s visokim rizikom, ispitivale su primjenu triplet terapije ADT+abirateron+docetaksel ili ADT+darolutamid+docetaksel. Za bolest malog volumena, primjena radioterapije ispitivala se u STAMPEDE i HORAD studijama. *Zaključak:* Značajni rezultati dobiveni su gore navedenim zasebnim studijama. Nemamo biomarkera za određivanje ciljane terapije. Novi lijekovi za sobom polučuju i nuspojave. Kako bismo odabrali najbolji lijek za bolesnika trebamo individualno pristupiti bolesniku, razmotriti više faktora, a konačnu odluku donijeti na multidisciplinarnom timu.

Ključne riječi: rak prostate, hormonski osjetljiv, kemoterapija, nova hormonska terapija, androgen deprivirajuća terapija

Uvod

Rak prostate drugi je najčešće dijagnosticiran rak u muškaraca nakon raka pluća te peti najčešći uzrok smrti od raka u svijetu¹. Najčešće se javlja u ranoj fazi i ima indolentan tijek. Procjenjuje se da će do jedne trećine bolesnika s rakom prostate razviti metastaze u nekom trenutku tijekom bolesti². Dok rak prostate ima ukupnu 5-godišnju stopu preživljenja od 98,2%, pacijenti s metastatskom bolešću imaju relativno lošu 5-godišnju stopu preživljenja od 30%³.

Metastatski rak prostate može biti hormonski osjetljiv (mHSRP) ili kastracijski rezistentan (mHRRP). Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate može nastati kao de novo (sinkrona) bolest koja prethodno nije bila lokalno liječena te metakrona nakon prethodnog lokalnog liječenja raka prostate. Bolesnici u tijeku pojave ili progresije bolesti nisu bili na androgen deprivirajućoj terapiji (ADT). Sijelo metastaza najčešće su kosti te limfni čvorovi u i izvan zdjelice.

Rasprava

Terapijske opcije: Znamo da je rak prostate hormonski uvjetovana bolest. Zlatni standard u liječenju je rana kontinuirana androgen deprivirajuća terapija (ADT) (primjena LHRH agonista/antagonista) ili kirurška kastracija (bilateralna orhidektomija). Nema prednosti jedne pred drugom⁴⁻⁷. Cilj je smanjiti vrijednost testosterona na kastracijsku razinu <1,7 nmol/L. Pri aplikaciji LHRH agonista, potrebno je primijeniti antiandrogen (bikalutamid, flutamid ili nilutamid) tijekom 3–4 tjedna kako bi se smanjilo izbijanje testosterona. Naime, primjenom LHRH agonista dolazi najprije do prolaznog porasta razine gonadotropina (LH) i razine testosterona (“izbijanje testosterona”), a potom do potpunog prestanka lučenja gonadotropina što dovodi do sniženja vrijednosti testosterona. LHRH antagonisti izravno blokiraju receptor i nisu povezani s inicijalnom reakcijom “izbijanja”.

Danas se u liječenju mHSRP uz ADT dodaje nova hormonska terapija (terapija usmjerena na androgeni receptor – ARTA) i/ili kemoterapija (KT). Klinička ispitivanja faze III, značajno su pridonijela ukupnom preživljenju (OS) bolesnika. Ispitivanja su se odnosila na dodatak ADT uz docetaksel, abirateron, enzalutamid i apalutamid.

Primjena intermitentne androgen deprivirajuće terapije izvan ispitivanja nije preporučljiva, osim ako postoji teško podnošenje hormonske terapije⁸.

Pri početku liječenja bitno je definirati broj i volumen udaljenih metastaza te Gleason broj. Bolest velikog volumena definira se prisutnošću visceralnih metastaza i/ili ≥ 4 koštane lezije s ≥ 1 izvan tijela kralježaka i zdjelice. Dočim se visokorizična bolest definira kao kombinacija najmanje dva od tri kriterija: Gleason broj ≥ 8 i/ili ≥ 3 koštane metastaze i/ili visceralne metastaze.

Kemoterapijsko liječenje de novo mHSRP velikog volumena docetakselom uz ADT ispitivale su tri studije: CHAARTED, STAMPEDE i GETUG-AFU 15.

Prva studija koja je pokazala dobrobit u OS-u bila je CHAARTED studija. Uspoređivala je ADT naspram ADT uz docetaksel (6 ciklusa) bez prednizona, a obuhvaćala je 790 bolesnika⁹. Analizirani su bolesnici s velikim i malim volumenom bolesti te oni koji su bili na lokalnoj terapiji. Uključeni su bili bolesnici prema CHAARTED kriterijima za veliki volumen bolesti: visceralne metastaze i/ili ≥ 4 koštane lezije (s ≥ 1 izvan tijela kralježaka i zdjelice). Rezultati su pokazali da koriste u OS-u su imali bolesnici s velikim volumenom bolesti za 13,6 mjeseci (HR 0,61) s medijanom vremena praćenja od 53,7 mjeseci u skupini liječenih docetakselom u odnosu na 40,1 mjesec u bolesnika liječenih samo ADT¹⁰. Za bolesnike malog volumena i one na lokalnoj terapiji nije bilo benefita.

STAMPEDE je velika studija, podijeljena u više kategorija i više stupnjeva. Istražuje da li različite vrste liječenja u različitom stadiju poboljšavaju OS kad se dodaju ADT-u. U dijelu koji je ispitivao dodatak docetaksela (6 ciklusa) uz prednizon 10 mg ADT-u rezultiralo je boljim OS-om (HR 0,76) čime je postignut primarni cilj¹¹. Za razliku od CHAARTED studije, uključeni su bolesnici s 2 ili više STAMPEDE kriterija (PSA >40 ng/mL, Gleason ≥ 8 , bolesnici s lokalno uznapređovalom bolešću i M0). Primjena doze prednizona još je jedan različiti kriterij.

GETUG – AFU 15 također je ispitivala dodatak docetaksela (ali s 9 ciklusa) uz ADT naspram ADT. Uključivala je 385 muškaraca, pokazala je poboljšano preživljenje bez progresije PSA (PFS) i radiografski PFS, no bez značajnog poboljšanje OS-a. Smatra se da ova studija nije bila dovoljno snažna za proučavanje učinka docetaksela, a jedan od razloga je taj što je uključivala veći udio bolesnika s manje agresivnom bolešću (gotovo polovica [43%] pacijenata imala je Gleason broj ≤ 7)¹².

Odmakom vremena, nakon kemoterapije, dolazi do pojave ARTA-e koja je najčešće ispitivana u novootkrivenom mHSRP visokog rizika. Dodavanje ARTA-e poboljšava OS za 10 mjeseci.

Prvi istraženi lijek bio je abirateron uz prednizon u 2 studije: LATITUDE i STAMPEDE.

LATITUDE studija provedena je na 1199 bolesnika. Svi pacijenti morali su imati de novo mHSRP visokog rizika prema LATITUDE kriterijima (bolesnici su morali imati barem 2 kriterija). Kriteriji su se odnosili na: ≥ 3 koštanih metastaza ili visceralne metastaze, Gleason broj ≥ 8 . Uspoređivan je abirateron i prednizon (5mg) (A+P) s ADT-om s dvostrukim placebom i ADT-om (samo ADT). U skupini A+P i ADT, OS je iznosio 53,3 mjeseca naspram 36,5 mjeseci; HR 0,66¹³. Abirateron je poboljšao medijan OS za 16,8 mjeseci (49,7 naspram 33,3 mjeseca; HR 0,62) i radiološki PFS za 18 mjeseci (33,1 naspram 14,7 mjeseci; HR 0,46) kod bolesti velikog volumena. Mali broj bolesnika je bio s malim volumenom bolesti, a rezultati su se odnosili na nešto bolji radiološki

PFS. Drugo ispitivanje, STAMPEDE studija, kategorija G, uključivala je bolesnike s M0 i M1 klasifikacijom bolesti te samo 5% bolesnika s relapsom. Tijekom medijana praćenja od 40 mjeseci, A + P i ADT doveli su do poboljšanja OS-a u usporedbi s ADT+placebo (HR 0,63)¹⁴. Ovakav benefit uočen je kod mlađih < 70 godina. Učinak abiraterona pokazan je neovisno o volumenu bolesti. S ovim rezultatima studija, abirateron se nametnuo kao dobra alternativa docetakselu.

Primjenu enzalutamida, snažnog inhibitora androgenih receptora, pokazale su studije ARCHES i ENZAMET. U obje studije bolesnici su randomizirani prema CHAARTED kriterijima i prethodnoj primjeni docetakselu. ENZAMET, provedena na 1125 muškaraca koji su primali ADT+enzlutamid i ADT+nesteroidni antiandrogen (npr. bikalutamid, nilutamid ili flutamid)¹⁵. Tijekom medijana praćenja od 34,2 mjeseca, OS je značajno produžen u skupini s enzalutamidom (HR 0,67) u odnosu na skupinu koja je primala nesteroidni antiandrogen. Također, pokazano je bolje vrijeme do porasta PSA, kliničke i radiološke progresije bolesti. U studiji, 45% bolesnika je dobivalo konkurentni docetaksel, time pokazuje superiornost trojne terapije, značajno je produženo vrijeme do progresije bolesti.

Za razliku od ENZAMET, u ARCHES studiji u placebo skupini nije bio korišten nesteroidni antiandrogen. Dopuštena je sekvencijska primjena enzalutamida nakon završetka docetakselu. Provedena je na 1150 bolesnika, ispitivan je ADT naspram ADT+enzlutamid. Rezultat je značajno poboljšanje radiografskog PFS-a, HR 0.39¹⁶.

Najnovije istraživani lijek nove hormonske terapije je apalutamid. Bolji OS (HR 0,65) i radiološki PFS, postignut je u TITAN studiji koja je ispitivala apalutamid+ADT. Uključivala je 1052 bolesnika prema CHAARTED kriterijima¹⁷.

Za mali volumen bolesti i primjenu radioterapije (RT), uključile su 2 studije, HORRAD i STAMPEDE. Rezultat ADT naspram ADT+RT na primarni tumor u STAMPEDE studiji imala je benefit u PFS-u i OS-u. Primjena RT smanjila je smrtnost za 32%. Kriteriji za STAMPEDE studiju uključivali su manje od 4 koštane presadnice, bez visceralnih metastaza i koštanih presadnica izvan zdjelice i kralježnice ili samo regionalni limfni čvorovi. HORRAD studija za sada nije pokazala značajnu razliku u ukupnom preživljenju.

Benefit primjene trojne terapije kod sinkrono mHSRP bolesti visokog rizika prema STAMPEDE kriterijima (≥ 4 koštane meta ili visceralne metastaze) obuhvaćeno je ARASENS i PEACE-1 studijom.

ARASENS studija (1306 bolesnika), uspoređivala je darolutamid+ADT+ docetaksel sa placebo+ADT+ docetaksel. Pokazan je značajan benefit u OS-u, 40 mjeseci (HR 0,68)¹⁸.

Faza III istraživanja u PEACE – 1 studiji, provedena je na 1173 bolesnika. Bolesnici podijeljeni u 4 grupe: ADT+/- docetaksel naspram ADT+/- docetaksel+abirateron i te dvije grupe plus radioterapija. Primarni cijevi su bili radiografski PFS i OS. Pozitivni rezultati bili su u grupi koja je primala terapiju ADT+docetaksel+abirateron. Statistički značajno poboljšava radiološki PFS, a medijan rPFS je 4,5 godine naspram 2,5 godine (HR 0,54) što je značajan benefit od 2 godine. U podskupini s bolesti visokog rizika bio je bolji OS, HR 0,75, a medijan OS oko 61 mjesec¹⁹. Grupa s dodatkom RT nije pokazala benefit.

Dodavanje abiraterona ADT i docetakselu, značajno poboljšavan ishode te trojna terapija novi standard liječenja za bolesnike s bolešću visokog rizika mHSRP.

Nuspojave liječenja

Primjena ADT povezana je s umorom, valunzima, bolovima u kostima te s povećanom incidencijom šećerne bolesti i kardiovaskularnih rizika. Dodatak kemoterapije ADT-u (i ARTA-i), dovodi do većeg toksičnog profila što utječe na kvalitetu života. Populacije koje su primale trojnu i dvojni terapiju doživjele su slične stope neutropenije, febrilne neutropenije (FN), umora i neuropatije, iako su se nuspojave stupnja ≥ 3 javile u 63% pacijenata koji su primali trojnu terapiju u odnosu na 52% pacijenta liječenih dvojnou terapijom. Prema izvješću CHAARTED studije prijavljena je stopa FN od 6%. Ispitivanje STAMPEDE pokazalo je stopu FN-a od 15%²⁰. Najčešća nuspojava primjene abiraterona i enzalutamida bila je hipertenzija. Od ostalih nuspojava uz primjenu abiraterona navode se: hipokalemija, edemi, hepatotoksičnost i srčani poremećaji (fibrilacija atrijska). Kod apalutamida najčešće se pratio osip, umor te hipotireoza.

Zaključak

Većina gore navedenih studija polučila je dobre rezultate OS-a primjenom kombinacijske terapije. No, kome dati koju terapiju? Jedan od vodećih prediktivnih čimbenika u odabiru liječenja je svakako volumen bolesti. Nove studije etablirale su trojnu terapiju kao prvolinijski standard liječenja. Za sinkronu bolest velikog volumena, visokog rizika, u dobro kondicioniranih, mlađih bolesnika, danas se daje prednost trojnoj terapiji. Stan-

dard liječenja za bolest niskog rizika i volumena je primjena ADT+ARTA ili ADT+RT primarnog tumora. Za starije, krhke bolesnike preporuka je samo ADT.

U nedostatku međusobno uspoređivanih studija i pronalaska biomarkera koji bi nam pomogao odabrati najoptimalniju terapiju za bolesnika pristup liječenja treba biti individualiziran. Nakon procjene rizika i volumena bolesti, treba uzeti u obzir opće stanje bolesnika, dob, komorbiditete, toksični profil lijeka, dostupnost terapije a odluku treba donijeti na multidisciplinarnom timu.

METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER – CHOOSING AN ADT PARTNER

MARTINA MLADINović¹, Milena Gnjidić², Borislav Belev²

martina.mladinovic@hotmail.com

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

²University Hospital Zagreb
• Department of Oncology

ABSTRACT: *Introduction:* Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSRP) may arise as a de novo (synchronous) disease previously intreated locally with androgen deprivation therapy (ADT) and metachronous following prior topical treatment of prostate cancer. The basis of treatment is early continuous androgen deprivation (ADT) or castration (using LHRH agonists/antagonists or bilateral orchiectomy). *Discussion:* Combination of ADT (as a gold standard) with chemotherapy (docetaxel) and novel hormone therapy (abiraterone, enzalutamide and apalutamide) improved overall survival (OS). Studies examining these drugs have been stratified according to the CHARTED, LATITUDE, and STAMPEDE criteria for high-risk, high-volume, and low-volume disease. A significant primary goal of OS was achieved using ADT+ docetaxel, which was carried out in the CHARTED and STAMPEDE studies. Improvement of OS was achieved in both LATITUDE and STAMPEDE studies with abiraterone, prednisone and ADT. The effect of abiraterone was demonstrated independently of the disease volume. Administration of enzalutamide not only led to better OS, but also to radiographically better time to disease progression (PFS). Apalutamide was investigated in the TITAN study, the result is good radiological PFS and OS. Two Phase III studies that are now standard of treatment (ARASENS and PEACE-1) in high-risk patients investigated the use of triplet therapy ADT+ abiraterone + docetaxel or ADT+darolutamide+docetaxel. For low-volume disease, the use of radiation therapy has been investigated in STAMPEDE and HORAD studies. *Conclusion:* Significant results were obtained from studies mentioned above. We don't have biomarkers to determine the targeted therapy. New drugs also cause side effects. To choose the best medicine for the patient, we need to approach the patient individually, consider several factors, and make the final decision on a multidisciplinary team.

Keywords: prostate cancer, hormone sensitive, chemotherapy, new hormone therapy, ADT

Introduction

Prostate cancer is the second most diagnosed cancer in men after lung cancer and the fifth most common cause of cancer-related death worldwide¹. It often presents in the early stages and has an indolent course. It is estimated that up to one-third of prostate cancer patients will develop metastases at some point during the disease². While prostate cancer has an overall 5-year survival rate of 98.2%, patients with metastatic disease have a relatively poor 5-year survival rate of 30%³.

Metastatic prostate cancer can be hormone-sensitive (mHSPC) or castration-resistant (mCRPC). Metastatic hormone-sensitive prostate cancer can arise as *de novo* (synchronous) disease, previously untreated locally, or metachronous after prior local treatment for prostate cancer. Patients were not on androgen deprivation therapy (ADT) when diagnosed with metastatic disease or progression. The most common sites of metastasis are bones and lymph nodes in and around the pelvis.

Discussion

Therapeutic options: We know that prostate cancer is a hormonally driven disease. The gold standard in treatment is early continuous androgen deprivation therapy (ADT) (the use of LHRH agonists/antagonists) or

surgical castration (bilateral orchidectomy). There is no advantage of one over the other⁴⁻⁷. The goal is to reduce the testosterone level to a castration level of <1.7 nmol/L. When administering LHRH agonists, it is necessary to use an antiandrogen (bicalutamide, flutamide, or nilutamide) for 3–4 weeks to suppress the testosterone surge. Namely, the use of LHRH agonists initially leads to a transient increase in gonadotropin (LH) and testosterone levels (“testosterone flare”), followed by a complete cessation of gonadotropin secretion, which results in a decrease in testosterone levels. LHRH antagonists directly block the receptor and are not associated with the initial “flare” reaction.

Today, in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), new hormonal therapy (androgen receptor-targeted therapy – ARTA) and/or chemotherapy (CT) are added to ADT. Phase III clinical trials have significantly contributed to overall patient survival (OS). Studies have focused on the addition of ADT to docetaxel, abiraterone, enzalutamide, and apalutamide.

The use of intermittent androgen deprivation therapy outside of clinical trials is not recommended unless there is poor tolerance of hormonal therapy⁸.

At the beginning of treatment, it is essential to define the number and volume of distant metastases and the Gleason score. Large volume disease is defined by the presence of visceral metastases and/or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 outside the spine and pelvis. High-risk disease is defined as a combination of at least two of the three criteria: Gleason score ≥ 8 and/or ≥ 3 bone metastases and/or visceral metastases.

Chemotherapy treatment for de novo high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with docetaxel in addition to ADT was investigated in three studies: CHAARTED, STAMPEDE, and GETUG-AFU 15.

The first study that demonstrated a survival benefit was the CHAARTED study, which compared ADT alone to ADT with docetaxel (6 cycles) without prednisone, involving 790 patients⁹. Patients with both high and low disease volume, as well as those who had undergone local therapy, were analyzed. Patients were included based on the CHAARTED criteria for high disease volume, which included visceral metastases and/or ≥ 4 bone lesions (≥ 1 outside the spine and pelvis). The results showed that patients with high disease volume had a 13.6-month OS benefit (HR 0.61) with a median follow-up of 53.7 months in the docetaxel-treated group compared to 40.1 months in patients treated with ADT alone. There was no benefit for patients with low volume disease or those on local therapy¹⁰.

STAMPEDE is a large study divided into multiple categories and stages. It investigates whether different types of treatments in different stages improve OS when added to ADT. In the part that examined the addition of docetaxel (6 cycles) with prednisone 10 mg to ADT, it resulted in improved OS (HR 0.76), achieving the primary endpoint¹¹. Unlike the CHAARTED study, patients meeting two or more STAMPEDE criteria (PSA > 40 ng/mL, Gleason ≥ 8 , locally advanced disease, and M0) were included. The use of prednisone dose is another differentiating factor.

GETUG-AFU 15 also investigated the addition of docetaxel (with 9 cycles) to ADT versus ADT alone. It included 385 men and showed improved progression-free survival (PFS) and radiographic PFS but no significant improvement in OS. This study is considered not to have been robust enough to study the effect of docetaxel, in part because it included a higher proportion of patients with less aggressive disease (nearly half [43%] of patients had Gleason scores ≤ 7)¹².

With the passage of time, following chemotherapy, androgen receptor-targeted therapy (ARTA) is introduced and has been most studied in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Adding ARTA improves overall survival (OS) by 10 months.

The first investigated drug was abiraterone with prednisone in two studies: LATITUDE and STAMPEDE.

The LATITUDE study involved 1199 patients. All patients had to have de novo high-risk mHSPC according to LATITUDE criteria (patients had to meet at least 2 criteria). The criteria related to: ≥ 3 bone metastases or visceral metastases, Gleason score ≥ 8 . Abiraterone and prednisolone (5mg) (A + P) were compared to androgen deprivation therapy (ADT) with a double placebo and ADT alone. In the A+P and ADT group, OS was 53.3 months compared to 36.5 months; HR 0.66¹³. Abiraterone improved median OS by 16.8 months (49.7 vs. 33.3 months; HR 0.62) and radiographic PFS by 18 months (33.1 vs. 14.7 months; HR 0.46) in cases of high-volume disease. There were few patients with low volume disease, and the results showed slightly better radiographic PFS. The second study, the STAMPEDE study, category G, included patients with M0 and M1 disease classification, with only 5% of patients in relapse. Over a median follow-up of 40 months, A + P and ADT led to improved OS compared to ADT+placebo (HR 0.63)¹⁴. This benefit was observed in patients younger than 70 years. The effect of abiraterone was shown to be independent of disease volume. With these study results, abiraterone has emerged as a good alternative to docetaxel.

The use of enzalutamide, a potent androgen receptor inhibitor, has been demonstrated in the ARCHES and ENZAMET studies. In both studies, patients were randomized according to CHAARTED criteria and prior docetaxel treatment.

In the ENZAMET study, conducted with 1125 men receiving ADT+enzalutamide and ADT+non-steroidal antiandrogen (e.g., bicalutamide, nilutamide, or flutamide)¹⁵, over a median follow-up of 34.2 months, OS was significantly extended in the enzalutamide group (HR 0.67) compared to the group receiving a non-steroidal antiandrogen. It also demonstrated a better time to PSA rise, clinical and radiological disease progression. In the study, 45% of patients received concurrent docetaxel, indicating the superiority of combination therapy and significantly extending the time to disease progression.

In contrast to ENZAMET, in the ARCHES study, a non-steroidal antiandrogen was not used in the placebo group. Sequential use of enzalutamide after the completion of docetaxel was allowed. It was conducted with 1150 patients, comparing ADT to ADT+enzalutamide. The result showed a significant improvement in radiographic PFS, with HR 0.39¹⁶.

The latest investigational drug in new hormonal therapy is apalutamid. Improved OS (HR 0.65) and radiographic PFS were achieved in the TITAN study, which investigated apalutamid+ADT. It included 1052 patients according to CHAARTED criteria¹⁷.

For low-volume disease and the use of radiotherapy (RT), two studies were included: HORRAD and STAMPEDE. The result of ADT compared to ADT+RT on the primary tumor in the STAMPEDE study showed a benefit in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The use of RT reduced mortality by 32%. The criteria for the STAMPEDE study included fewer than 4 bone metastases, no visceral metastases, and bone metastases outside the pelvis and spine or only regional lymph nodes. For now, the HORRAD study has not shown a significant difference in overall survival.

The benefit of using combination therapy in synchronous high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) according to STAMPEDE criteria (≥ 4 bone metastases or visceral metastases) was addressed by the ARASENS and PEACE-1 studies. In the ARASENS study (1306 patients), darolutamide + ADT + docetaxel was compared to placebo + ADT + docetaxel. A significant benefit in OS was demonstrated, with 40 months (HR 0.68)¹⁸.

Phase III research in the PEACE-1 study, conducted with 1173 patients, categorized patients into four groups: ADT+/- docetaxel versus ADT+/- docetaxel + abiraterone, and these two groups with or without radiotherapy. The primary endpoints were radiographic PFS and OS. Positive results were seen in the group receiving ADT + docetaxel + abiraterone. It significantly improved radiographic PFS, with a median rPFS of 4.5 years compared to 2.5 years (HR 0.54), representing a significant benefit of 2 years. In the subgroup with high-risk disease, there was better OS, with an HR of 0.75 and a median OS of approximately 61 months¹⁹. The group with the addition of RT did not show a benefit.

The addition of abiraterone to ADT and docetaxel significantly improves outcomes, making triple therapy the new standard of care for high-risk mHSPC patients.

Treatment side effects

The use of (ADT) is associated with fatigue, hot flashes, bone pain, and an increased incidence of diabetes and cardiovascular risks. Adding chemotherapy to ADT (and ARTA) results in a higher toxicity profile, which affects the quality of life. Populations receiving triple and dual therapy experienced similar rates of neutropenia, febrile neutropenia (FN), fatigue, and neuropathy, although adverse events of grade ≥ 3 occurred in 63% of patients receiving triple therapy compared to 52% of patients treated with dual therapy. According to the CHAARTED study, which reported an FN rate of 6%, the STAMPEDE trial demonstrated an FN rate of 15%²⁰. The most common side effects of using abiraterone and enzalutamide were hypertension. Other reported side effects of abiraterone include hypokalemia, edema, hepatotoxicity, and heart issues (atrial fibrillation). Apalutamide use was most frequently associated with rash, fatigue, and hypothyroidism.

Conclusion

Most of the studies mentioned above have yielded positive overall survival (OS) outcomes with combination therapy. However, the key question that arises is, which therapy to administer to whom? One of the leading predictive factors in treatment selection is undoubtedly the disease volume. Recent studies have established triple therapy as the first-line standard of care. For synchronous disease with a large volume and high risk, particularly

in well-conditioned, younger patients, triple therapy is now favored. The standard treatment for low-risk and low-volume disease involves the use of androgen deprivation therapy (ADT) combined with androgen receptor-targeted therapy (ARTA) or ADT plus radiation therapy to the primary tumor. For older, fragile patients, the recommendation is ADT alone.

In the absence of directly comparable studies and the identification of biomarkers to help select the optimal therapy for a patient, the approach to treatment must be personalized. After assessing the risk and disease volume, considerations should include the patient's overall health, age, comorbidities, drug toxicity profile, treatment availability, and the decision should be made in consultation with a multidisciplinary team.

LITERATURA / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209–49.
2. Hahn AW, Hale P, Rathil N, Agarwal N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):559–65.
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts Prostate Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997; 79: 235–46.
5. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991; 67: 502–8.
6. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology.* 1995; 46: 220–26.
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102: 1531–8.
8. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int.* 2012;110(9):1262–9.
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
10. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hanh NM et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(11):1080–7.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
12. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–58.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686–700.
14. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–51.
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–31.
16. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–86.
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Ha Chung B, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24.
18. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132–42.
19. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695–707.
20. Rush HL, Cook AD, Brawley CD, Murphy L, Macnair A, Millman R et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6_suppl 14–14). 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.14.