

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/53



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P3-0289
<b>Naslov programa</b>	Značilnosti malignih neoplazem, pomembne za diagnozo ter napoved poteka bolezni in izida zdravljenja
<b>Vodja programa</b>	10330 Nikola Bešič
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	19210
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2013
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Osnovni cilj našega raziskovalnega programa je bil ovrednotiti uporabnost histopatologije, citologije, imunohistokemije, imunocitokemije, pretočne in slikovne citometrije ter molekularnobioloških in molekularnogenetskih preiskave pri diagnozi, napovedi poteka bolezni ter načrtovanju in napovedi izida zdravljenja. Naše raziskave dopolnjujejo ostale diagnostične metode, kar pripomore k bolj učinkovitemu in zato za bolnika bolj sprejemljivemu in marsikdaj cenejšemu zdravljenju. Številne raziskave smo izvedli na področju patologije limfoma, levkemije, raka dojke, tumorjev in raka ščitnice, malignega melanoma, raka vratu maternice, malignega mezotelioma, raka želodca, sarkomov in zasevkov v jetrih. Razen na področju limfomov, levkemij in raka dojke smo v preteklem raziskovalnem področju intenzivneje raziskovali molekularnobiološke značilnosti tumorjev ščitnice, malignega mezotelioma in raka želodca. Da bi lažje izpeljali

zastavljene cilje, smo v obdobju od leta 2009 do leta 2013 v našo programsko skupino vključili tudi klinike in radiologinjo. V sodelovanju z njimi smo izvedli številne raziskave. Izsledke naših novih in izboljšanih metod smo takoj vključili v rutinsko laboratorijsko in klinično prakso. Naše izboljšane laboratorijske metode na področju pretočne citometrije, tkivnih mrež in matičnih celic pa so postale zanimive tudi za raziskovalce iz drugih programskih skupin, zato tvorno sodelujemo tudi pri njihovih raziskavah.

ANG

The basic objectives of our research program were the importance and usefulness of evaluation histopathology, cytology, immunohistochemistry, immunocytochemistry, flow and image cytometry, molecular biology and molecular genetic investigations in the diagnosis and the prognosis of the disease and the planning and prediction of treatment outcome. Numerous studies were done on the field of pathology of malignant lymphoma, leukemia, breast cancer, tumors and cancer of the thyroid gland, malignant melanoma, cervical cancer, malignant mesothelioma, gastric cancer, sarcomas and liver metastasis. Our research in the field of molecular biology of lymphoma, leukemia and breast carcinoma was expanded in the last time also in the field of molecular biology of thyroid tumors, malignant mesothelioma and gastric carcinoma. Our studies complement the other diagnostic methods which contributes to a more efficient and therefore more acceptable to the patient and often cheaper treatment. Therefore, in the period between year 2009 and 2013 also clinicians and a radiologist became members of our program. In cooperation with them numerous studies were conducted. As a result, our new and improved methods and findings were immediately transferred to routine laboratory and clinical practice. Our improved laboratory techniques in the field of flow-cytometry, tissue and stem cells are useful also for researchers from other program groups, so we are active participants in their studies.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu<sup>2</sup>

SLO

Skoraj vse zastavljene cilje smo v skladu s predvidenim planom celoti izvedli, veliko ciljev pa zaradi izboljšanja sodelovanja s kliniki in podaljšanega obdobja financiranja tudi presegli. Osnovni cilj našega raziskovalnega programa je bil ovrednotiti uporabnost histopatologije, citologije, imunohistokemije, imunocitokemije, pretočne in slikovne citometrije ter molekularnobioloških in molekularnogenetskih preiskave pri diagnozi, napovedi poteka bolezni ter načrtovanju in napovedi izida zdravljenja. Naše raziskave dopolnjujejo ostale diagnostične metode, kar pripomore k bolj učinkovitemu in zato za bolnika bolj sprejemljivemu in marsikdaj cenejšemu zdravljenju. Zato v preteklem obdobju v sodelovanju z radiologi in kliniki izvedli še številne raziskave. Izsledke naših novih in izboljšanih metod smo takoj vključili v rutinsko laboratorijsko in klinično prakso.

#### **Limfomi in levkemije**

S kvantitativno pretočno citometrijo ugotovljena ekspresija antigena CD20 pri bolnikih z B limfomom ima napovedno vrednost. Ugotovili smo, da imajo bolniki, ki so imeli popoln odziv na zdravljenje z rituksimabom višjo ekspresijo antigena CD20 v primerjavi s tistimi, pri katerih je bila dosežena le stabilizacija bolezni po rituksimabu (COBISS 1085563). Ugotovili smo, da preiskava kostnega mozga s šestbarvnim pretočnim citometrom sicer omogoča analizo subpopulacij B celic, a ima zaradi napake pri vzorčenju lahko lažno negativen rezultat, predvsem v primeru majhnih infiltratov limfoma v kostnem mozgu (COBISS 1352571).

Vrednotenje apoptoze celic v 30 vzorcih primarnega kostnega mozga pri diseminiranem plazmocitomu je pokazalo, da lahko s kombinacijo CD38/CD138-positivnih protiteles in izključitvijo celičnih motenj povečamo zanesljivost pri selektivnem vrednotenju celične

apoptoze (COBISS 818092).

V limfocitih krvnih vzorcev 13-ih bolnikov s kronično mieloično levkemijo smo spremljali tarčno zdravljenje z imatinibom. Izmerili smo znotrajcelične koncentracije zdravila imatinib. Te in nadaljnje meritve bodo omogočile raziskave dejavnikov, ki lahko, poleg koncentracije krvne plazme, vplivajo na odziv posameznika na zdravljenje z imatinibom. Na osnovi teh meritev bi bila možna individualizacija odmerjanja zdravila (COBISS 3441521).

### **Rak dojk**

S citospini iz celičnih linij z znanim HER2 statusom smo optimizirali FISH metodo za določitev HER2 statusa v citoloških vzorcih (COBISS 1006459). V rutinsko prakso smo uvedli določanje ekspresije HER2 pri raku dojk na citološkem materialu (COBISS 815995, COBISS 1166459). Citospin in enoslojna preparacija so bile boljše od neposrednih brisov pri določanju estrogenskih in progesteronskih receptorjev. Potrebna so natančna priporočila glede določitve ER/PR in zunanje kontrole citološkega materiala, da bi rezultati citološke analize lahko postali dovolj zanesljivi za uporabo v klinični praksi (COBISS 1438587).

Z našo študijo smo dokazali, da adenoidnocistični raki nimajo ekspresije za HER2, estrogenski receptor ali topoizomerozo II $\alpha$ , zato ni verjetno, da bi odgovorili na tarčna zdravila za te tarče. (COBISS1026683).

Izdelali smo tri nomograme za napoved prisotnosti zasevkov v nevarovalni bezgavki. Ultrazvočna preiskava pazduhe je bil neodvisni napovedni dejavnik za prisotnost zasevkov v preostalih bezgavkah. (COBISS 812667). Naše podatke o napovedni vrednosti biopsije varovalne bezgavke na prisotnost zasevkov v preostalih bezgavkah smo v sodelovanju s tujimi partnerji vključili v multicentrično validacijo glede napovedi tveganja za prisotnost zasevkov v nevarovalnih bezgavkah (COBISS 1532027, COBISS 1467003).

Osem napovednih modelov, ki ocenjujejo tveganje za zasevek v nonsentinel bezgavki (nonSB) pri bolnicah z rakom dojke in zasevkom v sentinel bezgavko (SB) so testirali v večih ustanovah. Podatke 200 zaporednih bolnic z metastazami v SB v pazdušnih bezgavkah iz vsake od 5-ih sodelujočih centrov, od tega so bili štirje iz tujine, so bile ocenjene z napovednimi modeli za oceno zasevkov v nonSB. V različnih ustanovah so bile prisotne razlike v porazdelitvi večine parametrov, ki se uporabljajo v napovednih modelih. Obstajali so tudi velike razlike v deležu primerov so bile razvrščene kot nizko tveganje za zasevek v nonSB. Vsak napovedni model, ki ga bolniki in zdravniki uporabljamo v klinični praksi za odločitev o nadaljnjem zdravljenju pazduhe pri SB pozitivnih bolnicah mora biti preverjen v individualni instituciji; na ta način lahko ugotovimo, kateri napovedni model je najboljši v različnih institucijah (COBISS 1291899).

Bolnice z rakom dojk in sladkorno boleznijo so starejše, imajo večji body mass index in višji stadij bolezni kot bolnice z rakom dojk brez sladkorne bolezni (COBISS 1154683). Bolnice zdravljene z metforminom imajo redkeje lobularni rak dojke kot bolnice, ki metformina niso dobile (COBISS 1361531). Dolgo delujoči insulin glargin ni vplival na progres raka dojke (COBISS 1278075).

Bolniki s sladkorno boleznijo na metforminu, s sladkorno boleznijo brez metformina in kontrolna skupina so imeli drugačne molekularne podtipе raka dojke ( $p = 0,01$ ): luminalni podtip je bil prisoten v 78%, 83% in 71%, luminalni B v 12,6%, 9% in 11%, HER-2 v 0,8%, 1,6% in 8%, in trojno-negativni/bazalnocelični podtip v 8,6%, 6,4% in 10%. Naši podatki kažejo, da dolgotrajna uporaba metformina korelira z molekularnim podtipom

raka dojke pri diabetikih v primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo, ki niso na metforminu in bolniki brez sladkorne bolezni. Vendar pa je najverjetneje različna porazdelitev molekulskih podtipov raka dojke v teh treh skupinah bolnikov posledica drugih dejavnikov tveganja za raka dojke, kot sta starost bolnikov in debelost (COBISS 1611899).

Poročali smo o primeru bolnice z lobularnim rakom dojke z zasevkom v povrnje ležeč pleksiformni Schwanom kot prvi dokaz o okultnem raku dojke (COBISS 1205883).

Z našo prospektivno randomizirano študijo o pojavnosti kronične bolečine po neprekinjeni lokalni anesteziji v primerjavi s standardnim sistemskim zdravljenjem bolečine po aksilarni limfadenektomiji ali primarni rekonstrukciji s tkivnim razširjevalcem smo pri 120 bolnicah z rakom dojke ugotovili, da patomorfologija tumorja ni v korelaciji s kronično bolečino (COBISS 1577339, COBISS1699963).

Populacija starejših ljudi se povečuje in tako je tudi s populacija bolnic z rakom dojke starih  $\geq 80$  let. Namen naše retrospektivne raziskave, katero smo napravili v sodelovanju z Inštitutom za Radiologijo in Onkologijo v Beogradu, je bil ugotoviti najbolj primerno kirurško zdravljenje raka dojke pri 154 bolnicah starih  $\geq 80$  let in določiti njihovo preživetje. V srednjem času spremljanja 5,3 let je 31% bolnic umrlo zaradi raka dojke, medtem ko je 28% bolnic umrlo zaradi drugih vzrokov. Polovica naših bolnic s slabo diferenciranim rakom dojke, ali z estrogen receptor negativnim tumorjem je umrla zaradi raka dojke. Multivariatna statistična analiza je pokazala, da so neodvisni napovedni dejavniki za specifično preživetje bolnic z rakom dojke: patološki T-stadij, patološki N-stadij in estrogenski receptorji. Kratko specifično preživetje glede raka dojke kaže, da je pri bolnicah starih  $\geq 80$  let rak dojke z zasevki v pazdušnih bezgavkah lahko agresivna bolezen (COBISS 1361787)

### Ščitnica

Neodvisni napovedni dejavniki za raka ščitnice pri bolnikih s folikularno neoplazmo so: starost bolnikov manj kot 45 let, solitarni tumor in predoperativna koncentracija tiroglobulina več od 400 ng/ml (COBISS 1120891), pri bolnikih z neoplazmo Hürthlejevih celic ščitnice pa: starost nad 65 let in koncentracija tiroglobulina več kot 1000 ng/mL (COBISS 931707).

Na osnovi analize 45 obdukcijskih zapisnikov smo ugotovili, da anaplastični rak največkrat zaseva v pljuča. Povprečno število lokalizacij zasevkov je bilo 4,02 ( $\pm 2,75$ ). Zasevke smo našli vsaj v dveh organih pri 84% bolnikov (COBISS 1507195).

Uredništvo ugledne revije Thyroid nas je povabilo, da smo napisali pregledni članek zasevkih raka ščitnice v mrežnico ali orbito (COBISS 1506939).

Z neoadjuvantnim zdravljenjem s citostatiki dosežemo zmanjšanje tumorja za več kot polovico pri 44% bolnikov s papilarnim rakom (COBISS 1453691) in pri 45% bolnikov s folikularnim ali Hürthlejevim rakom ščitnice (COBISS 1181307).

Iz tumorjev šestih bolnikov (3 z in 3 brez oddaljenih zasevkov) z rakom Hürthlejevih celic ščitnice smo izdelali knjižnico amplikonov PCR, ki pokrivajo 739 različnih mutacij v 46 ciljnih genih. V primarnih tumorjih bolnikov z oddaljenimi zasevki smo našli mutacije v naslednjih genih: EGFR (3 od 3 vzorcev), ATM (2 od 3), FGFR2 (2 od 3), RET (2 od 3), c-KIT (1 od 3), VEGF (1 od 3), MET (1 od 3), NRAS (1 od 3), PIK3CA (1 od 3), PTEN (1 od 3) in p53 (1 od 3). V primarnih tumorjih bolnikov brez metastaz so bile mutacije prisotne v genih: EGFR (2 od 3), ATM (1 od 3), FGFR2 (3 od 3), RET (2 od 3), c-KIT (1 od 3), VEGF (1 od 3), PIK3CA (1 od 3) in p53 (1 od 3).

V sodelovanju s kirurgi iz Beograda smo publicirali, da ima papilarni rak ščitnice, ki leži

v piramidnem režnju le 0,4% bolnikov s papilanim rakom ščitnice. V nobenem od treh bolnikov ni zaseval v lateralni vratni compartment (COBISS 1608827).

### **Maligni melanom**

Med bolnikih, ki so kandidati za biopsijo varovalne bezgavke zaradi malignega melanoma, imajo bolniki, ki so imeli pred operacijo ultrazvočno (UZ) negativne bezgavke redkeje zasevke v bezgavkah in daljše preživetje kot tisti, pri katerih UZ preiskava ni bila opravljena (COBISS 29627609). Z UZ preiskavo melanoma lahko ugotovimo, če je leta globji od 1 mm (COBISS 903547).

### **Rak vratu maternice**

Med 162 bolnicami z novo odkritim rakom vratu maternice je imelo 68 žensk (42%) vsaj en negativen bris ali nizek gradus, atipičen ali nezadosten bris odvzet od 140 mesecev pred postavitvijo diagnoze raka materničnega vratu. Ženske s predhodno citologijo so imele večjo verjetnost raka v prvem stadiju kot tiste brez citologije (COBISS 478627).

### **Maligni mezoteliom**

Epiteloidni histološki tip mezotelioma je edini dejavnik, ki je bil povezan z boljšo prognozo in daljšim obdobjem navidezne ozdravitve in celokupnega preživetja pri bolnikih zdravljenih z dolgimi infuzijami gemcitabina in cisplatina. Glede na sprejemljivo toksičnost, veliko učinkovitost in razumno ceno gre za zelo obetavno zdravljenje (COBISS 1199995, COBISS 1180795)

Arhivske vzorce plevralnega mezotelioma 101 bolnikov smo imunohistokemično analizirali glede ekspresije survivina v jedrih celic, označevalca za proliferacijo Ki-67 in za apoptozo z aktivno kaspazo-3. Survivin je bil močno izražen v jedrih tumorskih celic v vseh vzorcih, kar je bilo povezano tako z apoptozo kot s proliferacijo, vendar ni imel velike napovedne vrednosti. Bolniki, ki so se odzvali na kemoterapijo, so imeli bistveno bolj izražen survivin v primerjavi z bolniki s progresivno boleznijo. Ekspresija survivina bi lahko bil napovedni dejavnik za odziv na zdravljenje, vendar ni imel prognostičnega pomena pri malignem plevralnem mezoteliomu (COBISS 512333881).

### **Želodec**

V rutinsko rabo smo uvedli metodo določitve prisotnosti HER2 antigena s tkivnimi mrežami in FISH pri raku želodca in raku ezofagogastričnega prehoda (COBISS 1399163).

### **Sarkomi**

Agiosarkome težko dokažemo citološko, če nimajo tipične dvojne vretenastocelične in epiteloidne celične populacije in se pojavijo v tkivih, v katerih so karcinomi pogosti (COBISS 855931).

V skupini 37-ih bolnikov z metastatskim sarkomom v pljučih smo ugotavljali, kateri dejavniki so po operaciji pljuč povezani z daljšim preživetjem brez bolezni in celokupnim preživetjem. Med 54 opravljenimi kirurškimi posegi je bilo 44 metastazektomij, šest lobektomij, ena bilobektomija in tri pulmektomije. Petletno preživetje brez bolezni je bilo 19%, celokupno preživetje pa 35%. Multivariatna analiza je pokazala, da sta bili popolna resekcija in omejenost bolezni le na pljuča, povezana z boljšo prognozo.

### **Tumorji jeter**

Razvili smo tri algoritme za načrtovanje zdravljenja, ki temelji na elektroporaciji globoko ležečih tumorjev in na samodejni segmentaciji slik jeter z MRI. Algoritmi so bili optimizirani z uporabo sedmih s strani radiologa ročno segmentiranih primerov, katere smo uporabili za učenje algoritma. Uporaba algoritmov je bila potrjena na dodatnih štiri primerih, ki prej niso bili vključeni v optimizacijo nabora podatkov. Predstavljeni rezultati

kažejo, da lahko bolnikove slike jeter, ki niso bili vključene v učni množici, uspešno segmentiramo s pomočjo naših treh algoritmov (COBISS 10019668).

#### **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

SLO

Skoraj vse zastavljene cilje smo v skladu s predvidenim planom celoti izvedli, veliko ciljev pa zaradi izboljšanja sodelovanja s kliniki in podaljšanega obdobja financiranja tudi presegle. Glavni cilji našega raziskovalnega programa so bili evalvacija koristnosti in uporabnosti imunohistokemije, pretočne citometrije in molekularne patologije v diagnostiki, napovedi poteka bolezni in načrtovanju zdravljenja določenih vrst raka (rak dojke, rak ščitnice, tumorji mehkih tkiv, limfatične in hematopoetske neoplazme) ter korelacija izsledkov teh metod s "klasičnimi" morfološki lastnostmi neoplazem.

V sklopu programa smo v sodelovanju z radiologi in kliniki izvedli še številne raziskave o napovednih in prognostičnih dejavnikih za izboljšanje diagnostike in zdravljenja bolnikov rakom. Izsledke naših novih in izboljšanih metod samo ob dobrem sodelovanju z ostalimi, ki sodelujejo v diagnostiki in zdravljenju lahko na ta način takoj prenesemo v rutinsko klinično rabo. Da bi to lažje izpeljali, smo našo programsko skupino vključili predstojnico oddelka za Radiologijo Onkološkega inštituta dr. Majo Marolt Mušič in izkušene zdravnike in raziskovalce (dr. Bešič, dr. Zwitter in dr. Kovač), ki se ukvarjajo z zdravljenjem boleznimi dojke, ščitnice, melanoma, pljuč in mezotelioma.

V obdobju 2009-2013 so bili člani programske skupine avtorji ali soavtorji 107 znanstvenih ali strokovnih člankov, objavljenih v revijah, ki jih indeksira SCI, od tega 27 v prvi četrtini revij ustrezne vsebinske kategorije in 4 med prvimi 5% ustrezne vsebinske kategorije. Člani programske skupine so avtorji 28 samostojni strokovnih sestavkov ali poglavij v monografski publikaciji, urednik knjige, ki je izšla pri založbi Springer (COBISS 1353595) in odgovorni urednik mednarodne revije (COBISS 32649472). Dr. Zwitter je član uredništva treh mednarodnih revij, dr. Bešič je bil gostujoči urednik ene številke mednarodne revije Journal of thyroid research, dr. Vrščajeva je bila glavni in odgovorni urednik slovenske revije Onkologija.

Naši člani so sodelovali pri pripravi pripravi in izvedbi državnega programa DORA (odkrivanje zgodnjega raka dojke) in ZORA (odkrivanje zgornjega raka materničnega vratu) in izdelavi Smernic za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi, raka materničnega vratu, in raka dojk in napisali vodnik za bolnike/ce na poti okrevanja za Rak rodil (COBISS 254442752), Rak pljuč (COBISS 248326400) in Rak ščitnice (COBISS 244511232).

Člani programske skupine so bili v obdobju 2009-2013 mentorji ali somentorji pri uspešno zaključenih štirih doktoratih znanosti, enem magisteriju pri mladem raziskovalcu in 16 dipomskih nalogah. Dr. Lavrenčak je bil v skupini, ki je patentirala dva patenta. Člani programske skupine so organizirali dve znanstveni srečanja in uredili zbornike prispevkov:

4. kongres hematologov in transfuziologov Slovenije z mednarodno udeležbo; 12.14.april 2012

Novosti v citopatologiji : most med kliniko in diagnostično patologijo; 6.7. december 2012

#### **5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine<sup>4</sup>**

V letu 2010 je programska skupina izgubila kar tri raziskovalce. Ena od raziskovalk (prof.dr. Marjetka Uršič Vrščaj) se je konec leta 2010 upokojila, dva raziskovalca naše

programske skupine (doc.dr.Matej Bračko in dr.Snježana Frković-Grazio) pa sta zamenjala delovno organizacijo. Ker je bil doc.dr. Matej Bračko vodja programske raziskovalne skupine, so se ostali člani programske skupine odločili, naj jih vodi prof.dr.Nikola Bešič. Ker je imela skupina doslej težave publicirati izsledke raziskav, smo programsko skupino razširili še z dvema članoma, eden je klinik (prof.dr.Matjaž Zwitter), druga raziskovalka pa je predstojnica Radiološkega oddelka Onkološkega inštituta dr.Maja Mušič. Taka odločitev je bila edina logična, saj želimo izsledke naših raziskav čimprej vključiti v diagnostiko in zdravljenje, strokovni in znanstveni srenji pa želimo tudi čim hitreje z objavami v strokovni literaturi predstaviti naše izsledke. Prof. Zwitter je klinik z bogatimi izkušnjami predvsem glede zdravljenja in raziskovanja raka pljuč. Prav sodelovanje klinikov v naši programski skupini omogoča, da čim hitreje uporabimo izsledke novih metod raziskav iz citološkega in patološkega laboratorija v klinični praksi. Tako lahko sproti preverjamo učinke novih načinov zdravljenja (npr.spremenjenega tipa obsevanja) ali novih izjemno dragih zdravil za katera že v laboratoriju ugotovimo ali so sploh učinkovita pri posameznem bolniku. Dr.Marolt-Mušičeva pa je vodja Oddelka za radiologijo na Onkološkem inštitutu. Pri raziskovanju uspešnosti diagnostike in učinkovitosti zdravljenja ima razen patomorfološke in citološke diagnostike izjemen pomen tudi radiološka diagnostika, saj z novjšimi radiološkimi metodami (npr. sodobni MRI in CT) lahko zelo zgodaj ugotovljamo učinkovitost in trajanje učinka zdravljenja. Če želimo sproti ugotavljati pravilnost patomorfoloških izvidov je radiološka diagnostika nenadomestljiva. Vključitev dr.Marolt-Mušičeve v našo programsko skupino bo omogočila številne nove raziskave s katerimi se ukvarjamo člani naše skupine. Leta 2013 se je programski skupini pridružil še radioterapevt Vilijem Kovač, tako da smo seintenzivneje začeli ukvarjati z mezoteliomi.

## 6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	1467003	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Multicentrična validacija različnih napovednih orodij za prizadetost nevarovalne bezgavke z rakom dojke
		<i>ANG</i>	International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer
	Opis	<i>SLO</i>	Z multicentrično raziskavo smo primerjali osem napovednih modelov za določanje rizika prizadetosti nevarovalne bezgavke z rakom dojke. Podatke o zaporednih 200 bolnicah z zasevkom raka dojke v varovalno bezgavko in z aksilarno limfadenektomijo iz petih centrov smo vnesli v modele za določanje verjetnosti prizadetosti nevarovalne bezgavke. Med različnimi centri so bile bistvene razlike glede porazdelitve dejavnikov, katere smo vnesli v napovedne modele. Med različnimi napovednimi modeli so bile istvene razlike tudi glede ocene tveganja za prizadetost nevarovalne bezgavke. Vsak napovedni model za oceno verjetnosti prizadetosti varovalne bezgavke je potrebno pred uporabo klinično preveriti v vsaki ustanovi. S preverjanjem različnih napovednih modelov lahko ugotovimo, kateri napovedni test je najbolj uporaben v posamezni ustanovi.
		<i>ANG</i>	Eight predictive models assessing the risk of nonsentinel nodes (nonSN) involvement in patients with breast cancer sentinel node (SN) metastasis were tested in a multiinstitutional setting. Data of 200 consecutive patients with metastatic SNs and axillary lymph node dissection from each of the 5 participating centres were entered into the selected nonSN metastasis predictive tools. There were significant differences between centres in the distribution of most parameters used in the predictive models. There were also significant differences in the proportion of cases classified as having low risk of nonSN metastasis.

		Each predictive tool used in clinical practice for patient and physician decision on further axillary treatment of SN positive patients may require individual institutional validation; such validation may reveal different predictive tools to be the best in different institutions.
	Objavljeno v	United States Department of Health, Education and Welfare; Journal of the National Cancer Institute; 2012; Vol. 104, iss. 24; str. 1888-1896; Impact Factor: 14.336; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; A'': 1; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Meretoja Tuomo J., Žgajnar Janez, Gazić Barbara, Perhavec Andraž
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	1201787 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Nizozemska statistika pljučnega raka: Stresnitev na osnovi izkušenj za nov pristop
		<i>ANG</i> Dutch statistics on lung cancer: Sobering Experience for a New Approach
	Opis	<i>SLO</i> Dr. Zwitter je analiziral Nizozemsko raziskavo iz perspektive štirih elementov: biologije raka, potrditve raka, migracije stadija in zdravljenja. Odločitev o optimalnem operativnem posegu, radioterapiji in kombiniranem sistemskem zdravljenju nemetastatske bolezni je najbolj pomembna za ohranjanje kar se da velikega števila življenj.
		<i>ANG</i> Dr Zwitter analysed the Dutch survey through the perspective of these four elements: biology, verification, stage migration, and treatment. Defining optimal surgery, radiotherapy, and combined modality treatment for nonmetastatic disease is of utmost importance for saving as many lives as possible.
	Objavljeno v	Lippincott Williams & Wilkins; Journal of thoracic oncology; 2012; Vol. 7, no. 2; str. 269-271; Impact Factor: 4.473; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.712; A': 1; WoS: DM, WE; Avtorji / Authors: Zwitter Matjaž
	Tipologija	1.03 Kratki znanstveni prispevek
3.	COBISS ID	1506939 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Zasevki raka ščitnice v mrežnico in orbito
		<i>ANG</i> Choroidal and orbital metastases from thyroid cancer
	Opis	<i>SLO</i> V našem preglednem članku smo zbrali podatke o vseh doslej objavljenih poročilih v literaturi, katerih je bilo 31, o bolnikih z zasevki raka ščitnice v veznico ali orbito. Raki ščitnice redko zasevajo v veznico ali orbito. Ob pojavu težav z vidom je imela velika večina bolnikov že več let oddaljene zasevke in zelo napredovalo maligno bolezen. Bolniki z zasevki v mrežnico so imeli zamegljen vid v 81%, bolečine v očesu v 5% in občutek bliskanja v 5%. Diagnozo tumorja veznice največkrat potrdijo z neinvazivnimi metodami: ultrazvokom, presvetlitvijo, računalniško tomografijo in/ali magnetno rezonanco. Radiojod se jje kopičil v orbiti v 26% bolnikov z zasevki papilarnega ali folikularnega raka v mrežnico in/ali orbito. Zasevke, ki so povzročili popolno izgubo vida ali stalno bolečino lahko zdravimo z enukleacijo. Druge možnosti zdravljenja so: brahiterapija z radiojodnimi (jod 125) zrni, katere vstavimo episkleralno, perkutano obsevanje, radiojod (jod 131), kemoterapija in/ali tarčna terapija z malimi molekulami.
		In our review article, we looked for reports of orbital and/or ocular metastases from the thyroid and found 31 reported cases from 1979 to 2012. The orbit and globe are not common sites for metastatic thyroid carcinomas. At the time of onset of ocular symptoms, the vast majority of patients had a long history of thyroid malignancy and evidence of widely disseminated metastatic disease. Patients with choroidal metastases presented with decreased or blurred vision, eye pain, and flashes in



		ANG	81%, 5%, and 5% of cases, respectively. The diagnosis of a choroidal tumor was usually based on noninvasive diagnostic techniques such as ultrasonography, transillumination, computer tomography (CT), and/or magnetic resonance imaging (MRI) scanning. (131)I scanning revealed uptake in the orbit in 26% of cases with choroidal and/or orbital papillary or follicular carcinoma. For a metastasis that causes a definitive loss of vision and/or persistent pain, the treatment of choice was enucleation. The other treatment options were brachyradiotherapy using (125)I episcleral radioactive plaque insertion, external beam radiation, (131)I therapy, chemotherapy, and/or targeted therapy with small molecules.
	Objavljeno v		Mary Ann Liebert Publishers; Thyroid; 2013; Vol. 23, no. 5; str. 543-551; Impact Factor: 3.544; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.278; WoS: IA; Avtorji / Authors: Bešić Nikola, Lužnik Zala
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1507195	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Lokalizacija zasevanja anaplastičnega raka ščitnice
		ANG	Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma
	Opis	SLO	Podatek o pogostosti zasevanja v različne organe nam pomaga, da izvedemo ustrezne diagnostične preiskave pred in med zdravljenjem maligne bolezni. Namen naše študije je bil iz obdukcijских zapisnikov ugotoviti kam in kako pogosto zaseva anaplastični rak ščitnice. V obdobju od 1972 do 2008 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani zdravili 205 bolnikov z anaplastičnim rakom ščitnice in v 45 primerih (30 žensk, 15 moških, mediana starost 66 let) je bila napravljena obdukcija. Pri obdukciji smo zasevke našli v 41 primerih (91%). Pogosto je rak zaseval v pljuča (78%), intratorakalne bezgavke (58%), vratne bezgavke (51%), plevro (29%), nadledvične žleze (24%), jetra (20%), možgane (18%), srce (18%) in and retroperitonealne bezgavke (18%). Bolj redko so bili zasevki prisotni v osrčniku, kosteh, ledvicah, mezenteriju, peritoneju, koži, trebušni slinavki, želodcu, preponi, hipofizi, jajčniku, tankem črevesu, vratnih bezgavkah ali ustni sluznici. Oddaljeni in regionalni zasevki so bili prisotni v 23 primerih, samo oddaljeni pa v 18 primerih. Obsežna lokalna infiltracija iz primarnega tumorja je bila prisotna v 76%. Povprečno število različnih lokalizacij zasevkov je bilo $4,02 \pm 2,75$ . Zasevke v pljučih smo našli v 34 od 38 (89%) primerov z zasevki. Dve ali več lokalizacij zasevkov smo ugotovili v 84% primerov.
		ANG	Better knowledge of the frequency of metastases to different sites might help us to perform the appropriate diagnostic tests before treatment and during the course of the disease. The aim of this study was to determine the frequency of metastases from ATC in different sites as found at autopsy. Altogether, 205 patients were treated for ATC at our institute during the years 1972-2008. Autopsy was performed in 45 cases (30 females, 15 males; median age 66 years). Altogether, 41 cases (91%) had metastases at autopsy. The most common sites of metastases were the lungs (78%), intrathoracic lymph nodes (58%), neck lymph nodes (51%), pleura (29%), adrenal glands (24%), liver (20%), brain (18%), heart (18%), and retroperitoneal lymph nodes (18%). Less common sites of distant metastases were the pericardium, bones, kidneys, mesentery or peritoneum, skin, pancreas, stomach, diaphragm, pituitary gland, ovary, jejunum, axillary lymph nodes, and gingival mucosa. Both distant and regional metastases were present in 23 cases, while only distant metastases were present in 18 cases. An extensive local infiltration of the primary tumor was found in 76% of the cases. The mean number of metastatic sites was $4.02 \pm 2.75$ . Lung metastases were present in 34 of 38 (89%) of our patients who had distant metastases found at autopsy. Two or more metastatic sites were

		found at autopsy in 84% of cases.
	Objavljeno v	Mary Ann Liebert Publishers; Thyroid; 2013; Vol. 23, iss. 6; str. 709-713; Impact Factor: 3.544; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.278; WoS: IA; Avtorji / Authors: Bešić Nikola, Gazić Barbara
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1496699] Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Mednarodno multicentrično orodje za napovedovanje tveganja za štiri ali več tumorskih pozitivnih pazdušnih bezgavk pri bolnicah z rakom dojke z makrozasevki v bezgavkah
		ANG International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases
	Opis	SLO Nedavno so številni centri opustili rutinsko disekcijo pazdušnih bezgavk (DPB) pri zasevkih v varovalni bezgavki pri raku dojke. V tej študiji smo želeli razviti novo mednarodno multicentrično orodje za predvidevanje ocene tveganja za prisotnost makrozasevkov v štirih ali več varovalnih bezgavkah v pazdušni. Z logistično regresijo smo analizirali podatke 675 bolnikov iz petih evropskih centrov, ki so imeli makrozasevke v varovalnih bezgavkah in opravljeno DPB. Multivariatni napovedni model je bil ustvarjen in potrjen interno na 367 dodatnih pacientih in nato eksternoz dodatnimi 760 bolniki iz osmih različnih centrov. Prevalenca zasevkov v štirih ali več varovalnih bezgavkah v seriji posameznega centra ( $p = 0,010$ ), število metastatskih varovalnih bezgavk ( $p < 0,0001$ ), število negativnih varovalnih bezgavk ( $P = 0,003$ ), histološka velikost primarnega tumorja ( $P = 0,020$ ), in tumorsko preraščanje kapsule bezgavke ( $p < 0,0001$ ) so bili vključeni v napovedni model. Naš nov napovedni model je orodje, s katerim lahko zanesljivo ocenimo tveganje za prisotnost štirih ali več makrozasevkov v varovalnih bezgavkah pri raku dojke.
		ANG Recently, many centers have omitted routine axillary lymph node dissection (ALND) after metastatic sentinel node biopsy in breast cancer. In this study, we aim to develop a novel international multicenter predictive tool to estimate a patient-specific risk of having four or more tumor-positive axillary lymph nodes (ALN) in patients with macrometastatic sentinel node (s) (SN). A series of 675 patients with macrometastatic SN and completion ALND from five European centers were analyzed by logistic regression analysis. A multivariate predictive model was created and validated internally by 367 additional patients and then externally by 760 additional patients from eight different centers. Prevalence of four or more tumor-positive ALN in each center's series ( $P = 0.010$ ), number of metastatic SNs ( $P < 0.0001$ ), number of negative SNs ( $P = 0.003$ ), histological size of the primary tumor ( $P = 0.020$ ), and extra-capsular extension of SN metastasis ( $P < 0.0001$ ) were included in the predictive model. Our novel international multicenter-based predictive tool reliably estimates the risk of four or more axillary metastases after identifying macrometastatic SN(s) in breast cancer.
	Objavljeno v	Breast cancer research and treatment, ISSN 0167-6806, Apr. 2013, vol. 138, iss. 3, str. 817-827. Impact factor: 4,469 (2012), Avtorji: MERETOJA, Tuomo J., ŽGAJNAR, Janez, PERHAVEC, Andraž, GAZIĆ, Barbara, et al.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	1180795 Vir: COBISS.SI

Naslov	SLO	Zdravljenje bolnikov z malignim plevralnim mezoteliomom z gemcitabinom v počasni infuziji in cisplatinom	
	ANG	Treatment of patients with pleural mesothelioma with gemcitabine and cisplatin in a prolonged infusion	
Opis	SLO	Epiteloidni histološki tip mezotelioma je edini dejavnik, ki je bil povezan z boljšo prognozo in daljšim obdobjem navidezne ozdravitve in celokupnega preživetja. Zdravili smo 78 bolnikov s 4 cikli po 250 mg/m <sup>2</sup> gemcitabina v 6-urni infuziji 1. in 8. dan in cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> drugi dan vsake 3 tedne. Nadaljnji cikli so bili brez cisplatina. Kompletni odgovor je imelo 5% bolnikov, delnega 45%, bolezen je bila stabilna pri 45% bolnikov in je napredovala pri 5% bolnikov. Glede na sprejemljivo toksičnost, veliko učinkovitost in razumno ceno gre za zelo obetavno zdravljenje.	
	ANG	Epithelial histological type of mesothelioma is the only factor that was associated with a better prognosis and longer period of apparent remission and overall survival. Altogether 78 patients were treated by gemcitabine 250 mg/m <sup>2</sup> in a 6-hour infusion on days 1 and 8 and cisplatin at 75 mg/m <sup>2</sup> on day 2 of a 3week cycle for four cycles, followed by two additional cycles without cisplatin. In 5% of patients a complete response was obtained, while 45% showed a partial response. Minimal response or stable disease was seen in 45%, whereas only 5% patients progressed during treatment. Because of the acceptable toxicity, remarkable activity, and reasonable cost, this treatment should be further explored.	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	V. Kovač]; 2011; 80 f.; Avtorji / Authors: Kovač Viljem		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
2. COBISS ID	1353595	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	Novi izzivi v komunikaciji z rakavimi bolniki	
	ANG	New challenges in communication with cancer patients	
Opis	SLO	Odnosi med onkologi in njihovimi bolniki z rakom se hitro razvijajo. Onkologi in drugi strokovnjaki morajo obvladati možnosti glede zdravljenja raka in podpornega zdravljenja. Delajo pod vedno večjim ekonomskim pritiskom in v časovni stiski in pogosto niso predhodno pripravljene na izzive, ki jih prinaša njihova nova vloga in terapevtski odnos z bolniki z rakom in njihovimi sorodniki. Dobra komunikacija je osnova dobrih kliničnih rezultatov in je enako pomembna kot obvladanje sodobnih laboratorijskih testov in zapletene diagnostike. V knjigi so zbrane novosti glede sporočanja resnice in vzorcev komuniciranja v različnih delih sveta. Ta knjiga nam ponuja vpogled v nove trende in izzive v komunikaciji z rakavim bolnikom in družinami. Hkrati je neprecenljiv vir za medicinske strokovnjake, edukatorje in bolnike pri vzpostavljanju močnega partnerstva, ki temelji na resnici in vzajemnem razumevanju.	
	ANG	The relationship between oncologists and their cancer patients is rapidly evolving. Oncologists and other cancer professionals master new anticancer and supportive treatment options, while working under increasing economic pressure and time constraints, and are often unprepared to deal with all the challenges of their new position in a therapeutic relationship with cancer patients and families. Good communication is as essential as are modern laboratory tests and sophisticated diagnostics to achieve the best clinical results. This book updates the evolution of truth-telling and communication patterns worldwide and offers insights into the recent trends and emerging challenges in communication with cancer patients and families. It is an	

		invaluable resource to medical professionals, educators and patients in establishing a strong and effective partnership built on trust and mutual understanding.
Šifra	C.01	Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
Objavljeno v	Springer; 2013; XXIII, 528 str.; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Surbone Antonella, Zwitter Matjaž, Rajer Mirjana, Stiefel Richard	
Tipologija	2.01 Znanstvena monografija	
3.	COBISS ID	698747 Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	MACAULAY, Calum E., GARNER, David, USKRAŠOVEC, Marija, STROJAN FLEŽAR, Margareta, ŽGANEC, Mario, LAVRENČAK, Jaka, PALČIČ, Branko, FERGUSON, Gary William. Metoda in sistem za detekcijo z malignostjo povezanih sprememb: EP 1532573 (B1), 20081015. München: Evropski Patentni Urad, 2008.
	ANG	MACAULAY, Calum E., GARNER, David, US-KRAŠOVEC, Marija, STROJAN FLEŽAR, Margareta, ŽGANEC, Mario, LAVRENČAK, Jaka, PALČIČ, Branko, FERGUSON, Gary William. A method and a system for detection of malignancyassociated changes : EP 1532573 (B1), 20081015. München: European Patent Office, 2008.
Opis	SLO	Jaka Lavrenčak je sodeloval pri pripravi metode in sistema za zaznavanje malignih sprememb v celicah, katere lahko zaznamo s citometričnimi metodami.
	ANG	Jaka Lavrečak collaborated in development of method and system for recognition of malignant cell characteristics which can be detected by cytometric imaging.
Šifra	F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov
Objavljeno v	EP 1532573 (B1), 20081015. München: European Patent Office, 2008.	
Tipologija	2.23 Patentna prijava	
4.	COBISS ID	268725760 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Atlas krvnih celic
	ANG	Atlas of blood cells
Opis	SLO	Atlas krvnih celic bo v pomoč pri delu laboratorijskim delavcem in hematologom. Kot študijsko gradivo jo bodo uporabljali študenti medicine, stomatologije in farmacije.
	ANG	Atlas of blood cells will be useful for laboratory proffesionals and hematologists. As study material will be used by students of medicine, dentistry and pharmacy.
Šifra	C.02	Uredništvo nacionalne monografije
Objavljeno v	Slovensko društvo za hematoonkološko diagnostiko; 2013; 91 str.; Avtorji / Authors: Podgornik Helena, Pretnar Jože, Černelč Peter	
Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid	
5.	COBISS ID	32649472 Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Radiology and oncology. Kovač, Viljem (odgovorni urednik od 1998 dalje).
	ANG	Radiology and oncology. Kovač, Viljem (editor-in-chief since 1998).
Opis	SLO	Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo Sekcija za radiologijo; Zagreb: Hrvaško zdravniško društvo Hrvaško združenje za radiologijo, ISSN 13182099. <a href="http://ojs.szd.si/index.php/ro/index">http://ojs.szd.si/index.php/ro/index</a> . [COBISS.SIID 32649472]

	ANG	Radiology and oncology. Kovač, Viljem (editor-in-chief since 1998). Ljubljana: Slovenian Medical Society Section of Radiology; [Zagreb]: Croatian Medical Association Croatian Society of Radiology, since 1992. ISSN 13182099. <a href="http://ojs.szd.si/index.php/ro/index">http://ojs.szd.si/index.php/ro/index</a> . [COBISS.SIID 32649472]
Šifra	C.01	Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
Objavljeno v		Radiology and oncology. ISSN 13182099. <a href="http://ojs.szd.si/index.php/ro/index">http://ojs.szd.si/index.php/ro/index</a> .
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>7</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Pred začetkom zdravljenja z rituksimabom in kemoterapijo smo 114 bolnikom z B-celičnim limfomom s kvantitativno pretočno citometrijo določili ekspresijo antigena CD20. Bolniki, ki so imeli popoln odziv na zdravljenje z rituksimabom so imeli višjo ekspresijo antigena CD20 v primerjavi s tistimi in daljše preživetje od tistih z nižjo ekspresijo CD20.

Pri 43 MSI-H kolorektalnih rakih smo iskali nove tarče za metilacijo in ugotavljali naravo metilacijskega procesa in vpliv metilacije specifičnega mesta CpG na gensko ekspresijo. Metilacijo CpG mesta smo odkrili v 12-ih tumor supresorskih genih. Glede na vzorec metilacije obstajata dve skupini MSI-H kolorektalnih rakov, ki se razlikujeta glede na starost. Naši rezultati kažejo, da metilacija na specifičnem mestu CpG v promotorju lahko odraža izklop gena in zato lahko služi kot biomarker.

Klinični potek kronične limfatične levkemije (CLL) je lahko indolenten ali zelo agresiven. Izraženost beljakovine ZAP-70 je potencialno uporaben prognostični marker za potek bolezni. Večina študij je bila narejena na krvnih vzorcih, le nekatere so bile narejene na vzorcih bezgavk. Namen naše študije je bil ugotoviti ali je izraženost beljakovine ZAP-70 podobna v tankoigelnih aspiratih (TA) bezgavk in v krvnih vzorcih. Drugi namen naše študije je bil opredeliti prognostično vrednost izraženosti beljakovine ZAP-70. Analizirali smo izraženost beljakovine ZAP-70 v 54 FA vzorcih bezgavk in 35 vzorcih krvi bolnikov s KLL. V 21 primerih sta bila vzorca bezgavke in krvi od istega bolnika. Izraženost beljakovine ZAP-70 smo določili na osnovi izraženosti te beljakovine v celicah KLL, v B in T limfocitih z indeksom ZAP-70. Indeks ZAP-70 je bil negativen v 12/54 (22%) TA bezgavk in v 13/35 (37%) krvnih vzorcev. Indeks ZAP-70 pa je bil pozitiven v 42/54 (78%) TA bezgavk in v 22/35 (63%) krvnih vzorcev. Kaže, da je klinični potek KLL boljši v skupini bolnikov z negativnim ZAP-70 indeksom v primerjavi z pozitivnim indeksom. Ugotovili pa smo, da je indeks ZAP-70 višji v TA vzorcih bezgavk v primerjavi s krvnimi vzorci. Naši preliminarni podatki kažejo, da bi lahko bil negativni indeks ZAP-70 povezan z dobro prognozo KLL, pozitivni indeks ZAP-70 pa z bolj agresivnim potekom KLL.

V naši fazi II študiji smo zdravili 78 bolnikov s 4 ciklusi po 250 mg/m<sup>2</sup> gemcitabina v 6-urni infuziji 1. in 8. dan in cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> drugi dan vsake 3 tedne. Nadaljnji ciklusi so bili brez cisplatina. Kompletni odgovor je imelo 5% bolnikov, delnega 45%, bolezen je bila stabilna pri 45% bolnikov in je progredirala pri 5% bolnikov. Glede na sprejemljivo toksičnost, veliko učinkovitost in razumno ceno gre za zelo obetavno zdravljenje.

Anaplastični rak ščitnice (ARŠ) lahko nastane na novo ali pa iz že obstoječega diferenciranega raka ščitnice (RŠ). Znano je, da večja vsebnost joda v dieti povzroči večjo pogostost papilarnega RŠ in manjšo pogostost folikularnega RŠ. Ni pa bilo znano, kako sprememba vnosa joda vpliva na pogostost pojavljanja ARŠ. Namen naše študije je bil primerjati incidenco ARŠ v obdobju, ko je bila vsebnost kaljevega jodida v soli 10 mg/kg in 25 mg/kg. V Sloveniji smo v obdobju od 1972-2008 zdravili 205 bolnikov (140 žensk, 65 moških; mediana starost 69 let) z ARŠ. V Sloveniji je bila sol iodirana z 10 mg kalijevega jodida/kg v obdobju 1972-1977, v

obdobju 1998 do 2008 pa z 25 mg kalijevega iodida/kg. Primerjali smo pogostost pojavljanja ARŠ v obeh obdobjih. Povprečna incidenca ARŠ v obdobju 1998-2008 je bila 6,2 (od 3-12), v obdobju 1972-1997 pa 4 (od 2-10) bolnikov na leto. Incidenca ARŠ se je znižala, odkar imamo večjo vsebnost joda v soli. Naše ugotovitve odpirajo nova vprašanja glede vpliva joda na dediferenciacijo tumorjev.

ANG

Prior to the beginning of treatment, 114 patients with B-cell lymphoma treated with rituximab and chemotherapy had CD20 expression assessed by quantitative flow cytometric measurements. Patients who achieved complete response after rituximab therapy had a significantly higher expression of the CD20 antigen and longer overall survival than patients with a CD20 expression level below the cut-off value.

In 43 MSI-H colorectal cancers we searched for new targets of promoter methylation, inspected the nature of methylation process, and the influence of methylation at specific CpG site on gene expression. CpG methylation was detected in 12 tumor suppressor genes. According to the detected methylation pattern, two groups of tumors, significantly differing in age, exist in MSI-H colorectal cancers. Our study also suggests that methylation at a specific CpG island in the promoter could be the representative for gene silencing and therefore serve as a biomarker. The clinical course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) can be indolent or very aggressive. ZAP-70 protein expression has been shown as a potentially useful prognostic marker to predict the course of the disease. The majority of studies on ZAP-70 protein expression have been performed on whole blood samples (WBS), while some on lymph nodes (LN). The aim of our study was to examine if ZAP-70 protein expression in fine needle aspirates (FNAs) of LN is comparable to that in WBS and secondly, to evaluate ZAP-70 index prognostic value. We analysed ZAP-70 protein expression in 54 LN FNAs and 35 WBS of patients with CLL. In 21 cases, LN FNAs and WBS were from the same patient. ZAP-70 protein expression was determined by ZAP-70 index, calculated on the basis of ZAP-70 protein expression in CLL cells, B and T lymphocytes. ZAP-70 index was negative in 12/54 (22%) LN FNAs and 13/35 (37%) WBS, but positive in 42/54 (78%) LN FNAs and in 22/35 (63%) WBS. The clinical outcome seemed to be better in the group of patients with negative ZAP-70 index compared to those with positive ZAP-70 index. We found out that ZAP-70 indices were significantly higher in LN FNAs than in WBS. Our preliminary results showed that negative ZAP-70 index could have been associated with a favorable outcome of CLL and positive ZAP-70 index with a more aggressive disease.

In our phase II study, 78 patients were treated by gemcitabine 250 mg/m<sup>2</sup> in a 6-h infusion on days 1 and 8 and cisplatin at 75 mg/m<sup>2</sup> on day 2 of a 3-week cycle for four cycles, followed by two additional cycles without cisplatin. 5% of patients showed a complete response and 45% showed a partial response. Minimal response or stable disease was seen in 45%, whereas only 5% patients progressed during treatment. Because of the acceptable toxicity, remarkable activity, and reasonable cost, this treatment should be further explored.

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) may arise de novo or from a preexistent differentiated carcinoma. It is well known that higher iodine intake in the diet causes higher frequency of papillary thyroid carcinoma (PTC), but decreases the frequency of follicular thyroid carcinoma (FTC). However, it is not known how the change in iodine intake influences the frequency of ATC. A total of 205 patients with ATC (140 females, 65 males; median 69 years) were treated in the Republic of Slovenia between 1972 and 2008. In Slovenia, the salt was iodinated with 10 mg of potassium iodide/kg from 1972-1977. From 1998 to 2008 the degree of iodination of salt was increased to 25 mg of potassium iodide/kg. The frequency of ATC during the two periods and the characteristics of the patients during these periods were compared. The mean incidences of ATC during 1998-2008 and 1972-1997 was 6.2 (range 3-12) and 4 (range 2-10) patients per year, respectively. Our conclusion is that the incidence of ATC decreased after higher iodination of salt. Our findings suggest that iodine has an impact on tumor dedifferentiation.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Dosežki raziskovalnega programa so bili v obdobju od leta 2009 do leta 2013 objavljeni kot sestavek ali poglavje v monografskih publikacijah kar 33-kreta. Člani naše programske skupine so avtorji številnih strokovnih in znanstvenih mednarodnih in domačih člankih, predstavljeni pa so bili na številnih mednarodnih in domačih znanstvenih in strokovnih prireditvah, kar je

prispevalo k prepoznavnosti Slovenije v svetu in omogočilo vključevanje slovenskih raziskovalcev v mednarodno znanstveno sodelovanje.

V Sloveniji so izsledki našega programa prispevali k uvajanju novih metod v rutinsko delo in bolj racionalno diagnostiko in zdravljenje bolnikov. Tako se je izboljšala kvaliteta oskrbe bolnikov.

Člani naše programske skupine delajo v Kliničnem centru v Ljubljani in na Onkološkem inštitutu in na osnovi izsledkov raziskav naše programske skupine spreminjajo diagnostične in terapevtske algoritme (npr. glede raka dojk, malignih limfomov,...). Izboljšala se je zanesljivost diagnostičnih metod za dokaz levkemije, limfomov, plazmacitomov, sarkomov mehlih tkiv, raka dojk, ščitnice, materničnega vratu, debelega črevesa, danke in zasevkov v jetrih. V zadnjih letih natančnejša diagnostika tumorjev omogoča bolj racionalno zdravljenje bolnikov s tarčnimi zdravili (npr. določanje HER2 statusa pri raku dojk in želodca), kar izboljša rezultate zdravljenja.

Člani naše programske skupine aktivno sodelujemo tudi z raziskovalci iz drugih programov in projektov v Sloveniji in tujini. Med drugim so člani naše programske skupine sodelovali pri uvajanju transplantacije matičnih celic pri zdravljenju srčnega popuščanja in pri varni uporabi elektrokemoterapije pri tumorjih jeter. V letu 2012 smo na oddelku za citologijo Onkološkega inštituta pričeli uporabljati nov šestbarvni pretočni citometer. Ne preseneča, da so postale storitve pretočne citometrije našega laboratorija bolj uporabne tudi za raziskovalce iz drugih raziskovalnih programov. Rezultat tega dela je že objavljen v reviji Biomaterials, pri kateri je bil soavtor naš raziskovalec Jaka Lavrenčak. V laboratoriju za patologijo smo dopolnili delo s tkivnimi mrežami še z klinično izredno uporabnimi določitvami ekspresije HER2 pri tumorjih želodca in gastroezofagealnega prehoda, zato v bodoče pričakujemo intenziviranje raziskovalnega sodelovanja s kirurgi iz Kliničnega centra v Ljubljani.

ANG

The achievements of our programme were from year 2009 to 2013 published as chapters or contributions in 33 monographic publications. Members of our programme group are authors of several professional and scientific papers published in international and Slovenian journals. Our findings were presented in many international and Slovenian professional and scientific meetings. This lead and contributed to better international recognition of Slovenia and enabled Slovenian researchers to integrate in the international scientific cooperation. In Slovenia, achievements of our programme were intergrated in a routine workup and more rational diagnostics and therapy of the patients. That contributed to improvement of provided quality of patients care.

Members of our programme group are employed at the Medical Clinical Centre in Ljubljana and at the Institute of Oncology. On the basis of our findings and work, members of our programme change diagnostics and therapeutics algorithms (for example treatment of patients with breast carcinoma, malignant lymphoma,...). The reliability of diagnostic methods has improved in the field of leukemia, malignant lymphoma, plasmacytoma, soft tissue sarcoma and carcinoma of breast, thyroid, colon, cervical cancer, rectum and liver metastases. In former years, more accurate diagnosis of tumors enables more rational treatment of patients with target therapy (for example HER2 status in breast or gastric carcinoma), which improves the results of therapy.

Members of our program group actively collaborate with researchers from other programs and projects in Slovenia and abroad. Members of our program group participated in the introduction of stem cell transplantation in the treatment of heart failure and the safe use of electrochemotherapy in liver tumors. In 2012, at the Department of Cytology of Institute of Oncology we began to use the new six-ink flow-cytometer. It is not surprising that the services of flow-cytometry laboratory is very useful for researchers from other research programs. The result of this work has been published in the journal Biomaterials in which one of co-authors was our researcher Jaka Lavrenčak. In the laboratory of department of pathology, we started to use tissue networks classifications for determination of HER2 expression in tumors of the stomach and gastroesophageal transition. This is clinically very useful, so in the future we expect intensification of research collaboration with surgeons from the University Medical Centre in Ljubljana.

## **10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013<sup>11</sup>**

**10.1. Diplome<sup>12</sup>**

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	9
bolonjski program - II. stopnja	7
univerzitetni (stari) program	

**10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
0	Minka Macanovič	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Melita Žakelj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
16229	Viljem Kovač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mateja Horvat	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
23818	Tadej Pajič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

- Mag.** - Znanstveni magisterij  
**Dr.** - Doktorat znanosti  
**MR** - mladi raziskovalec

**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
26531	Gašper Pilko	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	B - Družbene dejavnosti	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi  
**B** - gospodarstvo  
**C** - javna uprava  
**D** - družbene dejavnosti  
**E** - tujina  
**F** - drugo

**12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter studentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja  
**B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine  
**C** - študent – doktorand iz tujine  
**D** - podoktorand iz tujine

**13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.<sup>15</sup>**



SLO

Naši raziskovalci so vodili/koordinirali naslednje mednarodne raziskave:

Prof. Dr. N. Bešič: Molekularni profil parnih vzorcev biomarkerjev za zasevke papilarnega mikrokarcinoma ščitnice sodelovanje z Genetic Bases of Thyroid Tumor Laboratory, Division of Genetics, Department of Morphology and Genetics, Federal University of São Paulo, v Sao Paulu v Braziliji (Prof.dr.Janete Cerutti).

Prof dr. N. Bešič: Očistek tiroglobulina po totalni tiroidektomiji pri bolnikih z rakom ščitnice s Tg protitelesi in pri bolnikih brez Tg protiteles sodelovanje z laboratorijem prof. Carol Spencer v USC Endocrine Laboratories, Los Angeles, USA.

Prof. dr. M. Zwitter: Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti in varnosti peroralne uporabe učinkovine BIBF 1120.

Prof.dr.M Zwitter: Mednarodna klinična študija CONVERT: Klinična študija 3. faze z naključnim izborom med dvakrat dnevnim ali enkrat dnevnim obsevanjem, oboje s sočasno kemoterapijo s cisplatinom in etoposidom pri bolnikih z omejeno razširjenostjo drobnoceličnega pljučnega raka.

Raziskovalci naše programske skupine so bili ključni pri izvedbi številnih mednarodnih projektov (števine sponzorirajo farmacevtske družbe), ki so se in se izvajajo na Onkološkem inštitutu, čeprav niso odgovorni raziskovalci za posamezno študijo. Dr.Gazičeva sodeluje pri sedmih mednarodnih in petih slovenskih študijah, dr.Mušičeva pa pri treh mednarodnih študijah).

#### **14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

Prof dr. N. Bešič: Genetski označevalci raka Huerthlejevih celic ščitnice

Prof. dr. M. Zwitter: Multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje faze III z namenom ocene učinkovitosti in varnosti peroralne uporabe učinkovine BIBF 1120.

Prof.dr.M Zwitter: Mednarodna klinična študija CONVERT: Klinična študija 3. faze z naključnim izborom med dvakrat dnevnim ali enkrat dnevnim obsevanjem, oboje s sočasno kemoterapijo s cisplatinom in etoposidom pri bolnikih z omejeno razširjenostjo drobnoceličnega pljučnega raka

Prof. dr. M. Zwitter: Vinkristin in cisplatin, oba v kombinaciji z gemcitabinom ali pemetrexedom za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč – VIP študija

Prof. dr. M. Zwitter: Gemcitabin v podaljšani infuziji v kombinaciji s cisplatinom za bolnike z napredovalim rakom pljuč in mezoteliomom

Prof. dr. M. Zwitter: Spremljanje zdravljenja z erlotinibom pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija IIIb/IV

Prof. dr. M. Zwitter: Izmenično zdravljenje z inhibitorjem tirozin kinaze in citostatsko terapijo pri bolnikih z napredovalim pljučnim rakom (Študija ITAC 2)

Prof. dr. M. Zwitter: Primerjava dveh shem zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč za bolnike v stanju zmogljivosti WHO 2 STOG10

Dr. V Kovač: Agili zdravljenje bolnikov z malignim mezoteliomom plevre: Primerjava zdravljenja s cisplatinom in pemetrexetom vs cisplatinom in gemcitabinom v počasni infuziji, randomizirana raziskava, faza II.

#### **15.Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)<sup>17</sup>**

SLO

Tehnologijo s katero razpolagamo, uporabljamo za razvoj novih diagnostičnih in terapevtskih možnosti. Vpeljujemo nove metode (npr.šestkanalni pretočni citometer), avtomatske metode fluorescentne in situ hibridizacije, citogenetike in histogenetike za natančnejšo diagnostiko. To omogoča bolj usmerjeno in kolikor je mogoče racionalno

zdravljenje z izredno dragimi tarčnimi zdravili.

Naše raziskave so izrazito usmerjeno v implementacijo naših izsledkov v prakso. Rezultati naših raziskav vodijo k večji standardizaciji in avtomatizaciji laboratorijske diagnostike. Kvalitetno opravljene preiskave, ki so plod naših raziskav in izboljšav vsakdanje prakse omogočijo racionalno nadaljnjo diagnostiko. To celotno diagnostiko znatno poceni, saj se izognemo nepotrebnim preiskavam, ki so eden od vzrokov enormnih stroškov v zdravstvu. Naši standardizirani izvidi prispevajo k optimalnemu zdravljenju.

Kvalitetni izvidi naših laboratorijev so tržna niša za bolnike iz tujine, ki v vedno večjem številu že prihajajo na preiskave v naše laboratorije. Na temelju našega izvida se odločijo, če bodo raka dojke (mutacija gena HER), melanoma (mutacija gena BRAF), pljuč (geni EGFR, VEGF, EML4, ALK) debelega črevesa in danke (mutacija gena KRAS) zdravili s tarčnimi zdravili. Zdravljenje je smiselno le pri bolnikih z ustrezno mutacijo gena. Zdravimo le tiste bolnike, pri katerih je tako zdravljenje res lahko učinkovito. To pomeni izjemno velik prihranek za zdravstveno zavarovalnico. Zdravljenje s tarčnimi zdravili namreč mesečno lahko stane celo več kot 10000 evrov. Naše raziskave torej pomenijo ogromen finančni prihranek za zdravstveno blagajno in celotno družbo.

**16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali**

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v 2013<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

VEDA 3. Medicina

Področje: 3.04 Onkologija

Dosežek: Pri založbi Springer je izšla knjiga "New challenges in communication with cancer patients", katere urednik je prof.dr. Matjaž Zwitter

Vir: COBISS-ID 1353595 in ISBN 978-1-4614-3369-9

Onkologi in drugi strokovnjaki morajo obvladati možnosti glede zdravljenja raka in podpornega zdravljenja. Delajo pod vedno večjim ekonomskim pritiskom in v časovni stiski in pogosto niso predhodno pripravljene na izzive, ki jih prinaša njihova nova vloga in terapevtski odnos z bolniki z rakom in njihovimi sorodniki. Dobra komunikacija je osnova dobrih kliničnih rezultatov in je enako pomembna kot obvladavanje sodobnih laboratorijskih testov in zapletene diagnostike. V knjigi so zbrane novosti glede sporočanja resnice in vzorcev komuniciranja v različnih delih sveta. Knjiga ponuja vpogled v nove trende in izzive v komunikaciji z rakavim bolnikom in družinami.

**17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

VEDA 3. Medicina

Področje: 3.04 Onkologija

Dosežek: NEOADJUVANTNA KEMOTERAPIJA PRI LOKOREGIONALNO NAPREDOVALEM PAPILARNEM RAKU ŠČITNICE

Vir: COBISS 1453691

Dokazali smo, da je zdravljenje s kemoterapijo lahko učinkovito pri lokoregionalno inoperabilnem raku ščitnice. Analizirali smo podatke o neoadjuvantnem zdravljenju 16-ih bolnikov s papilarnim rakom ščitnice. Povprečna velikost tumorja je bila 9,7 cm, sedem bolnikov je imelo pT4 tumor, deset bolnikov regionalne zasevke, pri sedmih so bili prisotni tudi oddaljeni zasevki. Enajst bolnikov smo zdravili z vinblastinom, dva sta dobili vinblastin in adriamicin, trije pa so bili zdravljeni z drugimi citostatiki. Ugotovili smo, da se je primarni tumor zmanjšal za več kot polovico v 44%. Podobno učinkovita je predoperativna kemoterapija tudi pri folikularnem in slabo diferenciranem raku ščitnice. Za več kot polovico se je tumor zmanjšal pri 45% bolnikov s folikularnim rakom in 38% bolnikov s slabo diferenciranim rakom ščitnice.

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščenca oseba JRO  
in/ali RO s koncesijo:*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Nikola Bešič

### ŽIG

Kraj in datum: 

Ljubljana	4.4.2014
-----------	----------

### Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/53

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je

dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obih primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot prirponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2014 v1.00a

23-CA-79-E3-86-7A-70-57-34-04-41-03-39-E3-E3-93-8A-72-63-40

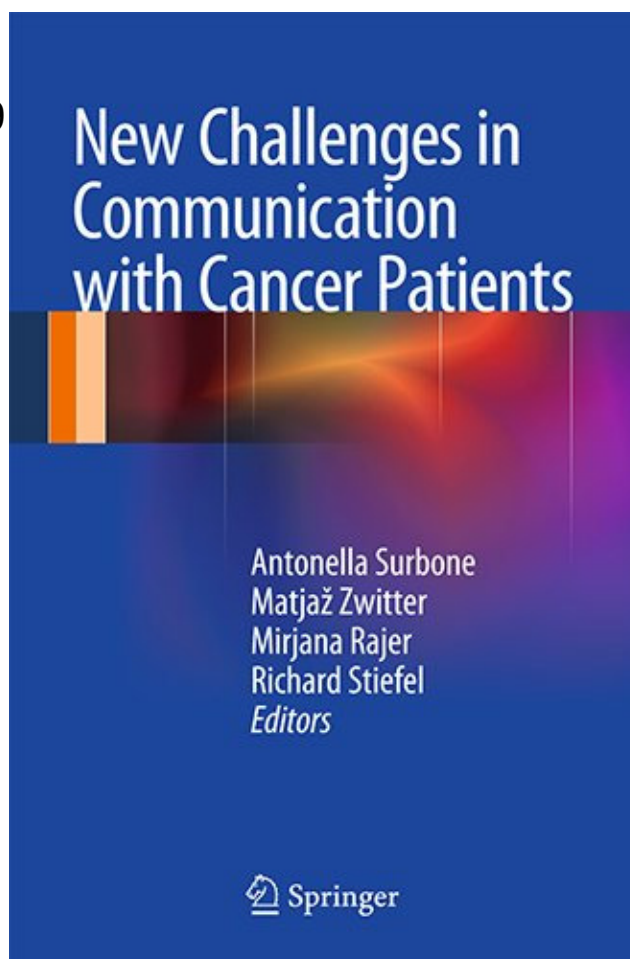
## **Priloga 1**

VEDA 3. Medicina

Področje: 3.04 Onkologija

Dosežek: Pri založbi Springer je izšla knjiga "New challenges in communication with cancer patients", katere urednik je prof.dr. Matjaž Zwitter

Vir: ISBN 978-1-4614-3369-9



Odnosi med onkologi in njihovimi bolniki z rakom se hitro razvijajo. Onkologi in drugi strokovnjaki morajo obvladati možnosti glede zdravljenja raka in podpornega zdravljenja. Delajo pod vedno večjim ekonomskim pritiskom in v časovni stiski in pogosto niso predhodno pripravljene na izzive, ki jih prinaša njihova nova vloga in terapevtski odnos z bolniki z rakom in njihovimi sorodniki. Dobra komunikacija je osnova dobrih kliničnih rezultatov in je enako pomembna kot obvladanje sodobnih laboratorijskih testov in zapletene diagnostike. V knjigi so zbrane novosti glede sporočanja resnice in vzorcev komuniciranja v različnih delih sveta. Ta knjiga nam ponuja vpogled v nove trende in izzive v komunikaciji z rakavim bolnikom in družinami. Hkrati je neprecenljiv vir za medicinske strokovnjake, edukatorje in bolnike pri vzpostavljanju močnega partnerstva, ki temelji na resnici in vzajemnem razumevanju.

## **Priloga 2**

VEDA 3. Medicina  
Področje: 3.04 Onkologija

**Dosežek: NEOADJUVANTNA KEMOTERAPIJA PRI LOKOREGIONALNO  
NAPREDOVALEM PAPILARNEM RAKU ŠČITNICE** Vir: Thyroid, ISSN 1050-7256

THYROID  
Volume 23, Number 2, 2013  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/thy.2012.0194

## Neoadjuvant Chemotherapy in 16 Patients with Locally Advanced Papillary Thyroid Carcinoma

Nikola Besic,<sup>1</sup> Marija Auersperg,<sup>1</sup> Marta Dremelj,<sup>2</sup> Barbara Vidergar-Kralj,<sup>3</sup> and Barbara Gazic<sup>4</sup>

Dokazali smo, da je zdravljenje s kemoterapijo lahko učinkovito pri lokoregionalno inoperabilnem raku ščitnice. Analizirali smo podatke o neoadjuvantnem zdravljenju 16-ih bolnikov s papilarnim rakom ščitnice. Povprečna velikost tumorja je bila 9,7 cm, sedem bolnikov je imelo pT4 tumor, deset bolnikov regionalne zasevke, pri sedmih so bili prisotni tudi oddaljeni zasevki. Enajst bolnikov smo zdravili z vinblastinom, dva sta dobili vinblastin in adriamicin, trije pa so bili zdravljeni z drugimi citostatiki. Ugotovili smo, da se je primarni tumor zmanjšal za več kot polovico v 44%. Podobno učinkovita je predoperativna kemoterapija tudi pri folikularnem in slabo diferenciranem raku ščitnice. Za več kot polovico se je tumor zmanjšal pri 45% bolnikov s folikularnim rakom in 38% bolnikov s slabo diferenciranim rakom ščitnice.